

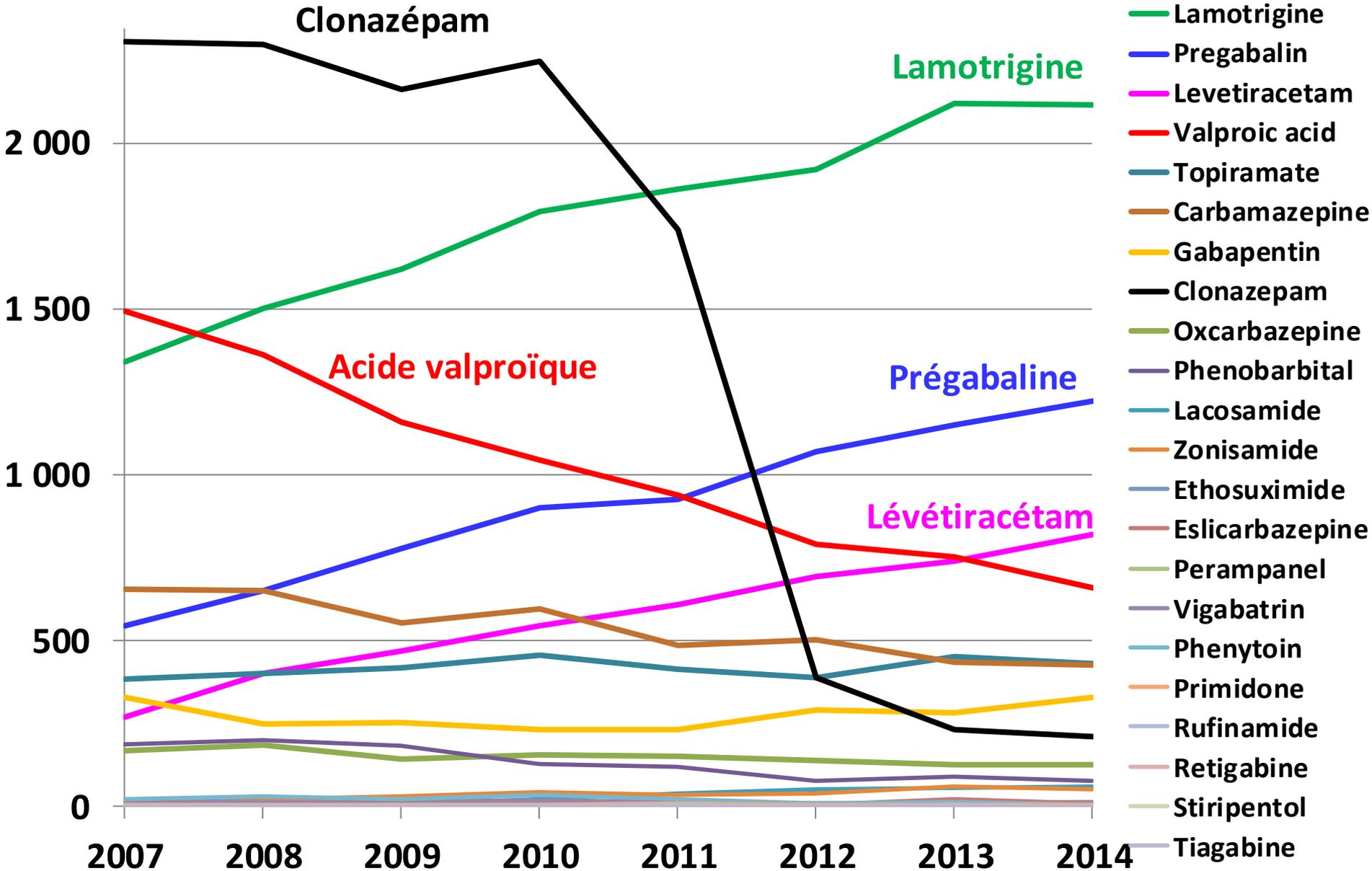
Usage et toxicité in utero des antiépileptiques

Catherine Hill

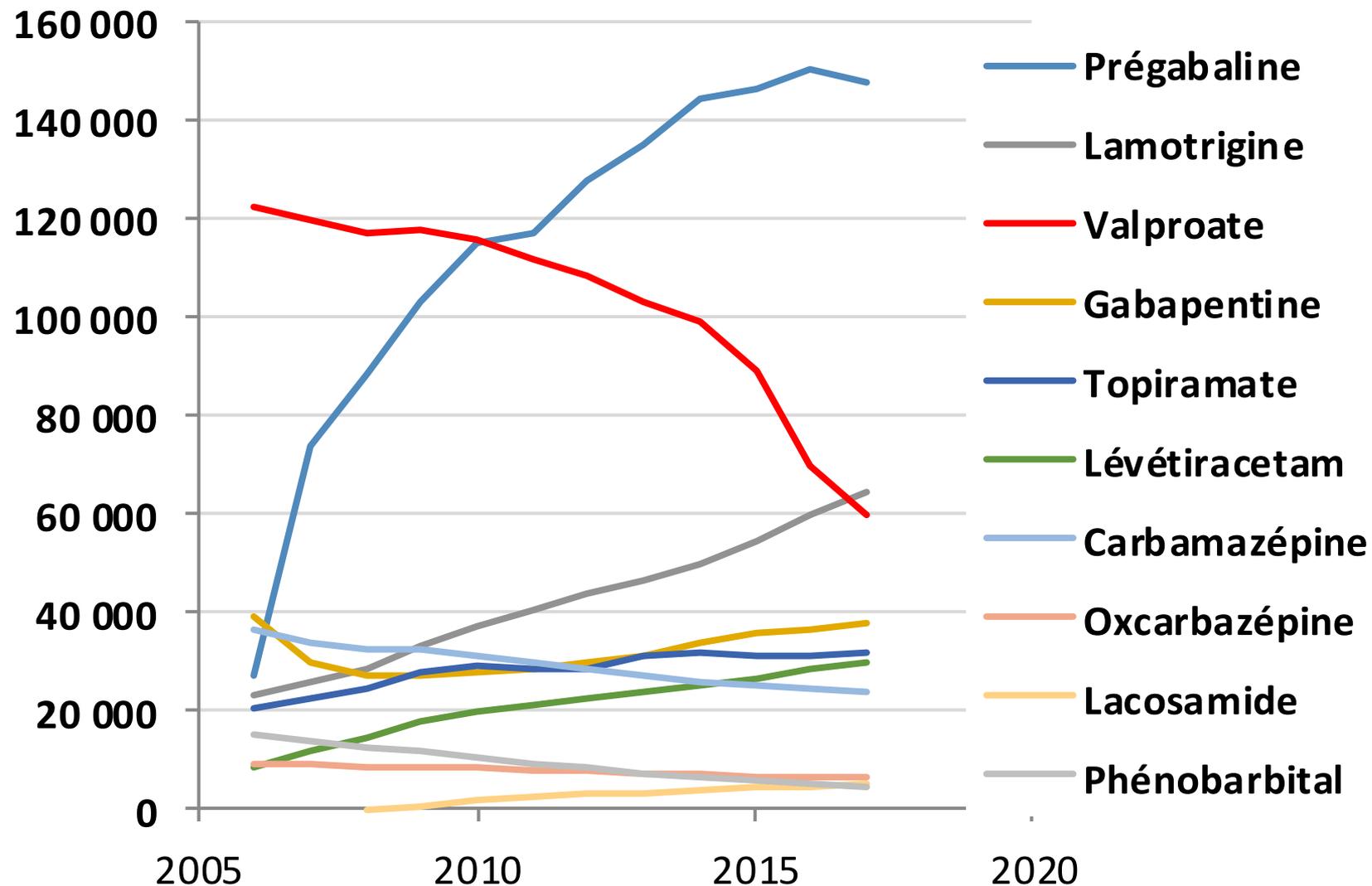
Epidémiologiste

**Présidente du conseil scientifique de
l'Association des Parents d'Enfants atteints du
Syndrome de l'Anti-Convulsivant**

Nombre de grossesses exposées



Nombre de femmes de 15 à 49 ans à qui un antiépileptique a été délivré chaque année de 2006 à 2017



Nouveau regard sur les données présentées dans le rapport :

Antiépileptiques au cours de la grossesse :
Etat actuel des connaissances sur le risque
de malformations et de troubles
neuro-développementaux

Synthèse

AVRIL 2019

L'énorme travail présenté est une revue relativement exhaustive de la littérature jusqu'à août 2015, avec une mise à jour partielle jusqu'en juin 2018

L'objectif principal semble être de déterminer si le risque de malformation ou de troubles neurodéveloppementaux est « avéré », « potentiel » ou s'il n'y a « pas de signal identifié à ce jour » (cf. Synthèse page 13).

Mais ce qui est nécessaire pour conseiller au mieux les patientes qui souhaitent une grossesse, c'est la mesure de ces risques, c'est ce qui permet de comparer les différents antiépileptiques.

