

En 1998

Travail original

Diagnostic anténatal échographique chez la mère épileptique sous acide valproïque

Etude rétrospective de 161 cas du Registre France/Centre-Est de malformations congénitales

R. Bradaï *, E. Robert **

* Service de Gynécologie-Obstétrique (Pr Raudrant), Hôtel-Dieu, Lyon.

** Institut Européen des Génomutations, 86, rue Docteur-Edmond-Locard, Lyon.

RÉSUMÉ

Objectif de l'étude. Apprécier la réalité et l'efficacité du diagnostic échographique anténatal chez les mères épileptiques sous acide valproïque.

Modalités de l'étude. A partir des données du registre France/Centre-Est de malformations, ont été sélectionnés les fœtus/nouveaux-nés malformés, de mères épileptiques traitées par (mono ou polythérapie) acide valproïque. Nous avons étudié l'évolution du nombre de cas détectés in utero, selon les années, la nature du traitement et le type de malformation.

Résultats. Parmi les 161 mères sous Dépakine, 60 % étaient sous monothérapie. Au cours des années 1994 à 1996, ce taux a presque atteint 100 %.

Trente pour cent des fœtus/enfants étaient porteurs d'au moins une des malformations classiquement associées à l'épilepsie, fentes labiales et/ou palatines ou cardiopathies. C'est pour ces dernières que l'amélioration du taux de détection a été la plus nette. D'autres anomalies majeures sont plus spécifiques de l'acide valproïque, et représentent également 30 % environ des malformations : 35 spina bifida, 18 hypospadias et 6 réductions de membres.

Conclusion. La pratique de toute échographie pendant la surveillance d'une grossesse doit être morphologique et cela devrait permettre à l'avenir de détecter un grand nombre de malformations majeures chez les fœtus de femmes épileptiques sous acide valproïque.

Mots-clés : Acide valproïque • Grossesse • Malformations • Echographie.

SUMMARY : Ultrasound antenatal diagnosis in epileptic women on valproic acid.

Objective of study. To assess the reality and efficacy of antenatal ultrasound diagnosis in epileptic women on valproic acid.

Study design. From the France/Central-Est registry of malformations we selected both fetuses and infants presenting with malformations born to epileptic women treated with valproic acid alone or in combination regimens. We studied the evolution in the number of cases diagnosed in utero according to the period, the nature of treatment and the type of malformation.

Results. Among the 161 women undergoing valproic acid treatment, 60% were valproic acid alone. This rate was about 100% during the years 1994-1996. About 30% of fetuses/newborns presented with at least one of the malformations usually associated with epilepsy, namely oral clefts and heart diseases. The improvement in the rate of ultrasound diagnosis was the most pronounced for these pathologies. Other major anomalies were specific of valproic acid, accounting for 30% approximately of the malformations observed: 35 spina bifida, 18 hypospadias and 6 limb reductions.

Conclusion. Any ultrasound examination carried the monitoring of pregnant women should assess morphology and should in the future make it possible to diagnose most of the major malformations of fetus from epileptic women treated with valproic acid.

Key words : Valproic acid • Pregnancy • Malformations • Ultrasound.

Le risque tératogène des anti-épileptiques est établi depuis plus de 15 ans [1, 2]. Un enfant né de mère épileptique a deux à trois fois plus de risque d'avoir une malformation qu'un autre enfant [3, 4]. Cependant le potentiel tératogène de ces médica-

ments est modéré et ne contre-indique pas la grossesse chez les femmes épileptiques [5, 6]. Les malformations majeures les plus fréquemment observées sont les fentes palatines ou labio-palatines (FLP) et les malformations cardiaques. Viennent

Tirés à part : R. Bradaï,
Service de Gynécologie-Obstétrique (Pr Raudrant), Hôtel-Dieu, 1, place de l'Hôpital, 69002 Lyon.

Reçu le 11 août 1997. Avis du Comité de lecture le 3 novembre 1997. Définitivement accepté le 9 février 1998. © MASSON, Paris, 1998.

ensuite les malformations squelettiques, digestives, génito-urinaires et urologiques [2, 4, 7].

