

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Embryofœtopathie au Valproate

Argumentaire

**Centre de référence Anomalies du Développement et
Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Ouest
Coordonnateur : Pr Sylvie Odent**

**Coordination de la rédaction : Dr Hubert JOURNEL
Filières ANDDI-Rares et DéfiScience**

Mars 2017

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Inter- région Ouest. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Embryo-Foetopathie au Valproate.
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la filière ANDDI-RARE
<http://www.anddi-ares.org/>

Sommaire

Liste des abréviations	4
Préambule	6
Argumentaire	7
1 Historique	7
2 Grossesse de femme épileptique.....	7
3 Autour de l'accouchement – Prise en charge du nouveau-né	11
4 Malformations congénitales	14
4.1 Données générales	14
4.2 Par malformations	15
5 Dysmorphie	17
6 Pathologies d'organes	18
7 Troubles des Apprentissages, Déficience, Difficultés (dys-)	18
8 Troubles du comportement, Autisme et Pathologies Psychiatriques	21
9 Evolution adulte	22
10 Conclusion.....	22
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	43
Annexe 2. Liste des participants	44
Annexe 3. Actes et Prestations.....	45
Annexe 4 : Pictogrammes proposé par le ministère et par l'association APESAC	49
Références bibliographiques	50

Liste des abréviations

Abréviations autour des Antiépileptiques et spécifique à ce PNDS

AE - AEs	Antiépileptique (AEs Antiépileptiques)
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
DCI	Dénomination Commune Internationale
EFV	Embryofoetopathie au Valproate
FVS	Fetal Valproate Syndrome
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
SFAC	Syndrome Fetal des Anticonvulsivants
CBZ	Carbamazépine
DHY	Dihydan
LAM	Lamictal
VPA	Valproate de Na

Etudes génétiques

ACPA	Analyse chromosomique sur puce à ADN
CGH array	Puce d'hybridation génomique comparative

Epidémiologie Statistiques

CI	Intervalle de confiance
CIM -10	Classification Internationale des Maladies version 10
DSM V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V° révision
OR	Odds ratio
RR	Risque relatif

Grossesse et accouchement

AF	Acide Folique
B9	Vitamine B9, acide folique ou folinique
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
DPN	Diagnostic Prénatal
EPP	Entretien Prénatal Précoce
FEE	Femme épileptique enceinte
HRP	Hématome rétro-placentaire
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
SA	Semaine d'aménorrhée

Malformations

AFTN	Anomalies de fermeture du tube neural
CIA	Communication Inter-Auriculaire
CIV	Communication Inter-Ventriculaire
FL	Fente Labiale
FLP	Fente Labio-Palatine
PCA	Persistance du Canal Artériel

Troubles Psycho-intellectuels

DI	Déficience Intellectuelle
MCDD	Multiple complex developmental disorder
QD	Quotient de Développement
QI	Quotient Intellectuel
QIV	Quotient Intellectuel Verbal
TDAH	Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité
TAE	Troubles des Apprentissages de l'Enfant
TED	Trouble envahissant du développement

Prise en charge

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AVS	Auxiliaire de Vie Scolaire
CAMSP	Centres d'Action Médico-Sociale Précoce
CMP/ CMPP	Centre médico-psychologique/pédagogique
CRA	Centre de Ressource de l'Autisme
CRTLA	Centres de référence des troubles du langage et des apprentissages
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
SESSAD	Services d'Education et de Soins Spécialisés à Domicile

Divers

AEM	Agence Européenne du Médicament
CMD(h)	Groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain - AEM
DGOS	Direction de l'Offre de soins
HAS	Haute autorité de Santé
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins

Préambule

Le PNDS sur l'Embryofetopathie au Valproate a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

1 Historique

Les premiers articles sont une alerte sur le phénotype (**Dalens et al.**1980, **Gomez et al.**1980). Ils seront suivis de descriptions de plusieurs séries de cas permettant à **Di Liberti et al.** (1984) de confirmer l'existence d'un phénotype et d'aborder le problème neurocognitif.

Suivront des alertes puis des confirmations sur le plan malformatifs avec des associations préférentielles rares : spina bifida (**Robert et al.**1982 et 1984) hypospadias et crâniosténose (**Lajeunie et al.** 2001). Les atteintes psycho-intellectuelles devront attendre les années 1990 pour confirmation d'un lien statistique et l'autisme le début des années 2000. Cette extrême lenteur sur un problème aussi fréquent fait dire aujourd'hui que les méthodes de suivi ne sont pas adaptées.

Les équipes françaises n'ont publié que de rares observations. Pourtant des travaux très documentés apportaient avant 1990 l'ensemble des éléments du tableau clinique.

2 Grossesse de femme épileptique

3 à 4 grossesses sur 1000 surviennent chez une femme avec un traitement anti épileptique. Ces femmes doivent être suivies conjointement par un obstétricien et par un neurologue. La contraception des femmes exposées doit être adaptée à la préparation des grossesses.

Si une modification du traitement anti épileptique doit avoir lieu notamment pour éviter le risque tératogène, il faut que celle-ci se fasse avant la grossesse. Il sera trop tard en début de grossesse, l'organogénèse ayant lieu entre 3 et 10 semaines de développement embryonnaire.

Les **changements de traitements** sont connus par l'existence de suivi de cohortes de femmes épileptiques. La lecture des données doit tenir compte des utilisations différentes des antiépileptiques (AEs) selon les pays, la France ayant privilégié de longue date le Valproate (VPA), le RU la Carbamazépine (CBZ) et les USA le Dihydan (DHY). Néanmoins les alertes relayées par les neurologues montrent dans le registre du Massachussetts (Etats-Unis), la diminution de l'utilisation du CBZ et du VPA avant les années 2000, en faveur du Lamictal (LAM) puis du Keppra (KP). Ces tendances et leur labilité montrent sans doute que la tolérance aux différents AEs est variable et que la réactivité de certains thérapeutes peut être contrariée par les choix thérapeutiques.

La **balance du risque** des crises épileptiques *versus* le risque des AEs est un grand dilemme. Le risque des crises convulsives sur le long terme du développement de l'enfant semble supérieur à celui des AEs (**Adab et al.**2004). L'arrêt avant la grossesse peut être envisagé en fonction de l'ensemble du contexte épileptique. L'arrêt ou la diminution d'un AE au cours de la grossesse est parfois faite en pratique mais elles ne sont pas décrites dans la littérature.

Le conseil pré-conceptionnel est peu présent en France, mais se développe dans les pays anglo-saxons: **Winterbottom J et al.** (2009 et 2014) tentent une revue « *Cochrane* » sur les conseils préconceptionnels chez les femmes épileptiques, et ne trouvent aucun article correspondant aux critères requis. Cela montre les difficultés d'établir des recommandations qui soient basées sur des études prospectives. Elles se feront donc à partir de données parcellaires ou de revues de la littérature plus ouvertes.

L'Agence Européenne du Médicament (AEM) a publié une recommandation établie en 2014 (*texte complet en annexe*) par son comité d'experts (le CMD(h)). Le processus de publication des recommandations de l'AEM n'a pas fait l'objet d'une publication détaillée.