Proportion de malformations (nombre de grossesses)

Registres de grossesses chez des épileptiques	Valproate	Phénobarbital	Topiramate	Phénytoïne	Carbamazépine	Oxcarbazépine	Lamotrigine	Ethosuximide	Lévétiracétam	Prégabaline	Gabapentine	Zonisamide	Vigabatrin	Felbamate	Non épileptique	Epileptique non traitée
Européen Tomson 2018	10 1 381	6,5 294	3,9 152	6,4 125	5,5 1 957	3,0 333	2,9 2 514	0 12	2,8 599	0 4	2,8 36	0 9	0 4	0 3		
Nord-Américain Hernández-Díaz 2012	9 323	5,5 199	4,2 359	2,9 416	3,0 1 033	2,2 182	2,0 1 562		2,4 450		0,7 148	0 90			1,1 442	
Royaume Uni et Irlande Campbell 2014 ; Morrow 2006	6,7 1 220		7,1 28	3,7 82	2,6 1 657		2,3 2 098	0 12	0 22		3,2 31		0 6			2,4 541
Australien Vajda 2014 et 2016	14 272	0,0 4	1,96 51	2,4 41	5,1 394	5,9 17	3,7 356	0 4	1,9 106				0 1			2,2 183
Registre Cunnington 2011							2,2 1 558				0 11					
Kerala Thomas 2018	9 268	5,4 129		5,7 106	5,4 389	7,3 41	2,6 38		3,3 30						3,4 319	5,6 252
Total	9,1	5,9	4,1	3,9	4,1	3,1	2,5	0	2,6	0	1,3	0	0	0	2,1	3,2
Nbre grossesses	3 464	626	590	770	5 430	573	8 126	28	1 207	4	240	99	11	3	761	976

J'ai ajouté le Kerala et calculé les totaux

Exemple : avec le Valproate, on observe 9,1% de malformations sur 3 464 grossesses

Proportion de malformations (nombre de grossesses)

Registres de population	Valproate	Phénobarbital	Topiramate	Phénytoïne	Carbamazépine	Oxcarbazépine	Lamotrigine	Ethosuximide	Lévétiracétam	Prégabaline	Gabapentine	Zonisamide	Vigabatrin	Felbamate	Non épileptique	Epileptique non traitée
Norvège Veiby 2014	6,3 333	7,4 27	4,2 48	0 37	2,9 685	1,8 57	3,4 833	- -	1,7 118	3,3 30	0 39	- -	0 14	-	2,9 771 412	2,8 3 773
Finlande Artama 2005	10,6 263	- -	- -	2,6 38	2,7 805	1,0 99	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	-	- -	2,8 939
Suède Källén 2013	8,9 697	11,8 17	12 49	8,6 140	3,8 1 511	25,0 40	3,4 1 084	8,3 12	1,8 57	- -	1,7 119	33 3	0 3	-	3,1 1 575 847	- -
Danemark Molgaard-Nielsen 2011	- -	- -	4,6 108	- -	- -	2,8 393	3,7 1 019	- -	0 58	- -	1,7 59	- -	- -	-	2,4 836 263	- -
Islande Olafsson 1998	4,5 44	8,7 92	- -	7,7 91	1,2 84	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	-	2,2	- -
France ANSM/CNAM 2017	4,4 924	2,5 80	4,8 251	- -	1,3 467	0,7 140	1,4 2 950	- -	1,0 594	1,5 1 691	0,5 372	- -	- -	-	1,0 1 883 556	- -
Total	6,8	6,5	5,5	6,5	3,0	3,3	2,4	8,3	1,1	1,5	0,8	33	0	-	2,2	2,8
Nbre grossesses	2 261	216	456	306	3 552	729	5 886	12	827	1 721	589	3	17	-	5 067 078	4 712

Proportion de malformations, synthèse

Registres	Valproate	Phénobarbital	Topiramate	Phénytoïne	Carbamazépine	Oxcarbazépine	Lamotrigine	Ethosuximide	Lévétiracétam	Prégabaline	Gabapentine	Zonisamide	Vigabatrin	Felbamate	Primidone	Non épileptique	Epileptique non traitée
Registre de grossesses chez des épileptiques																	
% malformations	9,1	5,9	4,1	3,9	4,1	3,1	2,5	0	2,6	0	1,3	0	0	0	-	2,1	3,2
Nombre de grossesses	3 464	626	590	770	5 430	573	8 126	28	1 207	4	240	99	11	3	-	761	976
Registres de naissances dans la population																	
% malformations	6,8	6,5	5,5	6,5	3,0	3,3	2,4	8,3	1,1	1,5	0,8	33	0	-	-	2,2	2,8
Nombre de grossesses	2 261	216	456	306	3 552	729	5 886	12	827	1 721	589	3	17	-	-	5 100 000	4 712
Autres études																	
% malformations	9,4	4,7	-	5,2	4,9	5,5	2,7	0	-	-	-	-	-	-	10	1,3	1,4
Nombre de grossesses	764	783	-	903	1744	55	111	17	-	-	-	-	-	-	70	28 000	888
Total																	
% malformations	8,3	5,4	4,7	4,9	3,9	3,3	2,5	1,8	2	1,5	1	1	0	0	10	2,2	2,7
Nombre de grossesses	6 489	1 625	1 046	1 979	10 726	1 357	14 123	57	2 034	1 725	829	102	28	3	70	5 100 000	6 576

Cette analyse est simple

Mais elle ne tient pas compte de la variabilité de la définition des malformations prises en compte d'une étude à l'autre.

Risque relatif de malformations (nombre de grossesses)

Registres de population	Valproate	Primidone	Phénobarbital	Topiramate	Phénytoïne	Carbamazépine	Oxcarbazépine	Lamotrigine	Ethosuximide	Lévétiracétam	Prégabaline	Gabapentine	Zonisamide	Vigabatrin	Felbamate
Norvège Veiby 2014	2,2 333		2,6 27	1,4 48	0,0 37	1,0 685	0,6 57	1,2 833		0,6 118	1,1 30	0,0 39		0,0 14	
Finlande Artama 2005	3,8 263				1,0 38	1,0 805	0,4 99								
Suède Källén 2013	2,8 697		3,7 17	3,9 49	2,7 140	1,2 1 511	8,0 40	1,1 1 084	2,7 12	0,6 57		0,5 119	10,6 3	0,0 3	
Danemark Molgaard-Nielsen 2011				1,9 108			1,2 393	1,6 1 019		0,0 58		0,7 59			
Islande Olafsson 1998	2,1 44		4,0 92		3,5 91	0,5 84									
France ANSM/CNAM 2017	4,5 924		2,5 80	4,8 251		1,3 467	0,7 140	1,4 2 950		1,0 594	1,5 1 691	0,5 372			
Total															
Nbre grossesses															

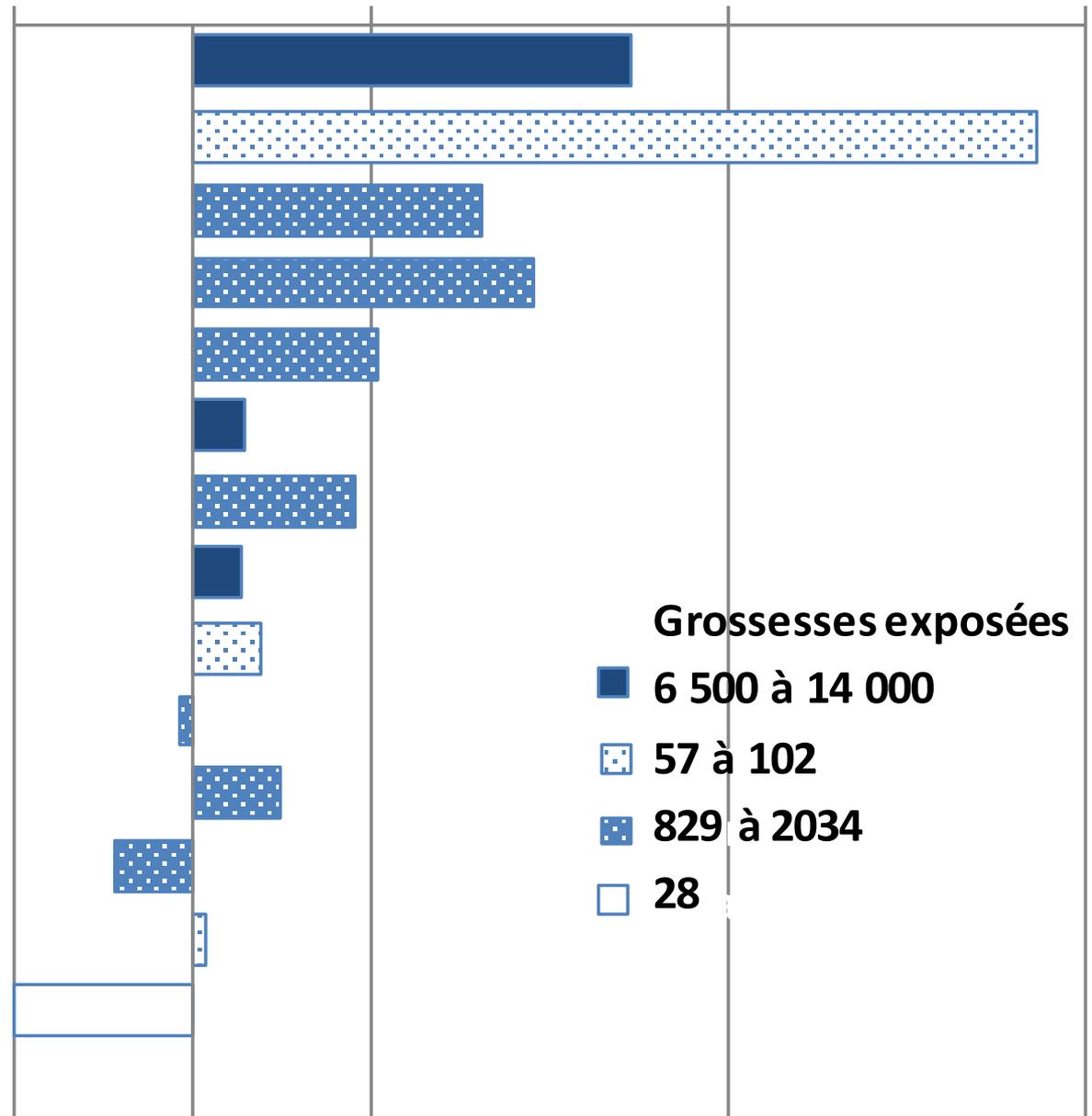
Risque relatif de malformation

0 2 4 6

- Valproate
- Primidone
- Phénobarbital
- Topiramate
- Phénytoïne
- Carbamazépine
- Oxcarbazépine
- Lamotrigine
- Ethosuximide
- Lévétiracétam
- Prégabaline
- Gabapentine
- Zonisamide
- Vigabatrin
- Felbamate