Les malformations mineures sont représentées par la dysmorphie cranio-faciale et les anomalies des extrémités telles qu'hypoplasie des ongles [8]. Cependant, cette dysmorphie est difficile à affirmer, et son caractère spécifique des enfants exposés à l'acide valproïque est discutable.

Depuis 1982 [9], l'attention est attirée sur le risque de survenue de spina bifida (SB) lié à la prise de l'acide valproïque (Dépakine®), alors que ce médicament n'était pas jusqu'alors considéré comme tératogène.

Les progrès réalisés en quelques années par l'échographie et les échographistes autorisent aujourd'hui le diagnostic in utero d'un certain nombre de malformations fœtales, et permettent de rassurer des femmes soumises à un risque tératogène potentiel sur l'intégrité morphologique de leur enfant [10].

Le diagnostic échographique, dans notre service, de malformations majeures chez un fœtus de femme épileptique traitée à l'acide valproïque, nous a conduit à nous intéresser aux possibilités actuelles de diagnostic prénatal chez les patientes dans cette situation.

Nous avons utilisé les données du registre France/Centre-Est [11] sur les malformations observées chez des femmes épileptiques sous acide valproïque afin d'apprécier la réalité et l'efficacité du diagnostic échographique anténatal.

L'objectif de l'étude est de voir l'évolution dans la région Centre-Est du nombre des grossesses sous acide valproïque déclarées et du type des malformations observées et du taux de détection selon l'anomalie et la période.

■ MATÉRIEL ET MÉTHODES

Le registre de malformations a été créé à Lyon en 1973. Depuis 1978 il est intégré à l'Institut européen des Génomutations. Son objectif principal est la surveillance de la prévalence des malformations dans une population régionale, mais les données accumulées permettent également des études épidémiologiques descriptives ou analytiques. Il couvre 16 départements dans la région Centre-Est de la France, et le nombre annuel de naissances surveillées est de l'ordre de 100 000.

Les nouveau-nés malformés, qu'ils soient nés vivants ou mort-nés, sont enregistrés depuis 1976. Les interruptions médicales de la grossesse (IMG)

après diagnostic prénatal de malformation ne sont enregistrées que depuis 1985.

Parmi les informations collectées systématiquement se trouvent la notion d'épilepsie chez la mère ainsi que la nature des médicaments pris au 1^{er} trimestre de la grossesse. Nous avons sélectionné les fœtus et les nouveau-nés présentant des malformations et nés de mères épileptiques traitées par valproate de sodium en mono- ou polythérapie. Nous avons analysé la répartition des cas par année et par type de traitement (mono- ou polythérapie). Nous avons ensuite déterminé le taux de diagnostics faits in utero.

Les malformations ont été réparties en majeures et mineures. Une définition précise et commune de la malformation congénitale est indispensable avant d'aborder l'intérêt de l'échographie de dépistage. La définition proposée par Nyberg [in 12] semble être retenue par la plupart des auteurs. Il s'agit d'une anomalie présente à la naissance, incluant la malformation, la déformation, la disruption et la dysplasie. Elles peuvent être uniques ou multiples, majeures ou mineures. La limite entre malformations majeures et mineures est difficile à fixer. Nous considérerons comme mineures celles qui sont inaccessibles au diagnostic échographique et celles qui n'impliquent pas de mesures prénatales particulières si elles sont isolées. Les malformations majeures engendrent un déficit important à long terme ou le décès. La majorité des malformations mineures ne sont pas ou sont difficilement accessibles au diagnostic échographique : déformation discrète de la face, phimosis et hypospadias, lésions cutanées, polydactylies ou syndactylies isolées, SB occulta, hernie ombilicale ou inguinale.

■ RÉSULTATS

Entre 1976 et 1996, 161 nouveau-nés ou fœtus malformés nés de mère sous acide valproïque ont été enregistrés. Il n'y a eu aucun cas en 1978, et le nombre annuel varie entre 1 en 1976 et 17 en 1994 et 1995.

Quatre-vingt-dix-sept mères épileptiques sur les 161, soit 60,2 %, étaient sous acide valproïque en monothérapie contre 64 en association à d'autres anticonvulsivants.