La consigne principale est claire : **Les médecins au sein de l'UE sont désormais invités à ne pas prescrire de valproate pour le traitement de l'épilepsie ou du trouble bipolaire chez la femme enceinte, chez la femme en âge de procréer ou chez les filles, à moins que les autres traitements se soient avérés inefficaces ou non tolérés.**

Suivent les recommandations de l'AEM aux prescripteurs :

Pour le traitement de l'épilepsie et du trouble bipolaire chez les patientes en âge de procréer, le CMD(h) accepte de renforcer les mises en garde concernant l'utilisation de médicaments à base de valproate chez les femmes et les filles

- 1- Ne prescrire des médicaments à base de valproate pour le traitement de l'épilepsie et du trouble bipolaire que si les autres traitements sont inefficaces ou non tolérés.
- 2- Conseiller aux patientes prenant des médicaments à base de valproate sur la nécessité d'une contraception efficace pendant leur traitement.
- 3- Veiller à ce que le traitement de l'épilepsie et du trouble bipolaire soit surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement de ces pathologies.
- 4- Envisager d'autres solutions thérapeutiques si une patiente tombe enceinte ou envisage une grossesse pendant le traitement par valproate. Réexaminer régulièrement la nécessité du traitement et réévaluer le rapport bénéfice/risque chez les patientes et les filles atteignant la puberté et prenant du valproate.
- 5- Informer les patientes des risques associés à la prise de valproate au cours de la grossesse.

Des recommandations pour les femmes en âge de procréer ont été publiées. Les plus récentes publiées par **Tomson et al.** (2015) se rapprochent le plus de celles de l'Agence Européenne du Médicament (AEM - 2014):

- 1) Si possible éviter le VPA chez les femmes en âge de procréer
- 2) Le choix d'un AE chez une femme en âge de procréer se fera avec accord du praticien et de la patiente. La discussion doit inclure un accord détaillé sur le bénéfice-risque et des options thérapeutiques raisonnable en fonction du type d'épilepsie.
- 3) Si le VPA est le plus efficace, les bénéfices risques du valproate et des autres AEs doivent être discutés,
- 4) Le VPA ne doit pas être prescrit comme premier traitement dans les épilepsies focales.

- 5) Le VPA peut être prescrit comme premier traitement dans les syndromes épileptiques où il est le plus efficace (incluant les épilepsies idiopathiques généralisées associées à des crises tonico-cloniques).
- 6) Le VPA peut être prescrit comme premier traitement dans les situations où une grossesse est hautement improbable (...).
- 7) Les femmes et jeunes filles prenant du VPA nécessitent un suivi régulier pour faire évoluer les traitements en fonction de l'évolutivité de leur maladie.

On en retiendra l'écart entre ces recommandations, (notamment sur le point 5 de Tomsen) l'avis de l'AEM étant nettement plus restrictif, mais probablement moins lu.

En France les recommandations de l'AFFSAPS reprennent et précisent celles de l'AEM (voir en Annexe).

Meador et al. (2016) recommandent des approches nouvelles, des études complémentaires et des suivis plus prolongés, notamment avec tous les nouveaux AEs.

Si la plupart des acteurs convergent (parfois difficilement) sur ces changements et ces contraintes, peu est dit sur la mise en **place de l'éducation thérapeutique qui doit accompagner tous les traitements de type AEs chez les femmes en âge de procréer.**

Cela pourra faire l'objet d'un PNDS spécifique.

Le suivi des grossesses a été beaucoup travaillé, et certains registres permettent des analyses de cohortes. **Harden et al.** (2009) nous offrent une revue en 3 chapitres écrits à dire d'experts. L'analyse de 876 abstracts conduit à 285 articles analysés. Les articles comparant les grossesses à des témoins sont privilégiés. Les risques modérément élevés ont un Odds Ratio (OR) > à 1, et les risques élevés un OR > à 2. Les cohortes ont toutes des points faibles et notamment le groupe témoin. Il n'est pas fait état d'associations de complications. Il n'est pas fait état de grossesses gémellaires. Il n'est pas fait état des antécédents. Toutes les données qui suivent sont en faveur d'une très modeste augmentation des risques, sauf si la femme épileptique fume, ce qui aggrave entre autre significativement le risque de prématurité.

Analyse	OR (lien à la pathologie)	Commentaire - Recommandation
Obstétrique		
Césarienne	OR : 1,05 à 2,2	Augmentation du risque reste imprécise
Pré-éclampsie	OR : 1,4 à 1,24	Insuffisance de preuve d'une augmentation
HTA et grossesse	OR : 1,4 à 7,8	Sensibilités insuffisantes
Prématurité	OR : 0,5 à 3,4	Augmentation si associée au Tabac
Complications hémorragiques	OR : 1,18 et 0,8	Défauts statistiques
Fausse Couches		Ininterprétable
Fréquence des crises	Augmente dans 15 à 32%	Défaut dans les groupes témoins
Coma épileptique	Estimé à 1,8%	Ne diffère pas du statut hors grossesse
Autour de ...		
Vit K	OR : 0,5 – 1.1	Données insuffisantes pour donner en prénatal. Systématique en postnatal
Acide Folique	OR : 0,86 à 1,67	Données insuffisantes sur les dosages à recommander
Allaitement		Pas de contre- indication

Harden CL *et al* 2009

Les taux d'antiépileptiques pendant la grossesse peuvent être modulés selon les symptômes digestifs (vomissements, nausées), le gain de poids, l'augmentation du volume plasmatique (**Mc Auley et Andersen** 2002). Il existe également des changements enzymatiques. La baisse des taux peut être de 22% (**Yerby et al.**1992) pour le VPA. Le rapport avec le poids maternel n'est pas étudié. Le nombre de femmes faisant des crises épileptiques pendant la grossesse est de l'ordre de 15,8%, principalement au 2° et 3° trimestre.

- **L'acide Folique (vitamine B9)**

La dose recommandée n'est pas clairement définie, de 0.4mg à 5mg/jour. Il n'y a pas d'effet préventif sur les malformations. De nombreuses grossesses sous B9 ont donné lieu à la découverte de MTN. Le risque de récurrence n'est pas non plus prévenu. Aucune étude ne donne d'explication : pas de bonne étude effet-dose, pas d'étude sur les formes méthylées, pas toujours de dosages adaptés, pas d'études sur les autres produits préventifs (inositol, B12). Par contre, effet sur le potentiel cognitif : amélioration de la motricité et du langage (**Roth et al.** 2011, **Chatzi et al.**2012) en cas de prise de B9 pendant la grossesse. En l'absence de certitudes, tous les auteurs anglo-saxons s'entendent pour maintenir la prescription de B9 avant et au cours de ces grossesses. Consensus : En cas de traitement par valproate, une supplémentation en acide folique à la dose de 4 à 5 mg/jour doit être débutée 2 mois avant la conception et poursuivie 1 mois après celle-ci ou au mieux toute la grossesse à des doses comprises entre 0,4 et 5 mg par jour.

- **La carence en carnitine**

Elle est suggérée sur des prises prolongées de VPA (**Lovecchio et al.** 2005). Une supplémentation n'a pas été proposée.