Grossesses exposées

- 6 500 à 14 000
- 57 à 102
- 829 à 2034
- 28



Troubles neurodéveloppementaux

Synthèse très difficile :

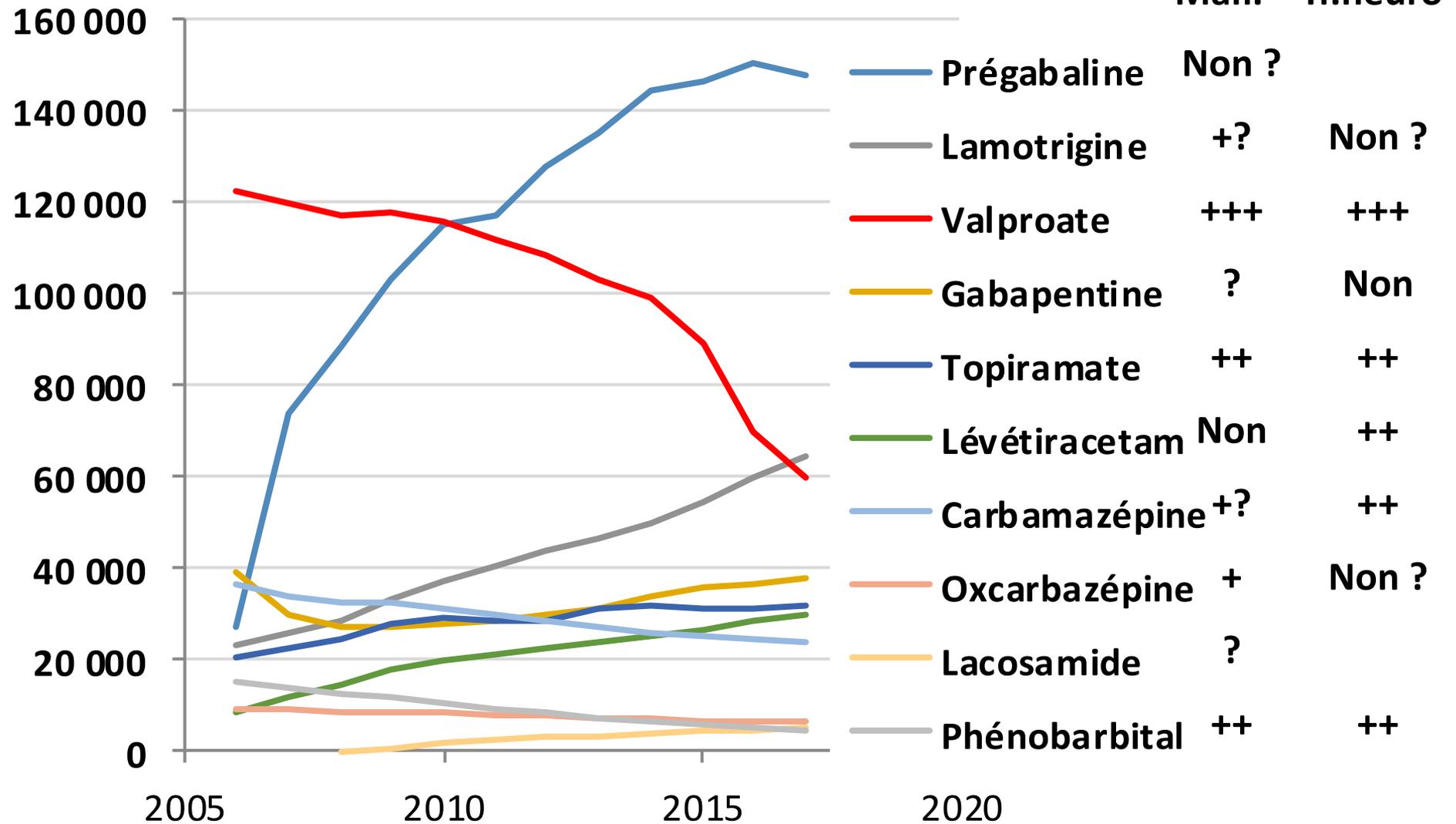
- **Agés différents : 2 ans, 6 ans, âge variable**
- **Echelles différentes : Quotient de développement, Quotient intellectuel (total, verbal, non verbal, spatial)**
- **Effectifs faibles dans chaque étude**
- **Recouvrement de certaines études**

Bech LF et al. In utero exposure to antiepileptic drugs is associated with learning disabilities among offspring. Epilepsy 2018. Danemark

Antiépileptique	Nombre d'enfants exposés		Multiplication du risque de trouble du déficit de l'attention à 6 ans/ référence				
	Atteints	Total					
Arrêt avant grossesse	16	434	0,1	1	10	100	1000
Phénobarbital	5	11	57				
Lévétiracétam	2	12	13				
Topiramate	3	27	5,8				
Valproate	9	55	5,3				
Oxcarbazépine	3	44	2,3				
Clonazépam	3	43	1,9				
Lamotrigine	12	290	1,8				
Carbamazépine	1	35	1,7				
Gabapentine	1	29	1,2				
Autres ^c	0	13					

Nombre de femmes de 15 à 49 ans ayant eu au moins une délivrance dans l'année

Plus de
Malf. Tr.neuro



% de malformations

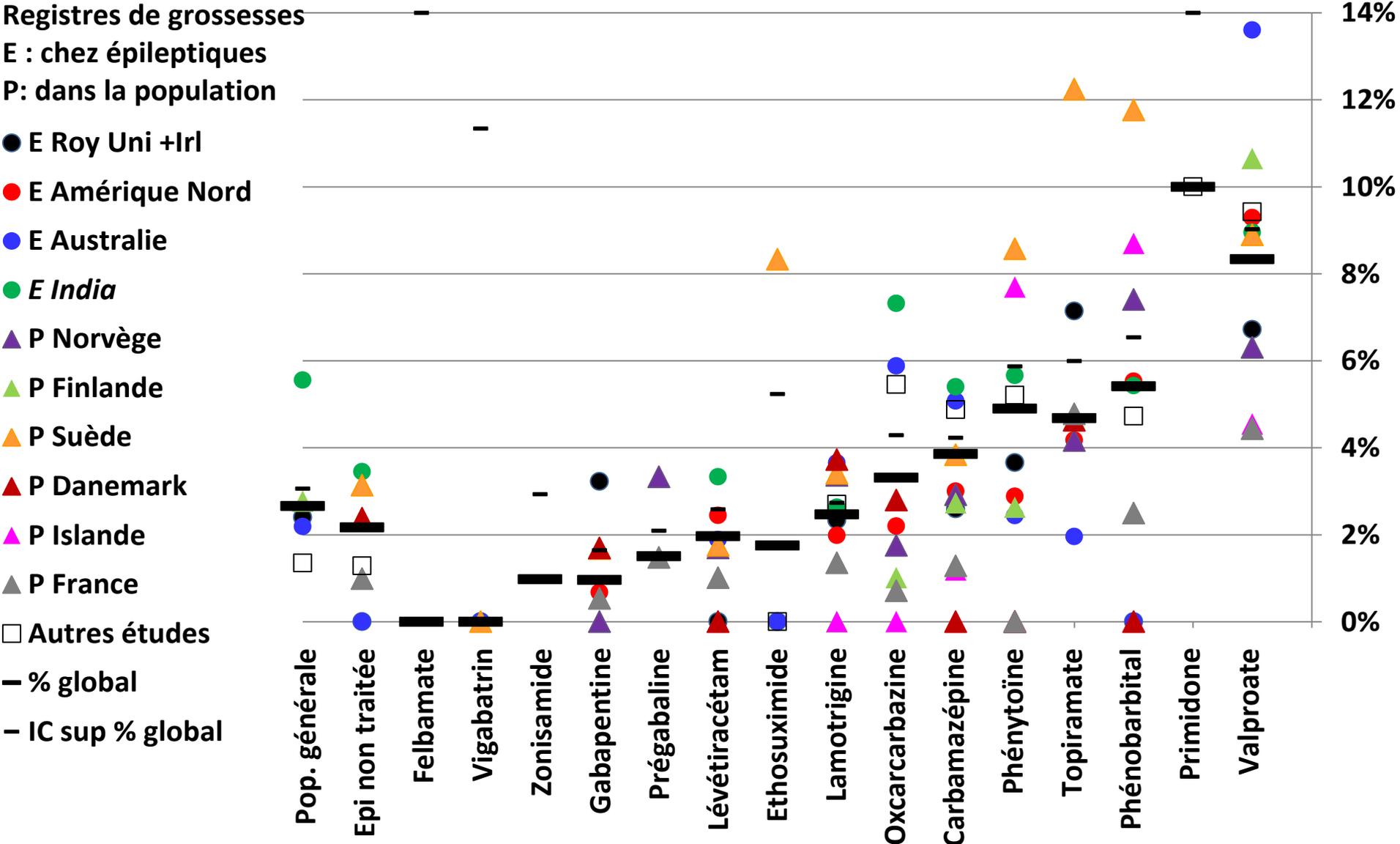
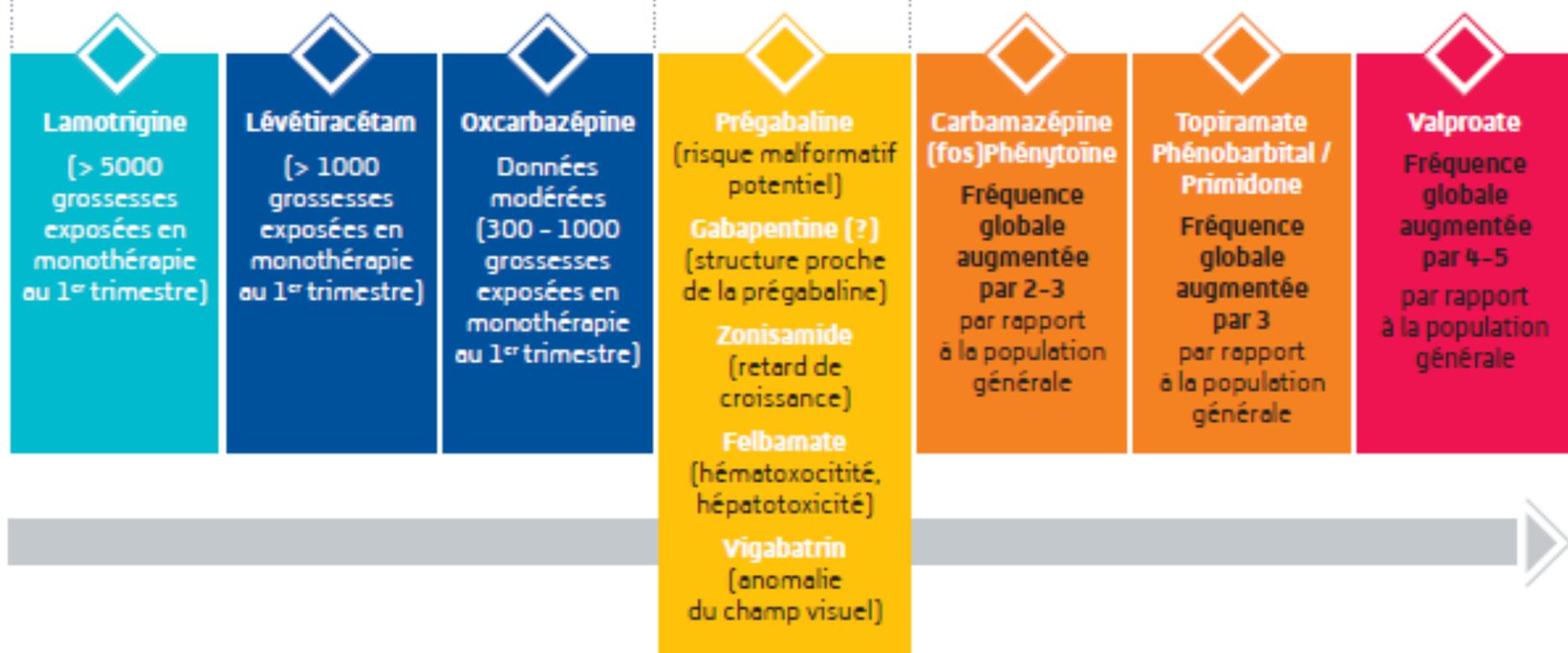