Entre 1976 et 1993, les malformations observées concernaient de façon équivalente les enfants de mère sous mono et polythérapie. Au cours des 3 dernières années analysées (1994-1996), nous avons observé que presque toutes les mères d'en-

fants malformés enregistrés (50/55) étaient sous monothérapie. Cinquante des 97 mères sous monothérapie se situent dans cette dernière période de 3 ans.

La répartition annuelle des malformations majeures et mineures est représentée sur la *figure 1*.

L'évolution du nombre de cas a montré un pic en 1981 de 19 malformations majeures et une baisse pendant une dizaine d'années puis une réaugmentation au cours des 3 dernières années.

Les malformations majeures se répartissent en 35 SB, 18 FLP dont 8 isolées, 37 cardiopathies dont 22 isolées. Dans un cas, la cardiopathie était associée à une trisomie 21. Dans un autre cas, le fœtus présentait aussi un SB, un hypospadias et une implantation basse des oreilles avec une malformation des oreilles. La cardiopathie était associée une fois à une hernie diaphragmatique, 1 fois à une hydronéphrose, 3 fois à des anomalies des extrémités (camptodactylie, pouce bifide et polysyndactylie de la main) et 3 fois à une dysmorphie faciale. Il existait également 6 réductions des membres, une agénésie de la main droite isolée, une agénésie du 2^e segment avec absence du radius et du cubitus, et 4 fœtus polymalformés présentaient les anomalies suivantes :

— Atrésie de l'œsophage avec fistule trachéo-œsophagienne, hypospadias, imperforation anorectale et ectromélie inférieure unilatérale.

— Agénésie partielle du tibia, agénésie totale du radius, agénésie du gros orteil et pied bot. Le diagnostic échographique a été fait à 18 semaines d'aménorrhée (SA) et une IMG a été réalisée.

— Agénésie totale du radius, et main botte, FLP, SB. L'échographie avait fait le diagnostic à 20 SA. Une IMG a été réalisée.

— Agénésie totale bilatérale du radius, hémiplasie para-axiale péronière partielle unilatérale, hydronéphrose. Le fœtus était porteur du syndrome de Gorlin Goltz hérité de sa mère. Le diagnostic échographique était tardif (30 SA) mais une IMG a été réalisée.

Quarante-deux autres anomalies qui représentent 30,2 % des 138 malformations majeures ont été enregistrées.

Les malformations mineures (*fig. 1*) sont représentées essentiellement par la dysmorphie cranio-faciale (37 cas), l'hypospadias (18 cas), les pieds bots (20 cas), les anomalies des extrémités (16 cas).

Le tiers des 37 cardiopathies a été découvert pendant les 3 dernières années. Aucun SB n'a été rapporté durant les années 1976 à 1978, et plus de la moitié des 35 SB est située entre 1980 et 1986 (*fig. 2*).

La description des 42 autres malformations majeures est présentée dans le *tableau I*. Les anomalies du pôle céphalique représentent 20 cas. L'hydrocéphalie était isolée dans un cas.

Concernant l'échographie, nous n'avons pu exploiter que 72 dossiers. Dans 42 cas, l'échographie a fait le diagnostic (58,3 %). Vingt de ces grossesses ont été interrompues. Parmi les 42 cas de malformations vues avant la naissance, 29 (69 %) étaient majeures, dont 16 SB, 4 FLP (dont 1 seule, associée à d'autres malformations, a donné lieu à une IMG), 6 cardiopathies et 3 réductions de membres.