- **Morts fœtales**

En cas d'état de mal, le risque de mort fœtale est très élevé. Le risque est augmenté chez les femmes ayant eu une crise l'année précédant la grossesse ($p < 0,001$) et en cas de polythérapies ($p = 0,005$). **Tomson et al.** (2015) apprécient à 8.1% le risque de mort foetale associé à une grossesse sous VPA. Polythérapies et antécédent de MFIU sont les facteurs aggravants. Ces risques sont attribués à un défaut d'observance, une réduction des taux plasmatiques, des changements métaboliques et hormonaux. La mortalité fœtale liée au VPA est égale à celle liée aux autres AEs aux environs de 3%. Concernant le déroulement de la grossesse on retrouve plus de pré éclampsie, d'HRP, d'hémorragies. Le **RCIU** est plus fréquent chez les nouveau-nés de femmes épileptiques, de même que la prématurité.

Meador et al. (2006) étudient les risques de mort fœtale : le résultat est de 2/69 dans le groupe VPA : Petit effectif mais significatif pour ce risque. (nota bene : pour le VPA, tous les risques étudiés sont dose dépendant). Valeurs et (%).

	CBZ	LAM	DHY	VPA
Total n	110	98	56	69
Morts fœtales	4 (3.6)	0 (0)	2 (3.6)	2 (2.9)
Malformations	5 (4.5)	1 (1.0)	4 (7.1)	12 (17.4)
Total	9 (8.2)	1 (1.0)	6 (10.7)	14 (20.3)

3 Autour de l'accouchement – Prise en charge du nouveau-né

Points importants sur la prévention de la prématurité et la maîtrise de l'accouchement :

- La prématurité étant augmentée, il est nécessaire d'assurer un suivi de proximité à partir de 25 sa.
- Autour de l'accouchement nous n'avons pas retrouvé de préconisations particulières. Le taux de césarienne est plus important que celui des populations de comparaison.
- S'il y a eu des crises épileptiques généralisées tonico-cloniques pendant la grossesse vérifier les taux sanguins maternels d'AEs. Le risque de récurrence existe au moment de l'accouchement. Le dosage plasmatique des antiépileptiques est recommandé mais c'est l'équilibre clinique qui prime.

- **Complications obstétricales :**

Mc Donald et al. (2015) sur une cohorte de 69.385 grossesses montrent une augmentation des risques de mort fœtale (OR 11,46), de césarienne (OR 1,40), pré-éclampsie (OR 1,59), convulsion sur pré éclampsie (OR 5,18), hémorragie du post-partum (OR 1,76), accouchement prématuré ((OR 1,54). Les données publiées par **Borthen et al.** (2009) sont très proches. D'autres ne trouvent pas de différences significatives.

Pennell et al. (2012) font la revue des risques pour le bébé. Ces données sont parfois confirmées par d'autres auteurs mais parfois contestées ... :

- petit poids de naissance et RCIU (14.5%)
- baisse du score d'APGAR (**Artama et al.** (2013) OR = 2.1, **Christensen et al.** (2015) RR = 1.85),
- microcéphalie (18%),
- admission en unité néonatale augmentée (**Penell et al.** (2012) – **Artama et al.** (2013)).

- **Effets fœtal et néonatal :**

La prise en charge et la surveillance postnatale. On note globalement une adaptation à la vie extra-utérine moins bonne avec un Apgar plus bas (notion pas très documentée). Il existe une bonne adaptation à la vie extra utérine chez 92-96% des nouveau-nés de femmes épileptiques (versus 98% en population générale).

- **La toxicité hépatique fœtale :**

Hyperammoniémie et Hépatite aiguë néonatale parfois létales sont décrites (**Zimmerman et al.**1982). Le VPA est connu pour donner chez l'enfant plus grand, traité au long cours, des hyperammoniémies asymptomatiques, des anomalies de la carnitine et des cytolyses hépatiques. Il a aussi été rapporté de rares cas d'hyperammoniémie néonatales chez des nouveau-nés de mère traités par fortes doses de valproate et sans autre étiologie retrouvée. Nous avons connaissance de 3 décès dans la première semaine de vie par hépatite dont le mécanisme métabolique n'a pu être établi.

- **Hypoglycémie :**

La responsabilité d'un trouble du métabolisme hépatique (**Ebbesen et al.**1982) par anomalie de la beta oxydation est probable, ou diminution de la production endogène de glycogène et dysfonctionnement sur la voie de la glycolyse. La surveillance de la glycémie est recommandée, voire indispensable. Le transfert en unité spécialisée est indispensable en cas de survenue de troubles respiratoires ou d'hypoglycémie réfractaire.

- **Syndrome de sevrage :**

Il a été décrit un syndrome de sevrage au VPA avec irritabilité, hypertonie, agitation, crises convulsives, troubles alimentaires, hypoglycémie, vomissements, en corrélation avec les doses de VPA prises au 3^e trimestre. (**Koch et al.**1996)

- **La vitamine K :**

Elle reste conseillée comme pour tous les enfants. A la naissance le risque hémorragique pour le bébé ne nécessite pas de prise maternelle anténatale de Vit K (American Academy of Neurology) , mais une prise postnatale : l'enfant doit recevoir 1mg de Vitamine K en intraveineux ou 2mg per os puis de nouveau à J3 et à 1 mois selon les mêmes posologies pour prévenir le risque hémorragique majoré par le traitement antiépileptique.

- **Allaitement :**

Le VPA, très lié aux protéines plasmatiques, est présent dans le lait maternel à des doses moindres que la concentration sanguine. Aucun effet adverse n'est rapporté. Les dosages sanguins chez le bébé ne sont pas recommandés. L'allaitement n'a pas d'effet négatif sur le développement cognitif (**Meador et al.** 2010). A 6 ans le QI est légèrement supérieur chez les enfants allaités par rapport aux autres (**Meador et al.** 2014).

- **Suivi :**

En post natal il est intéressant d'inscrire l'enfant dans un registre de suivi.

- **Conseils en nurserie :**

Certains conseils doivent être prodigués aux mères épileptiques pour s'occuper de leur bébé seule à savoir le changer au sol, ne pas lui donner de bain seule....

4 Malformations congénitales

4.1 Données générales

Les malformations congénitales sont généralement définies comme des anomalies de structures ayant un impact chirurgical, médical ou cosmétique. **Tomson** et **Battino** (2012) comparent les taux de malformations tirées des principaux registres internationaux de suivi de grossesse chez des femmes épileptiques. Le risque sous VPA est de 11% dans le registre finnois (28/263), 10% dans le registre EURAP (98/1010), 9% dans le registre nord-américain (30/323), 6% dans le registre UK (44/715), et 5% dans le registre suédois (29/619). Les différences tiennent possiblement aux doses, aux types de prescriptions associées et aux autres facteurs (et notamment le tabac). Enfin le registre EURAP dépiste jusqu'à 1 an et inclus plus de cas de cardiopathies et d'anomalies rénales. Sur 4 malformations, les données de 21 études prospectives décrivent 2721 expositions. Le nombre de cas de MTN (n=50), de cardiopathies (47), de fentes (25) ou d'hypospade (38) est très supérieur à celui observé dans l'exposition aux autres AEs. Les taux de ces malformations est proche de 1% pour les fentes et de 2% pour les 3 autres. EUROCAT (**Jentink et al.** 2010) donnent des risques augmentés pour la plupart des malformations (femme sous VPA en monothérapie) : les risques les plus élevés sont pour le Spina Bifida (OR 12.7 95%CI 7.7-20.7), les fentes palatines (OR 5.2 95%CI 2.8-9.9), les hypospades (OR 4.8 95%CI 2.9-8.1), les crâniosténoses (OR 6.8 95%CI 1.8-18.8).

