

Acide valproïque et grossesse : risque d'autisme confirmé

Dans notre dernier bulletin, nous avons résumé les résultats de la cohorte prospective observationnelle ayant confirmé le risque d'anomalie du neurodéveloppement chez les nouveau-nés exposés in utero à l'acide valproïque. Mais le risque d'autisme, évoqué sur des cas rapportés et quelques études, n'avait pas encore été confirmé.

Cette étude danoise a suivi une cohorte de 655,615 enfants nés entre 1996 et 2006. Parmi les 655,107 enfants non exposés à l'acide valproïque in utero, 5423 ont eu un diagnostic d'anomalie autistique (autisme, syndrome d'Asperger, autisme atypique ou autre anomalie développementale similaire) dont 2058 un diagnostic d'autisme, soit un risque absolu après 14 ans de suivi de 1,53% [1,47% - 1,58%] pour les anomalies du spectre de l'autisme et de 0,48% [0,46% - 0,51%] pour l'autisme. En revanche, chez les 508 enfants exposés in utero au valproate de sodium, 14 ont eu un diagnostic d'anomalie autistique dont 9 un diagnostic d'autisme, soit un risque absolu après 14 ans de suivi de 4,42% [2,59% - 7,46%] pour les anomalies du spectre de l'autisme et de 2,50% [1,30% - 4,81%] pour l'autisme. Les auteurs concluent que l'exposition in utero à l'acide valproïque multiplie le risque d'anomalies du spectre de l'autisme par 3 [1,7 - 5] et le risque d'autisme par 5,2 [2,7 - 10]. A la différence du risque malformatif pour lequel il existe un effet-dose, le risque d'autisme était identique quelque soit la posologie maternelle. Mais en cas de traitement maternel par acide valproïque au 3ème trimestre, le risque était majoré, mais non significativement, par rapport au 1er trimestre seul. Plus surprenant, le risque d'autisme diminuait, mais restait plus élevé que dans la population générale, si la mère avait stoppé l'acide valproïque au moins 1 mois avant la conception. Enfin, le risque d'autisme était identique quelle que soit l'indication maternelle de l'acide valproïque, et n'était pas augmenté avec les autres antiépileptiques étudiés (carbamazépine, oxcarbazépine, lamotrigine et clonazépam), ce qui suggère un effet propre de l'acide valproïque.

On savait déjà qu'en raison des risques malformatifs et de retard du neuro-développement, l'acide valproïque devait être systématiquement stoppé avant la grossesse, mais cette étude conduit maintenant à se poser également la question de son utilisation chez la femme en âge de procréer puisque le risque d'autisme semble augmenté même si cet antiépileptique est stoppé avant la conception.

JAMA 2013; 309:1696-1703