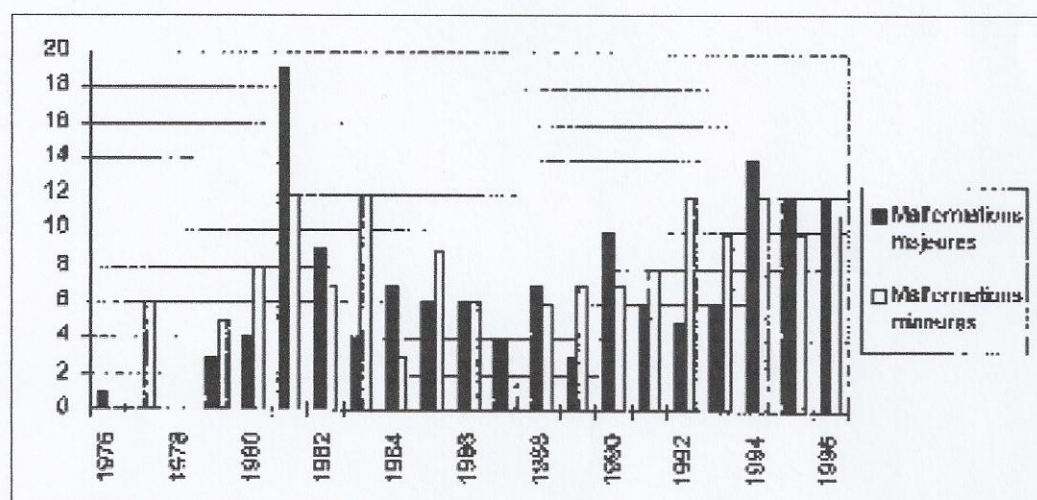
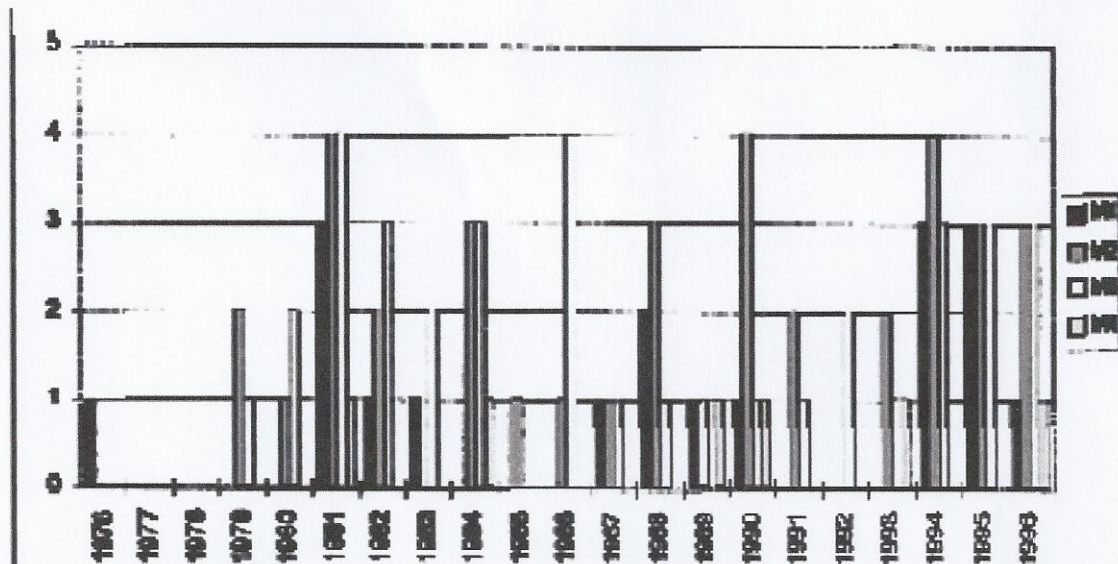


Figure 1 Répartition des malformations majeures et mineures par année.
Distribution of major and minor malformations by year.



M1 : Fentes labio-palatines; M2 : Cardiopathies; M3: Spina bifida; M4 : Malformations réductionnelles des membres.

Figure 2 Répartition des 4 malformations majeures les plus fréquentes par année.
Distribution of the most frequent major malformations by year.

Tableau I Répartition des autres malformations majeures.
Distribution of other major malformations.

Malformations	Nombre
Hydrocéphalie	7
Microcéphalie	9
Exencéphalie	1
Anencéphalie	1
Hydranencéphalie	1
Craniosténose	1
Hernie diaphragmatique	1
Atrésie de l'œsophage	2
Fistule trachéo-œsophagienne	1
Laparoschisis	2
Mésentère commun	1
Imperforation ano-rectale	1
Kystes multiloculaires du rein	4
Hydronéphroses	3
Ostéopétrose généralisée	1
Arthrogrypose	1
Anomalies chromosomiques (T21)	5
Total	42

NB: Un même enfant/fœtus peut être porteur de plus d'une malformation, et est alors compté deux fois dans le tableau ci-dessus.