Dans l'histoire de la tératogénicité du VPA, le focus a été mis sur les malformations du tube neural (**Robert et al.** 1982 et 1984). Le registre Rhône-Alpes trouvait entre 1978 et septembre 1982, 146 cas de spina bifida, dont 9 femmes épileptiques sous VPA (et pour 4 à d'autres AEs) à des doses variables (400mg-2000mg), l'odds ratio (OR) étant de 20.6. Dès 1976, **Le Marec** avait écrit à ce sujet au laboratoire à propos de 2 cas en Bretagne (*communication personnelle 1978*). Rapidement d'autres malformations ont été rapportées mais il a fallu quelques années pour avoir des études plus étendues et confirmer que de très nombreuses malformations pouvaient être observées. Pourtant **Harden et al.** 2009 restent très prudents ne retenant que les liens évidents de l'étude de **Morrow et al.** (2006) entre VPA et Spina Bifida (RR 5.32 CI 1.38-20.50) d'une part et fentes palatines (RR 4,18 CI 1.55-11.25) d'autre part. Les autres études prouvant la corrélation avec les hypospadias et les malformations cardiaques restent sur des risques relatifs faibles. Par contre l'effet dose est confirmé, ainsi que l'effet de l'association de plusieurs anticonvulsivants.

Artama et al. (2005) montrent un OR à 4.18 (2.31-7.57) sous VPA seul, plus important que lors de polythérapies. Il est difficile de savoir si les femmes en polythérapies sont à doses plus faibles de VPA. **Morrow et al.** (2006) comparent la monothérapie au VPA vs. contrôles et donnent un RR de 1.65 (0.79-3.54) soit un taux de malformation de 6,2%. **Ban et al.** (2015) sur une étude populationnelle trouve pour le VPA un risque de 6.87% de malformations majeures, risque à peine augmenté en polythérapies (7,10%). Il existe plusieurs facteurs limitant à cette étude (comme l'exclusion des décès fœtaux) laissant penser que le risque est sous-estimé. **Jentkin et al.** (2010) combinent les données de plusieurs cohortes et d'EUROCAT pour établir des OR élevés : les résultats sont les suivants: spina bifida, OR 12.7 (95% confidence interval [CI], 7.7 to 20.7); CIA, OR 2.5 (95% CI, 1.4 to 4.4); fentes palatines, OR 5.2 (95% CI, 2.8 to 9.9); hypospades, OR 4.8

(95% CI, 2.9 to 8.1); polydactylies OR 2.2 (95% CI, 1.0 to 4.5) et crâniosténose, OR 6.8 (95% CI, 1.8 to 18.8).

Un **effet dose** est assez clairement observé : **Tomson et Battino** (2005) combinent des études préalables pour donner un RR du VPA en monothérapie de 9,4%, mais 11,2% en polythérapies. **Mawhinney et al.** (2012), à partir du Registre UK “Epilepsie et Grossesse”, étudient 1109 grossesses de femmes en monothérapie par valproate. Le risque est double pour les prises supérieures ou égales à 1000 mg par rapport aux prises inférieures (8.86% vs 4.88% RR 1.7; 95% CI 1.1-2.9). Il n’y a pas de différence en cas de prise unique ou multiples (RR: 0,99, 95% CI 0,50-1,70). Il ne semble pas y avoir de différence observée entre les prises de 1500 à 2500 mg en termes de risques. La courbe montre pour des taux de 2000 mg/j des risques autour de 11%.

En conclusion sur le risque de Malformations Congénitales, il n’y a pas de taux précis de risque, le RR étant **au plus bas autour de 2 et au plus haut (hors polythérapies) au-dessus de 3**. La constitution de cohortes prospectives devrait permettre d’ajuster ces données dans l’avenir.

4.2 Par malformations

- **Les malformations du tube neural:**

Elles ont un OR de l’ordre de 20 (2 % contre 1 pour 1000). Sur le plan clinique les données casuistiques ainsi que des études de dossiers (**Cabaret et al.** 2007) ne montrent pas de différence dans les présentations cliniques. Néanmoins les particularités de ce groupe sont:

- La quasi absence d’Anencéphalie, inexpliquée
- La quasi absence d’Encéphalocèles
- L’absence d’effet préventif de la vitamine B9 (également notée sur le risque de récurrence)
- La possibilité de malformations associées – peu décrites à ce jour
- La possibilité de dysraphies occultes de découvertes tardives, de formes lipomateuses, d’anomalies médullaires ou de Chiari.

- **Les fentes labio-palatines :**

Elles n’ont pas de particularités cliniques, mais les formes labiales ou labio-palatines sont beaucoup plus rares que les formes limitées au palais (luettes bifides également). **Jackson et al.** (2016) analysent la littérature et ne peut déduire cet excès de fentes palatines qu’il observe dans sa propre cohorte (9 cas de fentes palatines vs 4 cas de fentes labio-palatines).

- **Les crâniosténoses:**

Elles sont partielles ou complètes, le plus souvent de type trigonocéphalie. L’association est bien établie (**Lajeunie et al.** 2001) et en cas d’associations avec des atteintes distales des membres, un syndrome de Baller-Gerold peut être évoqué (mais il n’existe pas de support moléculaire). (**Lajeunie et al.** 2001, **Santos De Oliveira et al.** 2006)

- **L'hypospadias :**

Elle présente la particularité d'être le plus souvent balanique (**Camby 2003**).

- **Les malformations des membres et des extrémités:**

Elles peuvent prendre beaucoup d'aspects différents, de modérées à sévères. Peu d'études y sont consacrées: Une étude cas-contrôles (**Rodríguez-Pinilla et al. 2000**) donne un risque d'atteinte des membres élevé avec un OR de 6.17 [confiance interval (CI) 1.28-29.66, p= 0.023]. Dans leur population, la prévalence à la naissance de ces anomalies est de 6.88 pour 10.000 naissances vivantes (95% CI 6.43-7.36). Ils estiment donc le risque pour une femme traitée par VPA de l'ordre de 0.42%.

La "*dysmorphie*" des mains se traduit par des modifications légères de type clinodactylies, arachnodactylies, brachydactylies ou brachymetacarpies, des hypoplasies des ongles, des syndactylies mineures ou non.

Les polydactylies sont de tous types, pré-axiales (**Ardinger 1988, Buntinx 1992**) ou post-axiales (**Martinez-Frias 1990**).