FIGURE 1 :
VUE D'ENSEMBLE SUR LE RISQUE GLOBAL DE MALFORMATIONS⁽²⁾

Fréquence globale de malformations ne semblent pas augmentée (avec un niveau de données disponibles différent suivant la substance).
Pour autant, l'augmentation d'un type de malformations en particulier ne peut être écartée

Risque potentiel (signal) ou toxicité particulière à considérer

Augmentation de la fréquence globale de malformations par rapport à la fréquence observée en population générale (qui est de 2-3 %)



Cochrane 2016, malformations contrôles non exposés

Antiépilep.	Risque relatif	Exposés	Comparaison	Non exposés
Valproate				
	5,7 (3,3-9,7)	467	Mère non épileptique	1 936
	3,1 (2,1-4,6)	1 923	Mère épi non traitée	1 259
Topiramate				
	3,7 (1,4- 10)	359	Mère non épileptique	442
Phénobarbital				
	2,8 (1,6- 5,1)	345	Mère non épileptique	1 591
Phénytoïne				
	2,4 (1,1- 5,0)	477	Mère non épileptique	987
	2,4 (1,4-4,1)	640	Mère épi non traitée	1 256
Carbamazépine				
	2,0 (1,2- 3,4)	1 367	Mère non épileptique	2 146
	1,5 (1,0-2,2)	3 058	Mère épi non traitée	1 287
Lamotrigine	pas d'augmentation risque de malformation majeure			

Gabapentine, Lévétiracétam, Oxcarbazépine, Primidone, Zonisamide pas de risque démontré mais peu de données.

Cochrane 2016, malformations, comparaison entre antiépileptiques

Antiépilep.	Risque relatif	Exposés	Comparaison	Exposés
Valproate				
	1,6 (1,1-2,3)	1 137	Phénobarbital	626
	2,0 (1,5-2,7)	2 319	Phénytoïne	1 137
	2,4 (2,0-2,9)	2 529	Carbamazépine	4 549
	2,4 (1,4-4,0)	1 814	Topiramate	473
	3,6 (2,7-4,6)	2 021	Lamotrigine	4 164
	3,7 (1,6-8,3)	676	Oxcarbazépine	238
	5,8 (3,1- 11)	1 814	Lévétiracétam	817
	6,2 (1,9-20)	1 814	Gabapentine	190
	17,1 (1,0-277)	323	Zonisamide	90
Phénobarbital				
	2,3 (1,0-5,0)	204	Lévétiracétam	513
	3,1 (2,6-5,9)	282	Lamotrigine	1 959
	8,3 (1,0-50)	204	Gabapentine	159
Phénytoïne				
	1,9 (1,2-2,9)	624	Lamotrigine	4 082
	2,0 (1,0-3,3)	566	Lévétiracétam	817

Cochrane 2016, malformations, comparaison entre antiépileptiques, suite et fin

Antiépilep.	Risque relatif	Exposés	Comparaison	Exposés
Topiramate				
	1,8 (1,0-2,9)	473	Lamotrigine	3 975
	2,0 (1,0-3,9)	473	Lévétiracétam	817
Carbamazépine				
	1,3 (1,0-1,8)	3 385	Lamotrigine	4 164
	1,8 (1,0-3,3)	3 051	Lévétiracétam	817

Cette analyse simple

Mais elle ne tient pas compte de la variabilité de la définition des malformations prises en compte d'une étude à l'autre. Par exemple, l'étude de la CNAM ne détecte qu'une malformation pour 100 naissances, ce qui est peu.

Une analyse plus rigoureuse consiste à comparer la proportion de malformations entre les grossesses exposées et non exposées dans chaque étude.

Les études prises en considération

- Les méta-analyses font, par définition, une synthèse quantitative des études disponibles. Leur résultat est donc redondant par rapport aux études prises en compte.**
- Pour faire une synthèse complète, il suffit donc de prendre les méta-analyses les plus récentes et d'ajouter les données supplémentaires disponibles.**
- Les deux méta-analyses de Veroniki et coll. ne sont pas utilisées (Veroniki et coll. BMC open 2017, Veroniki et coll. BMJ open 2017), ni une étude danoise sur les performances scolaires (Elkjaer et coll. 2018)**

Conclusion

Il reste à faire une synthèse quantitative dans les deux dimensions : malformation x troubles neuro développementaux, comparant les risques de chaque antiépileptique.

Réduire le problème à la question de l'existence d'un signal est une erreur. On ne cherche pas seulement à savoir si chacun des antiépileptiques augmente ou non les risques de malformations ou de troubles neuro développementaux. On cherche à mesurer ces risques de façon à choisir entre les différents traitements.

Proposition de synthèse rapide, à partir :

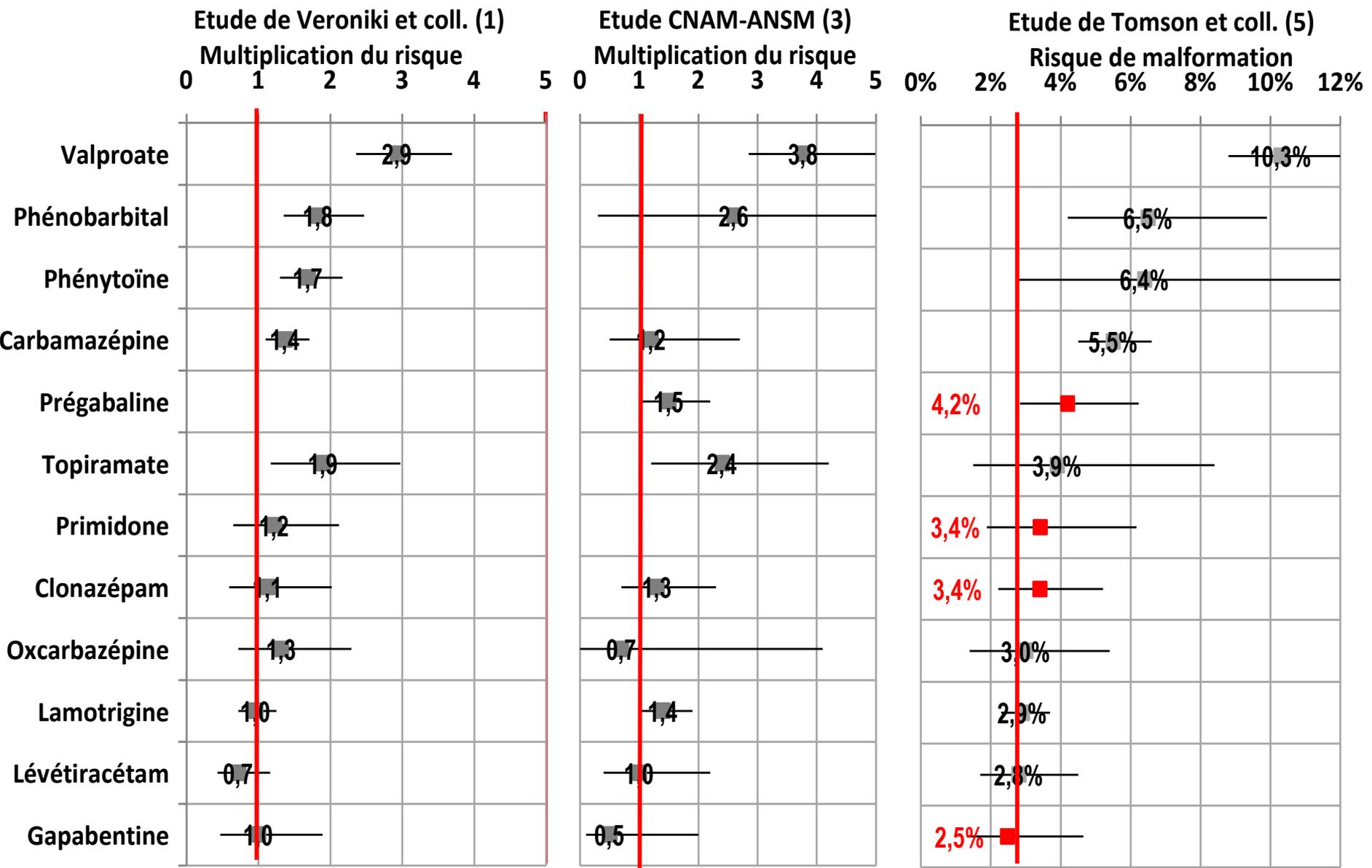
Pour le risque de malformation, de la méta-analyse de Veroniki et coll. complétée par l'étude de la CNAM et par un article de Tomson et coll.