Le *tableau II* représente le taux de diagnostics échographiques positifs par rapport au nombre d'échographies réalisées par groupes d'années. En revanche, parmi les 30 cas où l'échographie n'avait pas fait le diagnostic, 11 comportaient des malformations majeures.

Chez les nouveau-nés, les malformations qui ont échappé au diagnostic échographique (*tableau II*) sont majeures dans 11 cas avec 7 cardiopathies

Tableau II Evolution du diagnostic anténatal échographique par groupe d'année, en fonction des malformations.
Ultrasound antenatal diagnosis by malformation.

	1984-1988	1989-1992	1993-1996
Echo réalisés	15	17	40
Diagnostic positif	7 (47%)	9 (53%)	26 (65%)
FLP		4	4
Cardiopathies		1	5
Spina bifida	4	4	8
MRM		2	1
Autres	3	2	8
Diagnostic négatif	8 (53%)	8 (47%)	14 (35%)
FLP	1	1	
Cardiopathies	3	2	2
Spina bifida			1
MRM			1
Autres	4	5	10

FLP : fentes labio-palatines; MRM : malformations réductionnelles des membres.

(2 tétralogies de Fallot, 3 CIV, un canal artériel et un ostium secundum persistants et une sans précision); 2 FLP; 1 SB; 1 agénésie de la main droite isolée.

Parmi les autres malformations on trouve : 4 cas de pieds bots isolés, 1 aplasie cutanée isolée du vertex avec deux petites brèches sans défaut osseux, 4 hypospadias dont 2 associés (hernie inguinale d'une part, polymalformation avec agénésie du corps calleux, pouce bifide, hernie inguinale et microphthalmie d'autre part), 1 artère ombilicale unique, 1 main botte, 4 anomalies des extrémités, 1

microcéphalie, 3 malformations du pavillon de l'oreille.

Une IMG a été réalisée dans 22 cas sur 161. Le terme de l'IMG variait de 16 à 40 SA avec une moyenne de 24 SA. Deux trisomies 21 sans malformations associées ont été découvertes lors de l'étude du caryotype pour âge maternel (>38 ans). La malformation la plus fréquemment dépistée est le SB : 13 cas sur 20, soit 65 %. L'hydrocéphalie était associée 6 fois, des pieds bots 4 fois et une main botte 1 fois. Viennent ensuite :

— 3 cardiopathies : 2 hypoplasies du cœur gauche et une communication interventriculaire (CIV) associée à une trisomie 21.

— 3 réductions de membres. Un fœtus (notre cas index) avait, outre une agénésie radiale bilatérale, une FLP et un SB. Le diagnostic échographique a été réalisé à 20 SA.

— Une anencéphalie isolée et une exencéphalie diagnostiquées à 16 SA.

■ DISCUSSION

L'échographie a l'avantage d'offrir la possibilité de recourir à l'IMG dans le cas de malformations incurables. D'autre part, elle peut permettre une optimisation de la prise en charge néonatale dans les situations nécessitant un traitement d'urgence [12, 13].

La sensibilité dans le dépistage des malformations selon les différentes études européennes varie entre 40 et 80 % [12]. Par ailleurs, l'annonce d'un examen normal permet de diminuer l'anxiété des couples, en raison de sa haute valeur prédictive négative (99 à 100 %) dans la plupart des études [12, 14].

Dans notre population, 8 catégories de malformations apparaissent comme les plus représentées.

Spina bifida

La prise de l'acide valproïque par la mère multiplie par 10 le risque de dysraphie spinale (10 pour 1 000 contre 1 pour 1 000 dans la population générale) [15].

La fermeture du tube neural a lieu vers le 28^e jour post-conceptionnel. Il est donc inutile d'arrêter le traitement chez une femme dont la grossesse est déjà connue. On ne peut alors que mettre en œuvre une surveillance échographique [16, 17].

Le diagnostic de SB est possible à l'échographie entre 16 et 19 SA et d'autant plus aisément que la

lésion est importante et porte sur plusieurs vertèbres [18, 19].

Dans notre série, 13 SB sur 20, soit 65 % ont été diagnostiqués in utero. De même dans l'étude d'Omtzigt *et al.* [16], l'échographie, réalisée entre 16 et 18 SA n'a permis le diagnostic de myélo-meningocèle associée à une hydrocéphalie que chez 4 fœtus sur 6.