On observe aussi des anomalies réductionnelles :

- réductions de la main, des absences de pouce, des mains fendues
- aplasies radiales isolées (**Jâger-Roman, 1986**) ou associées à une phocomélie (**Verloes 1990**)
- des aplasies fémorales (**Allessandri 2010, Sharony 1993**)

- **Les yeux:**

Les malformations observées (colobomes iriens et réiniens, microphthalmies) n'ont fait l'objet que de descriptif casuistique. Aucune statistique n'est connue. Certains registres n'en signalent aucun cas. Nous disposons de bons indices à partir des études de **Glover et al. (2002)** et **F. Journel (2003)** pour penser que les troubles de réfractions touchent plus de 50% des enfants et les malformations ophtalmologiques probablement plus fréquentes que dans la population générale.

- **Le cerveau:**

Les malformations cérébrales relèvent elles-aussi de la casuistique: on citera notamment *dans une liste non limitative* des agénésies du corps calleux, malformation de Chiari, hypoplasie cérébelleuse, dysplasies septo-optiques, etc...

- **Les reins:**

Si les anomalies rénales ne sont pas rares en général, elles n'ont pas fait l'objet d'étude spécifique dans la littérature. La casuistique nous renvoie à des anomalies des uretères, des dysplasies rénales unilatérales, des ectopies rénales.

- **Digestif:**

Dans le domaine digestif, les hernies diaphragmatiques sont citées, ainsi que des cas d'agénésie duodénale ou d'atrésie de l'œsophage. On décrit aussi des cas de hernies ombilicales. Aucune donnée disponible sur les risques spécifiques.

- **Poly-malformations - Recherche d'associations préférentielles :**

Les patients ayant deux malformations ou plus ne sont pas exceptionnels, même si cette notion n'est pas abordée dans les études de risque. Nous avons donc recherché dans nos cas cliniques et dans la littérature si des associations préférentielles existaient (**H. Journel**, *Assises de Génétique Humaine 2004 communication personnelle*). Nous n'avons trouvé aucune association significative : les associations préférentielles touchent légitimement le plus souvent deux des malformations parmi les plus fréquentes (Spina Bifida / Hypospadias / Membres / Cœur)

Signalons toutefois dans cette situation les syndromes proches des syndromes suivants :

- Baller Gerold (craniosténose, anomalies des membres et hypospadias)
- CHARGE (colobome, cardiopathie, anomalies génitales et des extrémités)
- Smith Lemli Opitz (Hypospadias, cardiopathie, RCIU)
- Fanconi (Anomalies des extrémités, thrombopénie)

Au total, le VPA augmente considérablement le risque de malformations, sans se limiter à une pathologie unique. Mais en réalité l'analyse clinique reste à faire de façon détaillée, notamment sur les co-morbidités observées et les prises en charges les plus adaptées .

5 Dymorphie

L'existence d'une dymorphie est évoquée dès les premières publications. L'équipe de Manchester (**Kini et al.** 2005) évaluera la difficulté de décrire et reconnaître cette dymorphie.

Nous faisons ici part d'une casuistique de plusieurs centaines d'observations:

La première difficulté tient à son unique description en bas âge.

- Les descriptions en médecine fœtale concordent avec celles de période post-natale.
- La naissance n'est pas la période où la morphologie est la plus facile à déterminer
- La période de 6 mois à 6 ans est propice à cette description : à cet âge, elle comporte le plus de signes (cf chapitre du PNDS). Voir annexe pour un portrait robot.

Au-delà de 6 ans, nous pensons que la dymorphie évolue selon 2 possibilités :

- Soit il persiste une dymorphie qui devient assez évidente avec déformation du crâne et des courbes du visage et facilement repérable (mais non décrite dans la littérature)
- Soit elle « disparaît » avec la puberté, donnant un adulte dont les seules particularités sont la moindre reconnaissance avec les traits de ses parents, et une certaine ressemblance avec les autres adultes atteints (homomorphie).

L'utilisation de logiciels de reconnaissance faciale a montré son efficacité en dymorphologie et peut être utilisée dans le dépistage (<https://www.face2gene.com>)

6 Pathologies d'organes

Comme dans d'autres fœtopathies, il existe des atteintes diverses d'association fréquente. On peut ici parler de « Fetal Valproate Effect » que nous traduirons par **effets fœtaux du valproate (FVE)**. Il s'agit d'atteintes non malformatives, dont la fréquence est rapportée à partir de petites séries et peu ont fait l'objet d'études spécifiques.

La fréquence des atteintes oculaires (6,5%) des hyperlaxités (26%) et des hernies inguinales (4,4%) est étudiée par **Gaily et al.** (1992).

Moore et al. (2000) sur une étude de 57 cas avec 34 exposés au VPA donnent les indications suivantes : Par groupe d'atteintes :

- **ophtalmologiques** : cataracte, Sd de Brown, myopie, astigmatisme, hypermétropie
- **dentaires** : agénésie partielles, anomalies d'implantation, de l'émail
- **ostéo-articulaires** : hyperlaxité mains et grosses articulations très fréquentes, pieds varus non rare, luxations de hanche, pectus excavatum ou carinatum. Contractures au niveau des doigts ou orteils.
- **Paroi** : Hernies inguinales uni- ou bilatérales, hernie de la ligne blanche, hernies ombilicales
- **Orl** : glue et infections à répétition, haute fréquence des poses de drains, opération type adenoïdectomie et amygdalectomie.
- **cutanée** : hémangiomes uniques ou multiples, autres taches, naevi.

D'autres auteurs décrivent des atteintes diverses, telle que :

- Anomalies digestives : sténose du pylore, troubles du transit
- Anomalies rénales : syndrome de jonction ou dilatation pyélo-urétérales
- Anomalies endocrine : gynécomastie, petite ou grande taille, impubérisme, diabète.

Peu de chose sur le risque de surdité, les atteintes pulmonaires (nombreux enfants asthmatiques).

On peut trouver des listes très variées sur Internet et notamment par les associations de familles. Un recensement reste à faire.

Les troubles du comportement sont traités à part.

A part, **l'Epilepsie** ne saurait être attribuée au traitement tant que des études génétiques spécifiques n'auront pas levé le doute sur l'existence de gènes délétères (aucune étude ce jour). Nous n'avons pas trouvé non plus d'étude épidémiologique convaincante, en partie parce que le suivi clinique s'arrête à la petite enfance alors que les crises débutent souvent à l'époque de préadolescence. Nos propres données ne vont pas dans le sens d'un sur-risque.

7 Troubles des Apprentissages, Déficience intellectuelle,

Les troubles neurocognitifs sont définis par une atteinte de toute ou partie des compétences psycho-intellectuelles de l'individu : on peut se référer à l'annexe sur les définitions et dénomination des atteintes, qu'elles soient totales ou partielles. Nous associons dans ce chapitre les TAE (Dys*) et les Déficiences intellectuelles (DI), les

premiers nécessitant des soutiens scolaires et des prises en charges régulières, et les seconds nécessitant souvent des soutiens institutionnels adaptés à l'enfant.

Etant donné la complexité des études, nous avons principalement retenu les plus récentes dont la qualité méthodologique avait été validée par des experts.