Pour le risque de troubles neuro-développementaux de la méta-analyse de Veroniki et coll. complétée par l'étude de la CNAM et par un article d'Elkjaer et coll. sur les performances scolaires des enfants danois

Malformations

- **Etude de Veroniki** : Synthèse de 96 études rassemblant un total de 58 000 enfants exposés ou non in utero à des antiépileptiques.
- **Etude CNAM** : Suivi de 1,9 millions de grossesses en France entre 2011 et 2015 exposées ou non à antiépileptiques ou traitement de la bipolarité
- **Tomson et coll.** Suivi de 7 355 grossesses exposées à des antiépileptiques dans 42 pays

Risques relatifs (1, 3) et risque absolu (5) de malformations pour les différents antiépileptiques en monothérapie par rapport à une population non exposée.



Les risques de malformation en rouge sont estimés indirectement

Problèmes neurologiques

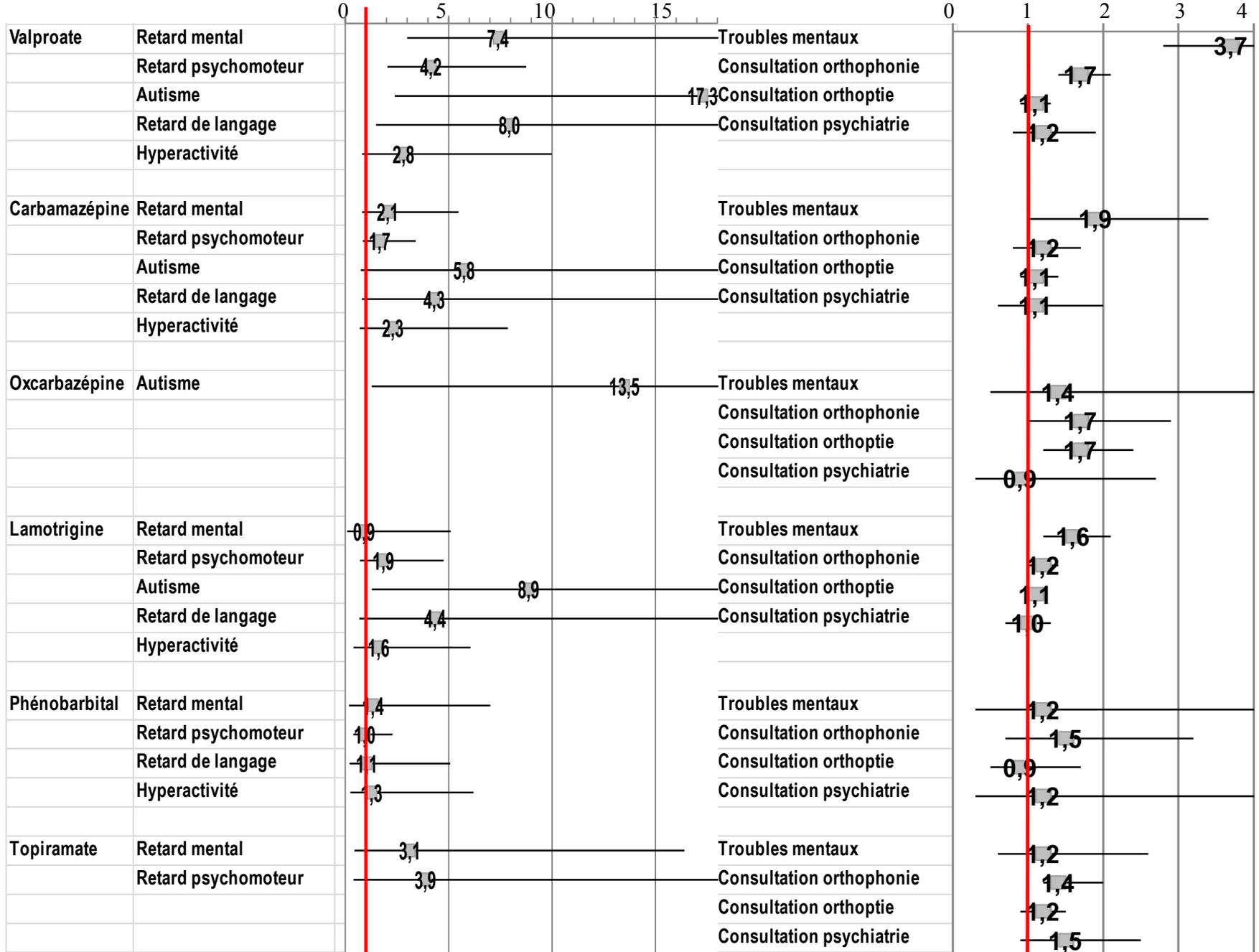
- **Etude de Veroniki** : Analyse de 29 études de cohorte sur 5 100 enfants exposés ou non in utero à des antiépileptiques. Etudes des risques de **retard mental, retard psychomoteur, retard de langage, autisme, dyslexie, trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention**
- **Etude CNAM** : Suivi de 1,7 millions d'enfants nés en France entre 2011 et 2014 exposés in utero ou non à antiépileptiques