Fentes labio-palatines

Dans notre série, 4 des 18 FLP ont été diagnostiquées par l'échographie, soit 22 %. Brodaty [20] en détecte nettement plus (60 %). Dix des 12 FLP détectées à l'échographie par Saltzman [21] étaient associées à d'autres malformations alors que seuls 2 de nos 4 cas étaient des polymalformés.

La découverte d'une FLP impose la recherche minutieuse de lésions associées (cérébrales et cardiaques) et la pratique d'un caryotype fœtal [21, 22].

■ CARDIOPATHIES

Le risque de cardiopathie chez les fœtus de mère épileptique est multiplié par 4 par rapport à la population générale [5]. Koch *et al.* [7], sur 18 enfants malformés de mère épileptique, trouvent 3 malformations cardiaques soit 16,7 %. Nous en observons 37 sur 138 malformations majeures, soit 27 %.

L'échocardiographie, partie intégrante de l'examen morphologique, est un temps fondamental. Elle reste délicate, surtout dans la grossesse jeune. La sensibilité de l'examen de routine pour le diagnostic de cardiopathie est de 24 % alors qu'entre 12 et 22 SA elle tombe à 4 % [23]. Le risque d'anomalie chromosomique est de 50 % [13]. Dans notre série, 6 des 13 cardiopathies pour lesquelles l'information sur le diagnostic anténatal est exploitable ont été vues avant la naissance dont 5 au cours des 4 dernières années analysées.

■ MALFORMATIONS RÉDUCTIONNELLES DES MEMBRES

L'acide valproïque est associé aux réductions de membres, et en particulier aux anomalies du rayon préaxial. Sharony *et al.* [24] décrit 2 polymalformés, l'un avait une aplasie bilatérale du radius et du cubitus diagnostiqué à 20 SA. L'autopsie a révélé une agénésie bilatérale du tibia, des mains bottes, des pieds bots, des anomalies des doigts et des

orteils, une dysmorphie faciale. Le caryotype était normal. Le 2^e cas présentait à la naissance une aplasie radiale associée à une fente palatine, des petites oreilles, un hypospadias et des anomalies des extrémités. Une autre observation rapportée par Ylagan [25], décrit un fœtus polymalformé avec aplasie radiale découverte à 25 SA, associée à un SB.

D'autres cas sont rapportés par Buntinx [26], Jäger-Roman *et al.* [27], Langer *et al.* [28], Okada *et al.* [29].

Trois cas de notre série ont été vus avant la naissance et ont fait l'objet d'une IMG. Les réductions de membres avaient, à une exception près, été diagnostiquées lorsqu'une échographie avait été pratiquée.

La période la plus favorable pour l'étude statique et dynamique, tant globale que segmentaire, se situe entre la 19^e et la 22^e SA, mais elle peut être tentée dès la 15^e-17^e SA [30].

■ ANOMALIES DU PÔLE CÉPHALIQUE

L'*anencéphalie* est la malformation dont le diagnostic est le plus facile et peut être fait le plus précocement. Elle peut être suspectée à 12 SA devant l'impossibilité de mesurer le diamètre bipariétal. Mais c'est surtout au-delà de 13 SA que son diagnostic est affirmé par la présence d'un moignon céphalique interrompu au-dessus des orbites. Un cas d'anencéphalie et d'exencéphalie ont été diagnostiqués in utero.

La *microcéphalie* est de diagnostic plus difficile. La certitude repose sur un infléchissement isolé et progressif de la circonférence céphalique qui devient inférieure à 3 déviations standards par rapport à la moyenne pour l'âge gestationnel. Il en existait 9 cas dans notre série, tous diagnostiqués après la naissance.

Les *hydrocéphalies* prénatales constituent un groupe très hétérogène. L'intérêt de l'échographie est le dépistage des hydrocéphalies débutantes et des hydrocéphalies à diamètre bipariétal conservé [19]. Ylagan [25], a décrit un SB découvert en présence d'une dilatation ventriculaire à 25 SA. Mais l'hydrocéphalie n'a pas constitué un signe d'appel au diagnostic de SB dans notre série.