- **Place des embryofetopathies aux antiépileptiques dans le contexte des TAE/DI :**

La recherche de *facteurs prédictifs* de TAE/DI a conduit **Huang et al.** (2016) à une méta-analyse des facteurs de risque péri-nataux. A partir de 17 études et 55.344 patients pour 5.723.749 contrôles, ils analysent 16 facteurs de risque dont 13 sont associés significativement :

- 9 facteurs prénataux (Age maternel, le niveau éducatif, parité ≥ 3 , alcool, **tabac**, diabète, HTA, **épilepsie** et asthme maternel). Avec un OR à 2,63 (95%CI de 1.54 à 4.49), le plus fort de tous ces facteurs est l'épilepsie.
- 1 facteur périnatal (prématurité)
- 2 facteurs néonataux (Sexe mâle et RCIU)

- **Lien entre traitement et atteintes psycho-intellectuelles :**

Le lien VPA et troubles neurocognitifs a été longtemps méconnu, en dehors de rares cas de déficiences importantes. Plusieurs publications ayant alerté dans les années 1980 (**Di Liberti et al.** 1984, **Gaily et al.** 1988, **Jager-Roman et al.** 1986), dès 1994 le problème est posé (**Christianson et al.**) et des études prospectives ont été menées. Ces études sont très précieuses pour l'analyse des troubles observés chez les enfants mais manquent de précision sur le QI maternel – facteur associé au QI des enfants. **Dean et al.** (2002) donnent un risque de 45% d'atteintes du développement intellectuel de l'enfant exposé au VPA, prédominant sur le langage. **Nicolai et al.** (2008) tentent une méta-analyse sur 56 études. Les petits effectifs associés aux méthodologies insuffisantes permettent toutefois de donner un signal fort sur le lien probable entre tératogènes antiépileptiques et les troubles neuro-développementaux.

Les études les plus récentes incluant ce facteur clé (i.e. le QI maternel) sont répertoriées par **Inoyama et Meador** (2015) :

- La cohorte australienne (**Nadebaum et al.** 2011), sur 23 enfants âgés de 6 à 8 ans et testés par WISC IV : Il est observé sous VPA
 - o Baisse Indice compréhension verbale (ICV) et Mémoire de travail (IMT)
 - o Augmentation du risque de QI<80 (17,3 vs 8,9%)
 - o Relation inverse dose VPA et ICV
 - o Impact des polythérapies avec QI<80 de l'ordre de 40%
- L'étude NEAD (*neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs*) (**Meador et al.** 2013) : cette étude prospective observationnelle de 310 femmes (USA et UK) montre que les enfants exposés au VPA ont à 3, 4, 5 et 6 ans des scores de QI significativement plus bas que les enfants exposés aux autres AEs, d'environ 10 points (monothérapies). Les scores concernant le QI verbal, les fonctions exécutives (mémoire et QI non verbal) sont également significativement altérées. Curieusement la corrélation QI maternel-QI enfant est observée pour les AEs sauf pour le VPA ...
- Le groupe de Liverpool et Manchester (LMNG) (**Baker et al.** 2014) étudie les enfants à l'âge de 6 à 7 ans. Il existe un groupe contrôle. Les enfants exposés au VPA à

des doses maternelles supérieures à 800 mg ont un QI global diminué de 9.7 point par rapport aux contrôles, et nécessitent plus souvent des aides scolaires et éducatives. Au-dessous de 800 mg, le QI global est normal, mais le score verbal est altéré et les aides éducatives sont 6 fois plus nécessaires.

- **Les études en population générales sont rares :**

Une cohorte Norvégienne, étudiée par **Veiby et al.** (2013) vient confirmer ces atteintes : Cette cohorte est constituée de 1999 à fin 2008 chez des femmes au second trimestre de grossesse (Norwegian Mother and Child Cohort Study). Les informations autour de la naissance sont systématiquement recueillies chez tous les enfants (Medical Birth Registry - 108,264 enfants), et des auto-questionnaires sont envoyés aux mères à 18 (61,351 enfants) et 36 mois (44,147 enfants). Les mères rapportent les développements moteurs et du langage, et les liens sociaux. Les risques relatifs des effets adverses sont rapportés aux épilepsies maternelle ou paternelle, traités ou non par AE (ORs), avec ajustement pour l'âge maternel, la parité, le niveau socio-éducatif, le tabac, dépression/anxiété, supplémentation en folates, les malformations congénitales et le poids de naissance. Sur 333 enfants exposés aux AE in utero, le risque de troubles moteurs est accru à 18 mois (7.1% vs. 2.9%; OR 2.0, 95% *confidence interval* [CI] 1.1-3.7) ainsi que les traits autistiques (3.5% vs. 0.9%; OR 2.7, CI 1.1-6.7) (comparaison avec enfants de parents non épileptiques). A 36 mois, les anomalies concernent encore la motricité globale (7.5% vs. 3.3%; OR 2.2, CI 1.1-4.2), le langage (11.2% vs. 4.8%; OR 2.1, CI 1.2-3.6), et les traits autistiques (6.0% vs. 1.5%; OR 3.4, CI 1.6-7.0). Le risque de malformation congénitale est aussi augmenté (6.1% vs. 2.9%; OR 2.1, CI 1.4-3.4). Les enfants de mère épileptique non traitées n'ont pas d'augmentation de risque. Les enfants de mère traitées par VPA ont les augmentations de risque les plus importantes, majorés en cas de polythérapies. On retiendra qu'il n'existe pas de relation avec l'allaitement pour des femmes traitées.

- **Existe-t-il un effet dose ?**

Il reste très difficile de conclure qu'il existerait un seuil des doses de VPA chez la mère sous lequel les enfants n'auraient pas de risque. Par contre il existe une relation dose-risque de déficience confirmée par toutes les études récentes.

- **Autres éléments**

- L'augmentation du **risque de prématurité** chez les enfants exposés in utero au VPA joue un rôle sur le neuro-développement. Ce paramètre n'est ni un facteur d'exclusion, ni un facteur d'étude en tant que tel. Il reste à le prendre en compte sur le plan clinique. Cela n'a fait l'objet d'aucune étude spécifique. L'existence de cohortes de suivi des nouveaux-nés vulnérables devrait nous apporter des réponses dans quelques années.
- La **tératogénèse** a fait l'objet de très nombreuses études, toutes positives... Ces études ne nous apportent aucun renseignement sur le mécanisme précis, les impacts sur la neurogénèse humaine restant hypothétiques, la possibilité de traitements préventifs ou curatifs n'étant pas non plus abordé. Nous ne reviendrons pas sur la tératogénèse malformative chez le rat qui est constante et non utilisable en recherche humaine.

- L'impact sur le développement cérébral humain a été mis en évidence par l'IRM sur le cortex au niveau du gyrus frontal inférieur (GFI) - (**Wood et al.** 2014) : les éléments significatifs observés sont :
 - Une association entre développement du langage et épaissement du GFI gauche
 - Absence de l'asymétrie normale des régions GFI chez les enfants exposés au VPA
- Enfin nous constatons **l'absence quasi-totale de suivi chez des enfants plus grands**, voire des adultes. En termes de constats clinique, on remarque une grande nécessité d'accompagnements scolaire tout au long des études, mais également une grande capacité d'adaptation

8 Autisme et Pathologies Psychiatriques

L'exposition anténatale au VPA est associée à des altérations du développement comportemental.