Type de trouble

Multiplication du risque

Trouble ou consultation

Multiplication du risque

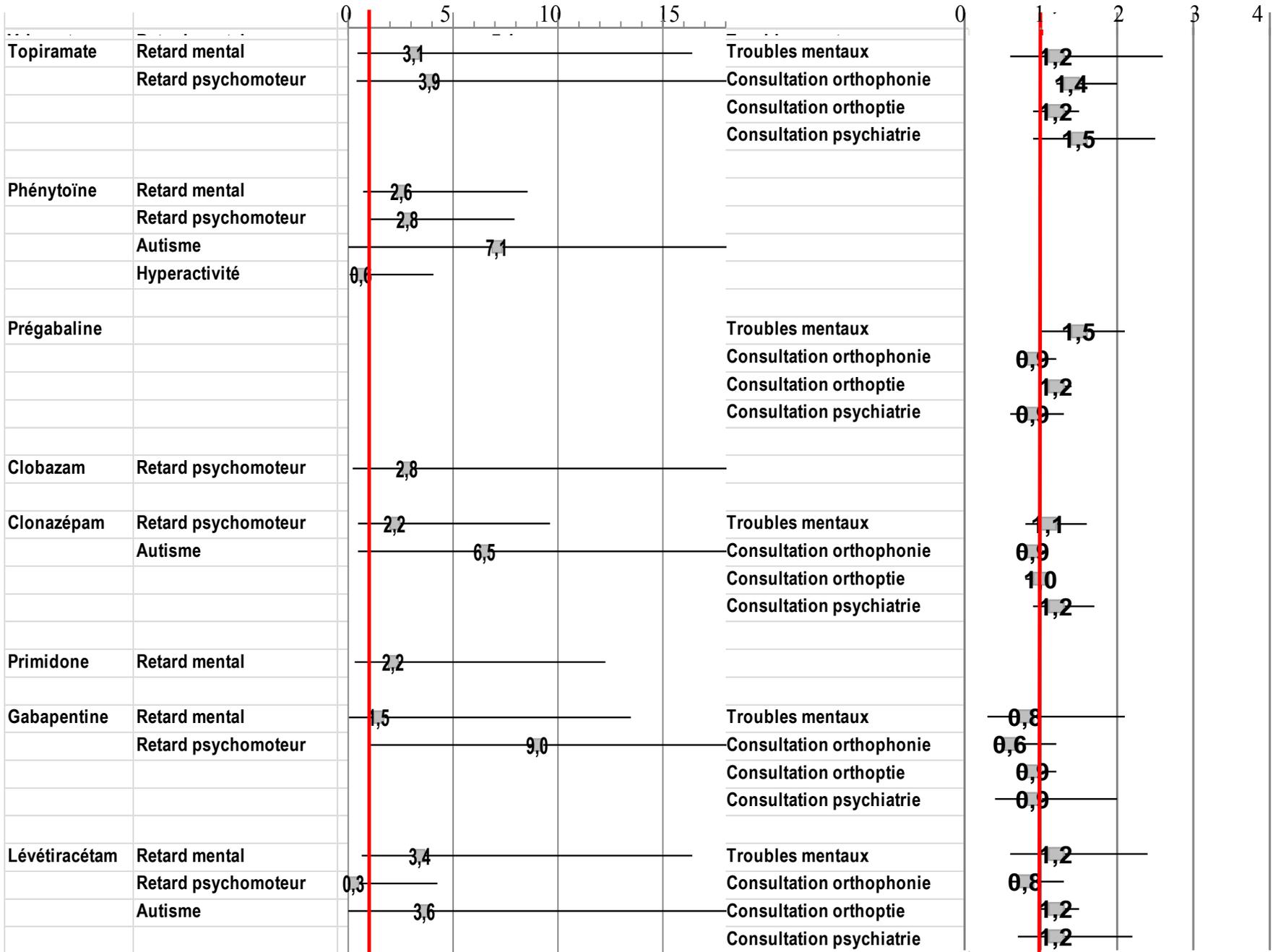


Etude de Veroniki et coll (2)
Type de trouble

Multiplication du risque

Etude CNAM-ANSM (3)
Trouble ou consultation

Multiplication du risque

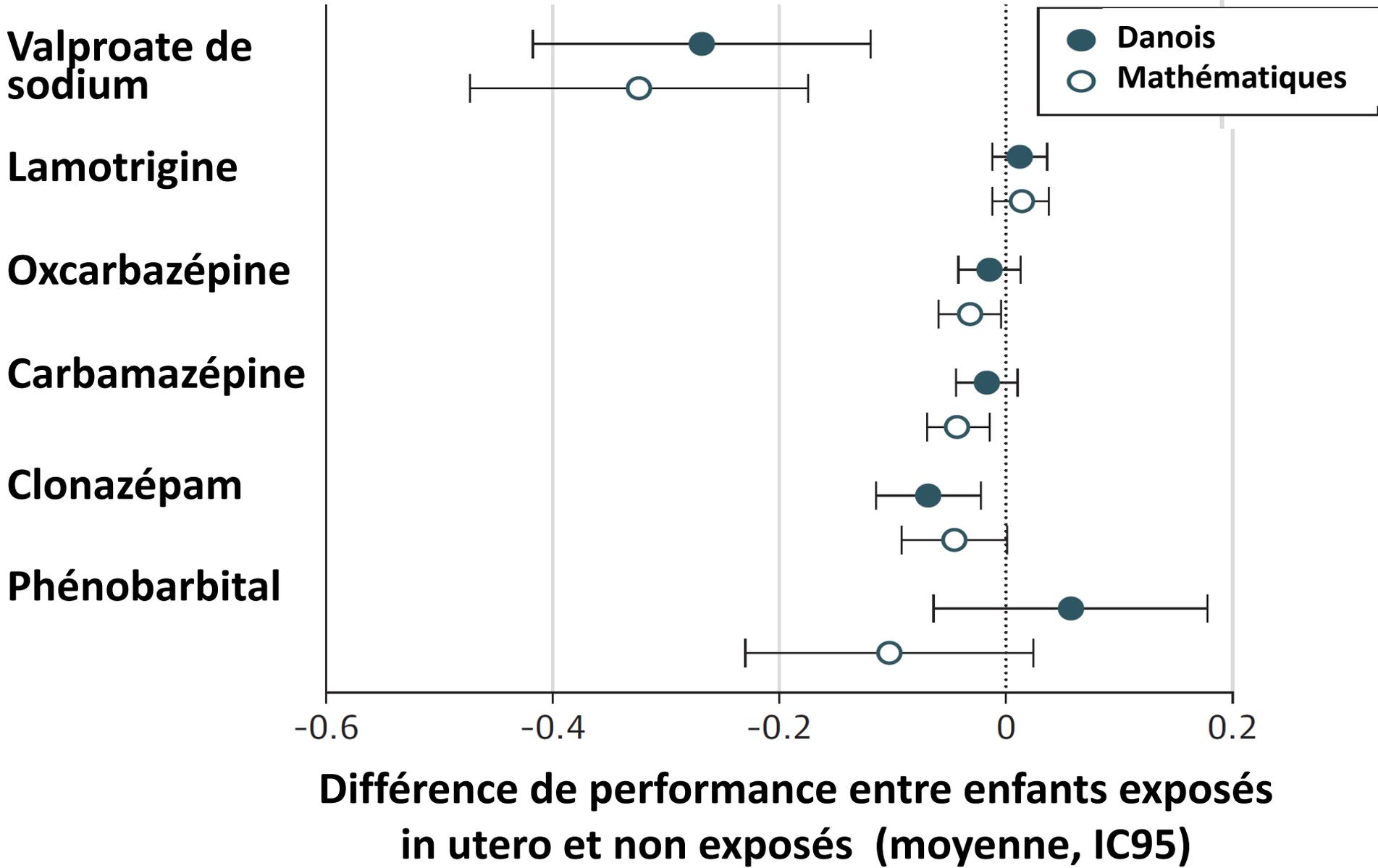


Difficultés scolaires

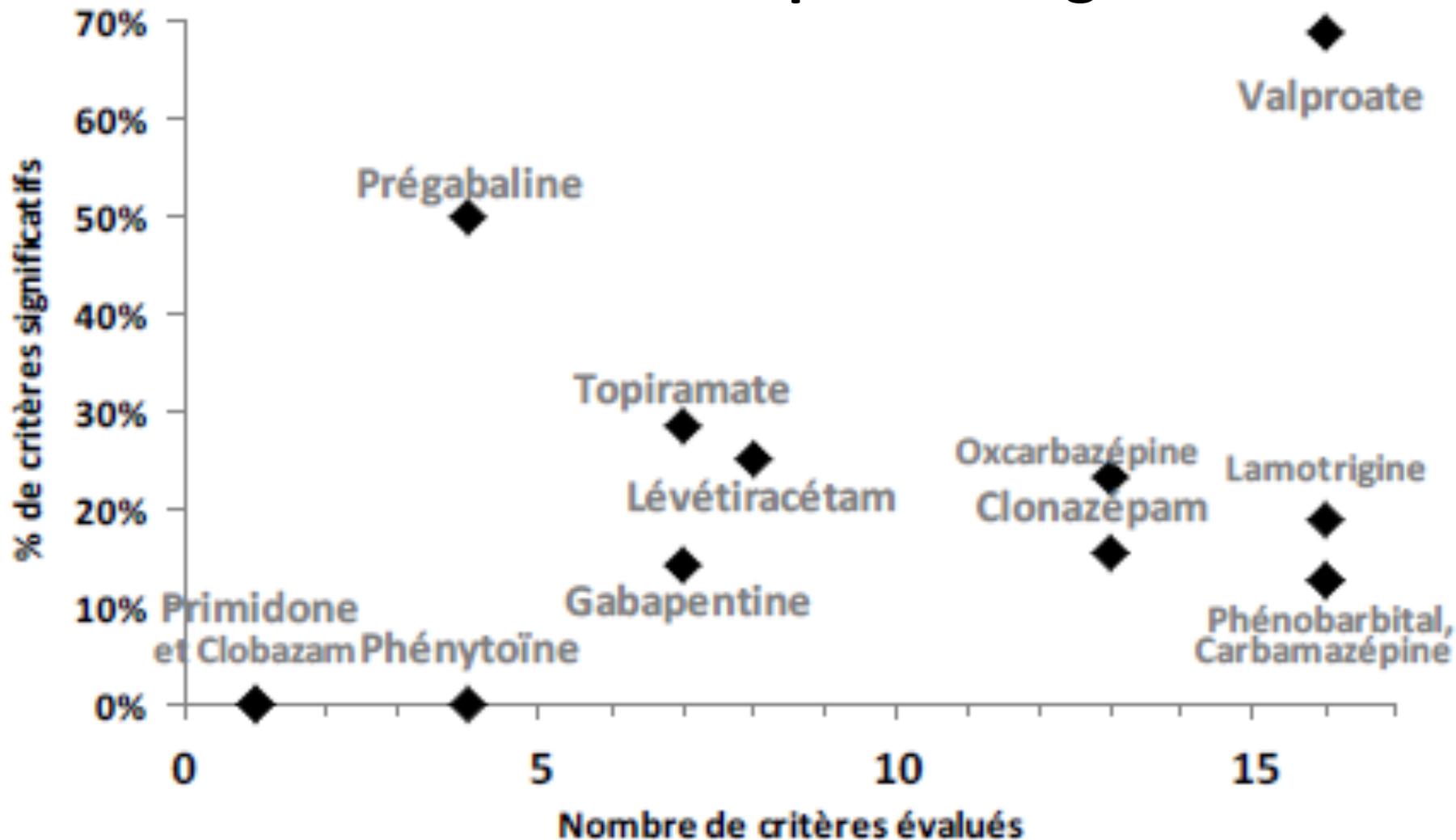
Elkjaer et coll. Etude danoise

**240 000 enfants de 13 ans en
moyenne testés en quatrième
en Danois et Mathématiques**

Elkjaer et coll. JAMA neurology 2018. Etude au Danemark 240 000 enfants de 13 ans environ testés en quatrième



Les critères sont nombreux et variés, d'où la proposition de synthèse par la proportion de critères dont le risque est augmenté