■ ANOMALIES DE LA PAROI ABDOMINALE

Dans notre série, les seules anomalies de paroi sont 2 laparoscisis diagnostiqués à l'échographie à

20 SA, l'un était isolé et l'autre associé à un hypospadias. Leur caryotype était normal. Jäger-Roman *et al.* [27] rapporte 4 hernies ombilicales dans une série de 26 cas. Dans le registre Centre-Est, ces anomalies n'entrent pas dans les critères d'inclusion.

■ DYSMORPHIE FACIALE

Dans notre série, on observe 37 cas de dysmorphie cranio-faciale, dont aucun cas n'a été détecté par l'échographie. La recherche d'une dysmorphie est subjective et difficile [31]. Benacerraf [22], sur 5 anomalies faciales de découvertes échographiques, trouve 2 trisomies 13 et une anomalie cérébrale.

■ HYOSPADIAS

Dans notre série, sur les 18 cas d'hypospadias, 4 ont eu une échographie, et le diagnostic anténatal n'a pas été fait. Une fois il était isolé, 2 fois il était associé à une hernie inguinale et 1 fois c'était un polymalformé (fistule trachéo-œsophagienne, hexadactylie de la main, malformation des oreilles, hypertélorisme et palais ogival).

Cette liste de malformations n'est pas exhaustive, mais regroupe les plus fréquentes chez les enfants de mères épileptiques sous anticonvulsivants.

■ CONCLUSION

La performance de l'échographie dans le dépistage des malformations est très variable selon le type d'anomalie. L'échographie de seconde intention permet une amélioration de ce dépistage. La sensibilité moyenne de cet examen est faible, environ 14 % contre 40 % pour l'examen de second niveau.

Il a été démontré que l'adjonction d'un 2^e examen morphologique au cours du 3^e trimestre permettait d'améliorer considérablement la sensibilité.

La sensibilité de l'échographie, que nous observons pour toutes les malformations confondues, est de 58 %. Au cours des 3 dernières années analysées, elle est de 66 %, et pour les malformations majeures elle atteint 84 %.

Dès 1985, la quasi-totalité des SB a été diagnostiquée; la sensibilité de l'échocardiographie a été nettement améliorée depuis 1990. Toutes les FLP ont été vues en période prénatale depuis 1994, et 2 cas ont échappé en 1988 et 1989.

On peut donc considérer que la sensibilité de l'échographie est devenue satisfaisante pour ce qui concerne les malformations majeures classiquement associées à l'épilepsie et au Dépakine. Les anomalies non dignostiquées étaient mineures et difficiles à voir.

REMERCIEMENTS. — Le registre de malformations de la région France/Centre-Est est subventionné par GROUPAMA Assurances. L'observation du cas-index est issue du service du professeur RAUDRANT, Hôtel-Dieu de Lyon, que nous remercions.