Les anticonvulsivants sont associés à une augmentation des troubles de l'attention (TDAH), de l'ordre de 39% (**Moore et al.** 2000), nécessitant parfois un traitement. Le peu d'études à 6 ans et plus laissent les données actuelles critiquables. **Vinten et al.** (2009) développent des auto-questionnaires familiaux (cohorte LMNG-Manchester) qui montrent la baisse des capacités adaptatives, sociales, et attentionnelles. Ainsi un TDAH est évoqué dans 22% des cas de FVS (21% si le questionnaire enseignants est rempli).

L'association avec l'autisme a été faite dès 1994 (**Christianson et al.**) et confirmé en 2001 (**Williams et al.**) et 2005 (**Rasalam et al.**). Les troubles du spectre autistique sont plus largement reconnus dans les cohortes récentes (**Christensen et al.** 2013). Dans cette étude danoise, l'association à l'autisme est estimée à 2,5% (vs 0,48% en population générale) et les TSA à 4,42% (vs 1,53%). L'ensemble concerne environ 1/16 enfant. Les autres AEs n'augmenteraient pas le risque dans les mêmes proportions.

Wood et al. (2015), dans le registre des enfants exposés en Australie, évalue le risque d'autisme selon les AEs. 9 enfants sur 11 sont exposés au VPA. 2 sont exposés en monothérapie à des doses élevées. Les 7 autres à des polythérapies. Il existe donc probablement un effet dose et un effet association thérapeutique.

Nous ne trouvons pas de données sur la répartition des enfants et adultes autistes, ni de données sur les autismes déficitaires et les autismes Asperger. Nous estimons dans notre propre cohorte autant de cas d'autisme déficitaire que d'autisme Asperger. Enfin il n'existe pas dans la littérature de descriptifs précis d'autres types de TED.

Ce manque de données cliniques est gêné la compréhension des troubles du comportement et de la vie sociale des personnes atteintes.

9 Evolution adulte

Elle n'est ni connue ni décrite. Les éléments de réflexion actuelle concernent :

- La continuité de la prise en charge et de l'accompagnement en matière de troubles organiques (dont malformatif) et du développement neuro-cognitif.
- La surveillance sensorielle adulte.
- La surveillance ostéo-articulaire, notamment dans le cadre des métiers choisis. Le dos est particulièrement à surveiller à la pré-puberté et pendant celle-ci.
- Le risque de cancer.
- Le vieillissement précoce. Les données issues de la recherche chez l'animal sont en faveur du risque augmenté d'apoptose neuronale.

10 Conclusion

L'association de pathologies malformatives, morphologiques, cognitives, organiques, sensorielles et comportementales chez les enfants exposés in utero au VPA n'a pas d'équivalent en pathologie humaine avec un autre tératogène. Elle aboutit à une infinité de combinaisons qui ne sont pas encore toutes décrites. La survenue de pathologies inhabituelles pour l'âge ou pour l'évolution de l'individu doit faire penser en priorité à un effet « retard » de cette exposition. L'épidémiologie descriptive telle qu'utilisée actuellement fait également l'impasse sur des centaines de grossesses de femmes bipolaires, traitées par VPA. Elles ne font parties d'aucune cohorte et aucun article n'y est consacré.

Les études rétrospectives sont confirmées par les études prospectives sur le plan cognitif. L'atteinte neurocognitive est de 7 à 11 points de moins en QI dans les cohortes exposées au VPA. S'agissant de moyennes, il est difficile d'apprécier l'impact au quotidien qui va du soutien scolaire simple à la déficience avérée. Il est également connu que l'étude des sous types (notamment le QI verbal) peut montrer des impacts plus sévères. Mais il n'existe pas d'étude utilisable chez les adolescents ou les adultes, pas d'étude apportant un éclairage sur l'adaptation sociale, pas d'étude sur le lien entre les troubles cognitifs et l'autisme, quel qu'en soit le type, pas d'étude sur l'évolutivité.

Beaucoup d'études seront donc encore nécessaires pour nous guider dans la prise en charge des patients, et toutes les compétences devront être mises à profit pour œuvrer dans ce sens.

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (constats)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Recommandations
<p>Meador KJ et Loring DW 2016</p> <p>Developmental effects of antiepileptic drugs and the need for improved regulations. <i>Neurology</i>. 2016 Jan 19;86(3): 297-306</p>	<p>Les Anti-épileptiques (AEs) sont parmi les drogues les plus tératogènes prescrites aux femmes en âge de procréer.</p> <p>Le mécanisme tératogène du VPA n'est pas connu.</p> <p>L'effet à long terme est incertain chez les grands enfants et adultes</p>	non	<p>(1) L'exposition in utero au VAP conduit à un risque tératogène anatomique et comportemental.</p> <p>(2) Le mécanisme et la variabilité sont de cause inconnue.</p> <p>(3) Nos connaissances demeurent inadéquates.</p> <p>(4) L'effet à long-terme n'est pas étudié.</p> <p>(5) Nos connaissances ne se développent pas à la mesure des impacts à long terme.</p> <p>(6) Il devient impératif de partir <u>d'approches nouvelles</u> pour affiner les</p>	Associations	UK	<p>Nos recommandations incluent :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un enregistrement national des malformations congénitales - Un registre national des grossesses sous AEs - Des études de cohorte en routine avec méta-analyses pour détecter des signaux tératogènes. - Un suivi des pratiques de prescription d'AEs chez les femmes en âge de procréer, - Des tests pré-cliniques sur les effets neuro-

			risques des actuels et futurs AEs.			<p>développementaux de tous les nouveaux AEs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Des études sur le développement cognitif des enfants exposés pour établir les effets spécifiques de tous les AEs - Augmenter la recherche clinique et fondamentale pour cerner tous les risques des Aes - Un programme de monitoring des AE connus comme tératogènes et prescrit chez des femmes en âge de procréer (programme d'éducation) - Poursuite des recherches chez l'animal - Etudes sur le développement cognitif et comparaison entre AE - Recherches sur les effets à long terme
<p>Tomsen T 2015</p> <p>Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. Epilepsia 56(7) : 1006-19 2015</p>	<p>Guidance pour l'utilisation du VPA chez les jeunes filles et les femmes en âge de procréer. L'attention est à attirer sur le risque élevé en</p>	<p>Recherche sur les risques tératogènes associés à l'usage du VPA et aux traitements alternatifs.</p>	<p>Task Force de la Commission des Affaires Européennes de la « International League Against Epilepsy (CEA-ILAE) » et de la «European Academy of Neurology</p>	non	VPA - cohortes	<p>Recommandations</p> <p>(1) Si possible éviter le VPA chez les femmes en âge de procréer</p> <p>(2) Le choix d'un AE chez une femme en âge de procréer se fera avec accord du praticien</p>

	malformations et problèmes de développement de l'enfant exposé	Importance du contrôle des crises. Existence de traitements alternatifs dans les différents types d'épilepsie	(Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human (CMDh) » de la European Medicines Agency (EMA), EAN)		<p>et de la patiente. La discussion doit inclure un accord détaillé sur le bénéfice-risque et des options thérapeutiques raisonnables en fonction du type d'épilepsie.</p> <p>(3) Si le VPA est le plus efficace, les bénéfices et risques du valproate et des autres AEs doivent être discutés,</p> <p>(4) Le VPA ne doit pas être prescrit comme premier traitement dans les épilepsies focales.</p> <p>(5) Le VPA peut être prescrit comme premier traitement dans les syndromes épileptiques où il est le plus efficace (incluant les épilepsies idiopathiques généralisées associées à des crises tonico-cloniques).</p> <p>(6) Le VPA peut être prescrit comme premier traitement dans les situations où une grossesse est hautement improbable (...).</p> <p>(7) Les femmes et jeunes filles prenant du VPA nécessitent un suivi régulier pour faire évoluer les traitements en fonction de l'évolutivité de leur maladie.</p>
--	--	---	--	--	---