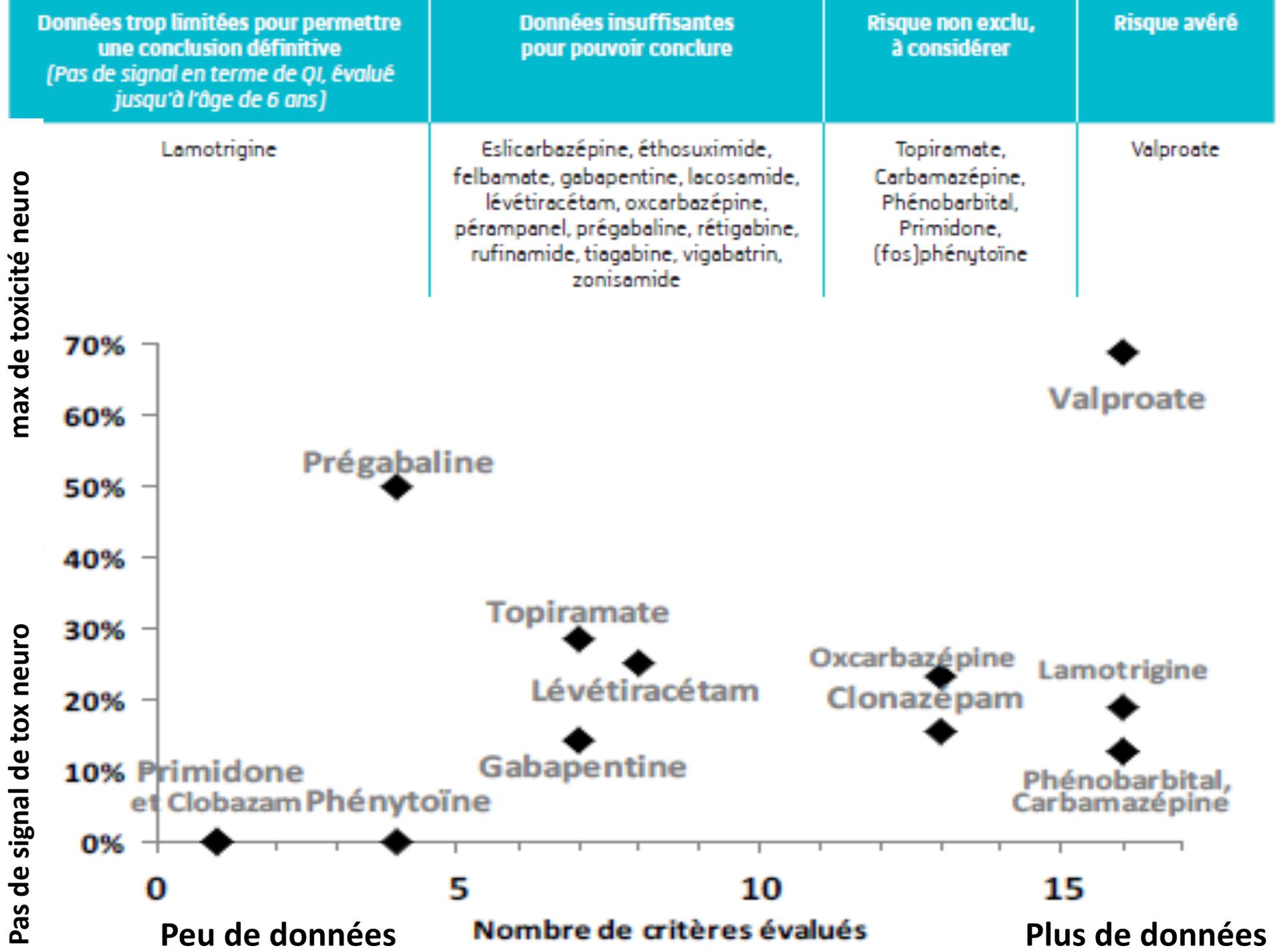
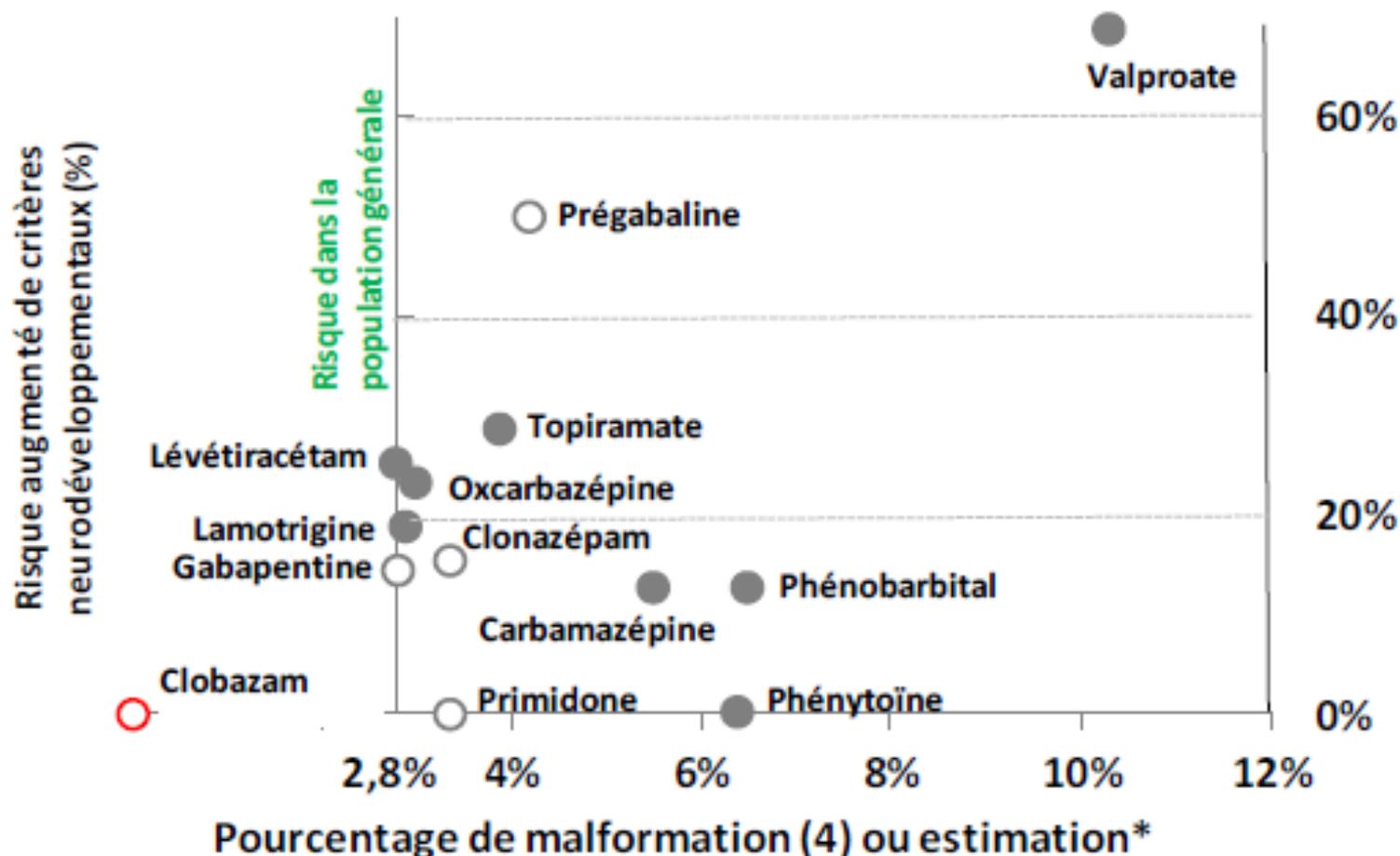
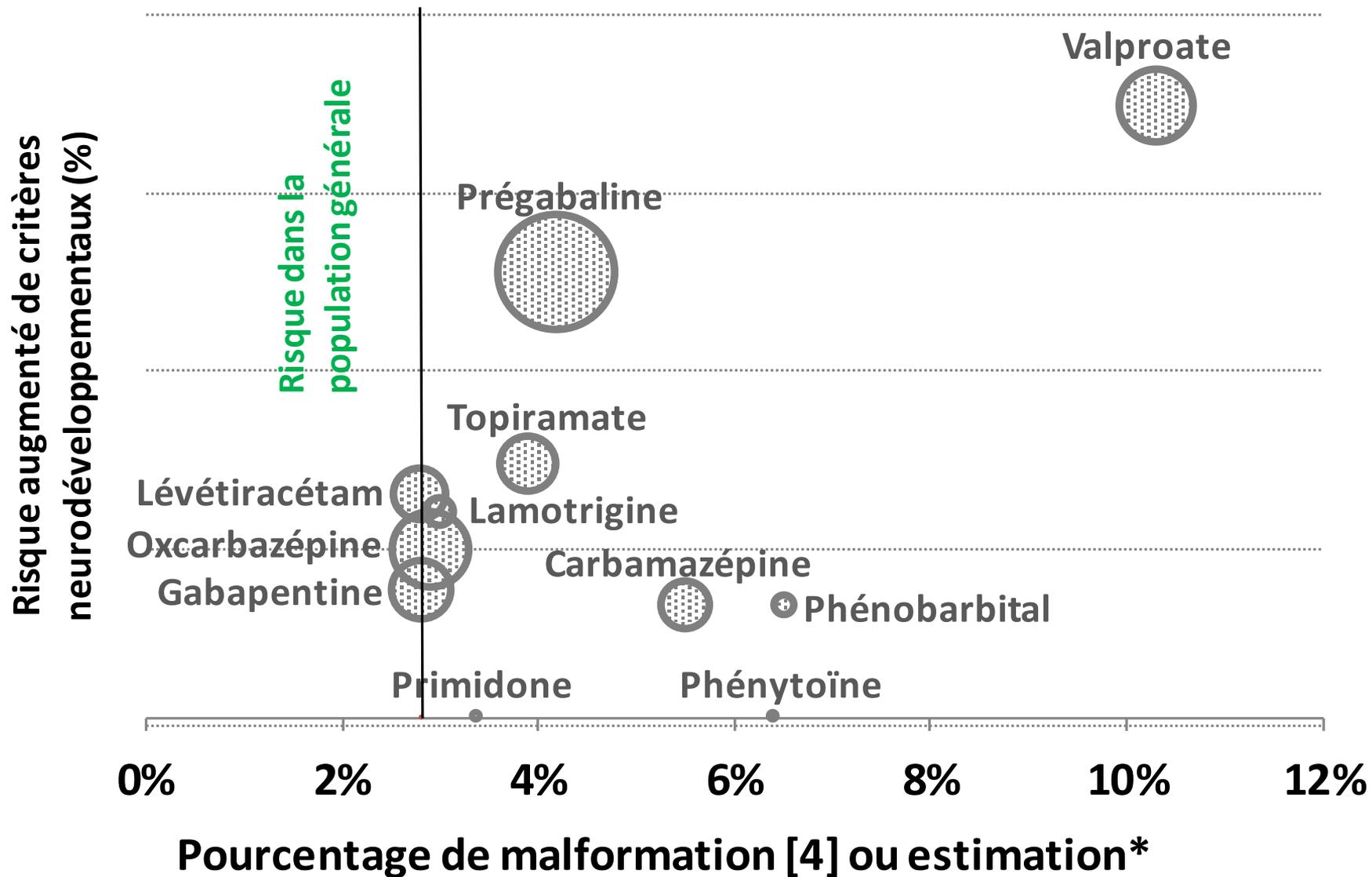


Figure 3 : Risque absolu de malformation en abscisse et proportion de critères neurodéveloppementaux ou de performance scolaire montrant un risque significativement augmenté en ordonnée : $(s_1+s_2+s_3)/(n_1+n_2+n_3)$.