RÉFÉRENCES

1. Hiilesmaa VK, Bardy A, Teramo K. Obstetric outcome in women with epilepsy. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:499-504.
2. Weber M. Médicaments anti-épileptiques et tératogénèse. *Rev Neurol* 1987;143:413-9.
3. Durner M, Greenberg DA, Delgado-Escueta AV. Is there a genetic relationship between epilepsy and birth defects? *Neurology* 1992;42(S5):63-7.
4. Robert E. Risques tératogènes de l'épilepsie et des antiépileptiques. *Pédiatrie* 1991;46:579-83.
5. Dravet C, Julian C, Legras C, Magaudda A, Guerrini R, Genton P *et al.* Epilepsy, antiepileptic drugs, and malformations in children of epileptic women: a French prospective cohort study. *Neurology* 1992;42(S5):75-82.
6. Kaneko S, Otani K, Kondo T, Fukushima Y, Nakamura Y, Ogawa Y *et al.* Malformation in infants of mothers with epilepsy receiving antiepileptic drugs. *Neurology* 1992;42(S5):68-74.
7. Koch S, Lösche G, Jager-Roman E, Jakob S, Rating O, Deichl A *et al.* Major and minor birth malformations and anti-epileptic drugs. *Neurology* 1992;42(S5):83-8.
8. Bethenod M, Fréderich A. Les enfants des antiépileptiques. *Pédiatrie* 1975;30:227-48.
9. Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural-tube defects. *Lancet* 1982;2:937.
10. Koren G, Edwards MB, Miskin M. Antenatal sonography of fetal malformations associated with drugs and chemicals: a guide. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:79-85.
11. Robert E, Francannet C, Robert JM. Le registre de malformations de la région Rhône-Alpes/Auvergne. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1988;17:601-7.
12. Favre R. Valeur diagnostique de l'échographie dans les malformations fœtales. *In*: Mise à jour en gynécologie obstétrique. Paris: Vigot, 1994:81-93.
13. Copel JA, Pulu G, Kleinman S. Congenital heart disease and extracardiac anomalies: associations and indications for fetal echocardiography. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1121-32.
14. Levy S, Hyjazi Y, Schaaps JP, Defoort P, Coulon R, Buekens P. Sensitivity and specificity of routine antenatal screening for congenital anomalies by ultrasound: the Belgian multicentric study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991;1:102-10.
15. Omtzigt JG, Los FJ, Hagenars AM, Stewart PA, Sachs ES, Lindhout D. Prenatal diagnosis of spina bifida aperta after first trimester Valproate exposure. *Prenat Diagn* 1992;12:893-7.
16. Omtzigt JG, Los FJ, Grobbee DE, Pijpers L, Jahoda MG, Brandenburg H *et al.* The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology* 1992;42(S5):119-25.
17. Robert E, Robert JM. L'acide valproïque est-il tératogène? *Rev Neurol* 1983;139:445-7.
18. Campbell S, Pryse-Davies J, Coltart TM, Seller MJ, Singer JD. Ultrasound in the diagnosis of spina bifida. *Lancet* 1975;1:1065-8.
19. Henrion R, Bourgeois J, Coicaud C, Jaubert De Beaujeu M, Louis D, Plauchu H *et al.* Table ronde: apport de l'échographie au diagnostic anténatal de malformations curables ou non curables. *Rev Fr Gynécol Obstet* 1983;78:383-404.
20. Brodaty G. Fentes labiales et associations malformatives diagnostiquées par échographie. *Soir Echo Gyn Obst*, Ed Milupa, 1989;57:17-21.
21. Saltzman DH, Benacerraf BR, Frigoletto FD. Diagnosis and management of fetal facial clefts. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:377-9.
22. Benacerraf BR, Frigoletto FD Jr, Bieber FR. The fetal face ultrasound examination. *Radiology* 1984;153:495-7.
23. Favre R, Grandjean H, Nisand I. Signes d'appel échographiques de la trisomie 21, in mise à jour en gynécologie obstétrique. Paris, Vigot 1991:327-47.
24. Sharony R, Garber A, Viskochil D, Schreck R, Platt LD, Ward R *et al.* Preaxial ray reduction defects as part of valproic acid embryofetopathy. *Prenat Diagn* 1993;13:909-18.
25. Ylagan LR, Budorick NE. Radial ray aplasia in utero: a prenatal finding associated with valproic acid exposure. *J Ultrasound Med* 1994;13:408-11.
26. Buntinx IM. Preaxial polydactyly in the fetal valproate syndrome. *Eur J Pediatr* 1992;151:919-20.
27. Jager-Roman E, Deichl A, Jakob S, Hartmann S, Rating D, Steldinger R *et al.* Fetal growth, major malformations and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr* 1986;108:997-1004.
28. Langer B, Haddad J, Gasser B, Maubert M, Schlaeder G. Isolated fetal bilateral radial ray reduction associated with valproic acid usage. *Fetal Diagn Ther* 1994;9:155-8.
29. Okada T, Tomoda T, Hisakawa H, Kurashige T. Fetal valproate syndrome with reduction deformity of limb. *Acta Paediatr Jpn* 1995;37:58-60.
30. Collet M, Le Guern H, Boog G. Anomalies des membres. *In*: Echographie des malformations fœtales, Gillet JY. Paris: Vigot, 1990:263-301.
31. Escobar LF, Bixler F, Padilla LM, Weaver DD. Fetal craniofacial morphometrics: in utero evaluation at 16 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1988;72:674-9.