*Pour chaque antiépileptique non étudié dans (5), représenté par un symbole vide, le pourcentage de malformation a été estimé en multipliant le pourcentage observé avec le lévétiracétam (2,8%) par le risque relatif moyen pour cet antiépileptique estimé dans les études (1) et/ou (3). Le risque de malformation ne peut pas être estimé pour le Clobazam.



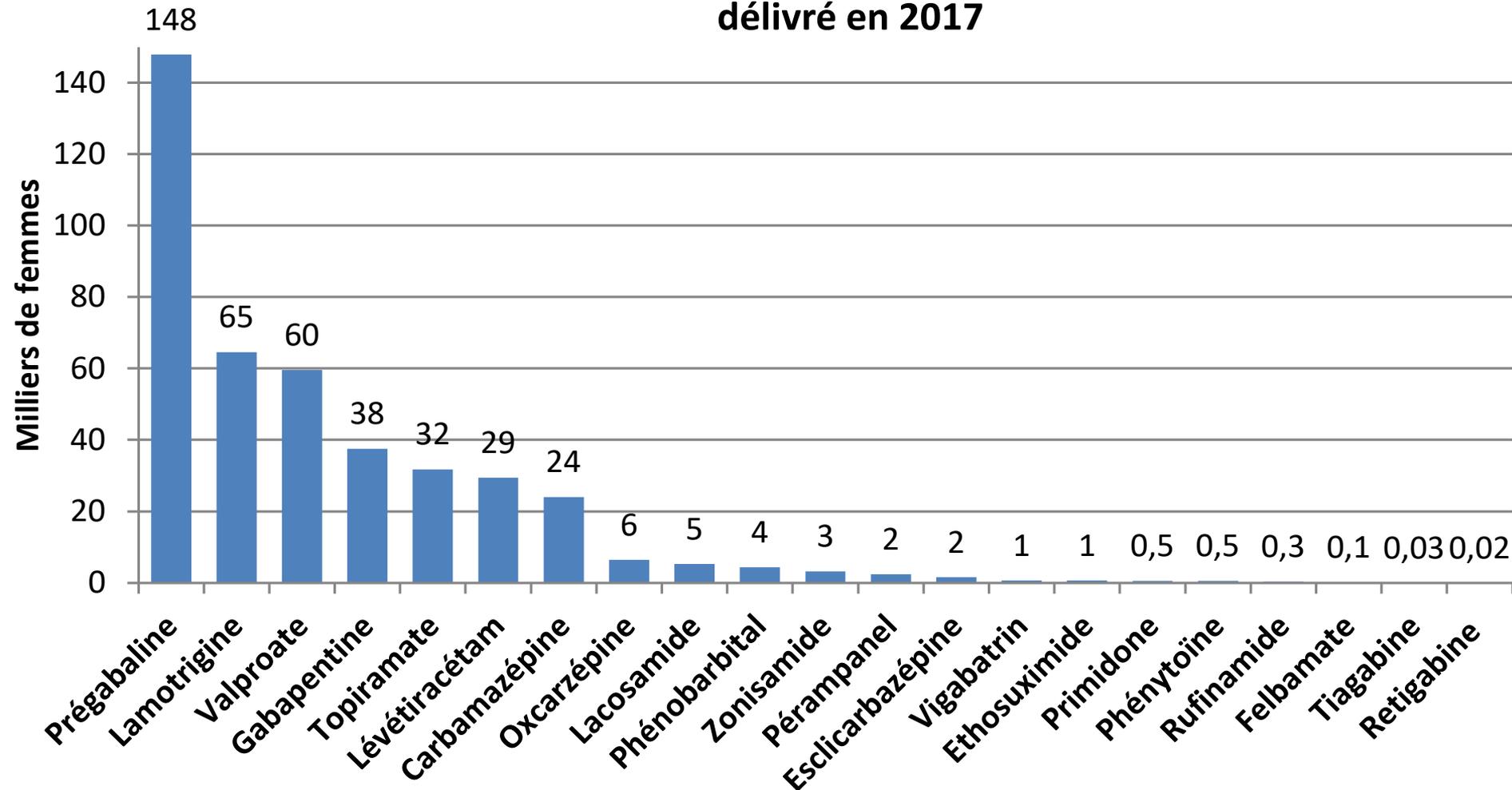
Conclusion

- **Les différents médicaments n'ont pas les mêmes effets indésirables**
Le valproate est le plus tératogène, et donne le plus de troubles neurologiques et de retards scolaires
- **Il faut continuer à les étudier**

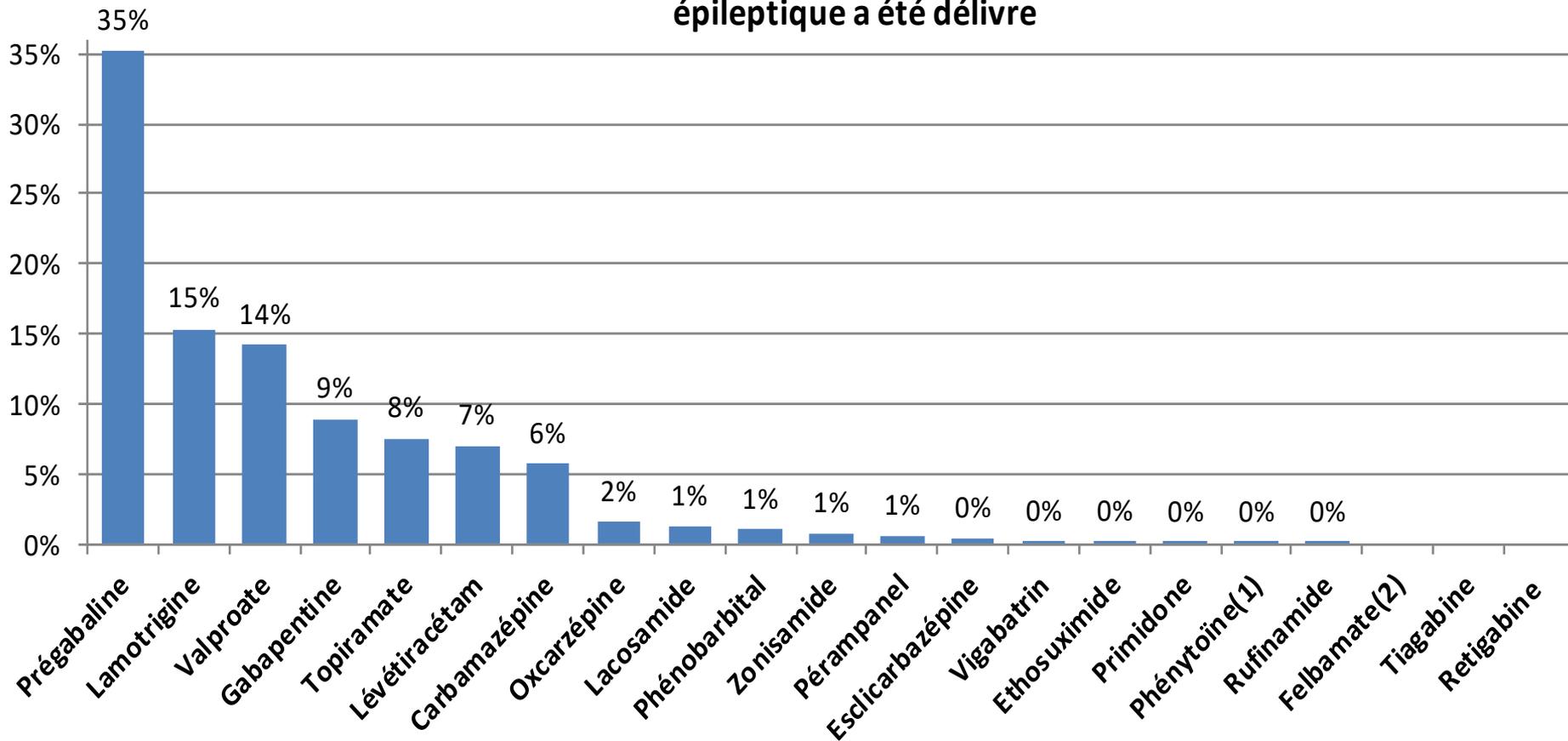
Une réponse approximative à une question intéressante est beaucoup plus utile qu'une réponse précise à une question sans intérêt

Trop d'information tue l'information

420 000 femmes de 15 à 49 ans ont eu au moins un antiépileptique délivré en 2017



Répartition des antiépileptiques aux 420 000 femmes de 15 à 49 ans à qui un anti-épileptique a été délivré



Traitement des femmes de 15 à 49 ans