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Patel SI et al 2016 Management of epilepsy during pregnancy: an update. Ther Adv Neurol Disord. 2016 Mar;9(2):118-29	Conseil clinique aux femmes épileptiques sur le contrôle des AE pendant la grossesse. Le but est d'optimiser le contrôle des crises avec des expositions minimales in utero pour réduire le risque des effets tératogènes.	Revue de la littérature ; mots clés : Femmes épileptiques et grossesse AE : pharmacocinétique Management clinique des AE Fréquence des crises Malformations congénitale majeures (MCM); Pronostic neuro-developmental; complications périnatales; allaitement.	Non fournis			Taux de malformations cités en fonction des doses de VPA (d'après EURAP) ☒ 5,6% <700 mg ☒ 10,4% 700 1500 ☒ 24,2% >=1500 Excellente revue globale
Huang J et al 2016 Prenatal, Perinatal and Neonatal Risk Factors for Intellectual Disability: A Systemic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016 Apr 25;11(4)	Recherche des facteurs périnataux (pré-, péri, neo-) impliqués dans les déficiences intellectuelles (DI) non génétiques	Recherche PubMed et Embase Association de facteurs pré-, peri- et neo-natal à la DI (mot-clés "intellectual disability" ou "mental retardation" en combinaison avec "prenatal" or "pregnancy" or "obstetric" or "perinatal" or "neonatal").	Calcul pour chaque facteur des modèles de randomisation et tests pour hétérogénéité et biais de publication		17 études, 55.344 patients et 5.723,749 individus contrôles éligible pour l'inclusion 16 facteurs de risque potentiels	10 facteurs prénataux maternels : (âge maternel, race, niveau éducatif, parité > 3, usage d'alcool, usage de tabac, diabète, hypertension, épilepsie et asthme), 1 facteur périnatal (prématurité) et 2 facteurs néonataux (sexe masculin et petit poids de naissance) sont associés au risque augmenté de DI. CONCLUSION: Les facteurs de risques se combinent pour donner des DI.
Harden CL et al	Retracer les soins des	oui	Comité mis en place par			Pour les FEE sous AE, il n'y a probablement pas

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
2009 Management issues for women with epilepsy- Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Epilepsia. 2009 May;50(5):1229-36	femmes épileptiques enceintes (FEE), les complications de la grossesse et les différents problèmes médicaux à maîtriser (prévention des crises et de leur gravité)		l'American Academy of Neurology (AAN). Evaluation et classification des articles.			d'augmentation significative des risques de césarienne ou d'hémorragie ni de risque de contractions prématurées, d'accouchement prématuré. Il existe une augmentation importante des risques de prématurité chez les FEE qui fument Les femmes épileptiques en souhait de grossesse doivent savoir que l'absence de crises pendant 9 mois avant une grossesse est associée avec une forte probabilité (84-92%) de ne pas faire de crise pendant celle-ci Les FEE qui fument doivent savoir qu'elles ont un fort risque de contractions prématurées et d'accouchement prématuré.
Winterbottom J et al 2009 The effectiveness of preconception counseling to reduce adverse pregnancy outcome in women with epilepsy: what's the evidence? EpilepsyBehav. 2009 Feb;14(2):273-9	Cette revue Cochrane cherche à vérifier la pratique des conseils préconceptionnels chez les FFE, pratique destinée à réduire les complications de la grossesse, accroître les connaissances, et la capacité de planifier une grossesse.	225 citations obtenues après recherche de la Cochrane Library et des bases de données : Medline (OVID), Scopus, CINAHL, PsychINFO, et ASSIA, et des recherches complémentaires dans les journaux d'épilepsie et d'obstétrique.				La recherche identifie 11 études pour l'inclusion. <u>Aucune</u> ne présente tous les critères. Il n'y a pas d'évidence que les informations sur la grossesse, l'accouchement modifieraient l'issue des grossesses de FEE Une étude appropriée serait nécessaire pour démontrer les changements de risques chez la mère et l'enfant
Meador KJ et al 2006 In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and	Déterminer si le développement fœtal varie en fonction des expositions aux différents AE	Oui 25 centres d'épilepsie USA et UK 333 paires mère/enfant Sont analysés pour des	Etude prospective observationnelle 1999-2004 Effets sur - MC - Mort fœtale			Fréquence des effets délétères : - carbamazépine 8.2%, - lamotrigine 1.0%, - phénytoin 10.7%, - valproate 20.3% . + effet dose-dépendant.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
malformations. Neurology. 2006 Aug 8;67(3):407-12.		expositions en monothérapie: carbamazepine(n = 110) lamotrigine (n = 98), phenytoin (n = 56), valproate (n = 69).	Selon AE			
Harden CL et al. 2009 Management issues for women with epilepsy-- focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Epilepsia. 2009 May;50(5):1247-55.		Comité mis en place par l'American Academy of Neurology (AAN) Recherche bibliographique sur femmes épileptiques et grossesse, dans le domaine <ul style="list-style-type: none"> - De l'acide folique (AF) - De la vitamine K - Allaitement 				Conclusions : possible effet préventif de l'AF en prévention des MC majeures Absence d'évidence d'augmentation du risque hémorragique chez le bébé. Passage dans le lait maternel <ul style="list-style-type: none"> - Elevé pour Primidone et levetiracetam - Faible pour VPA, phenobarbital, phenytoin, and carbamazepine Recommandations <ul style="list-style-type: none"> - Supplémentation en AF 0.4 mg/j avant et pendant la grossesse. - Dosages des AE suivis pendant la grossesse pour lamotrigine, carbamazepine, phenytoin, levetiracetam et oxcarbazepine
Gerard EE 2015 An Update on Maternal Use of Antiepileptic Medications in Pregnancy and Neurodevelopment Outcomes. J Pediatr Genet. 2015 Jun;4(2):94-110	Selectionner les études tenant compte du QI maternel	Publication depuis 2010, QI maternel connu	résultats analysés par AE	cohortes australienne, LMNG et NEAD	Tests Wisk ou equivalent NEPSY, DAS	QI significativement plus bas que les enfants exposés aux autres AE, baisse significative des scores verbaux Baisse des performances avec augmentation des doses et polythérapies. Pas de lien avec le QI maternel

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
<p>Jentink J 2010 for the EUROCAT Antiepileptic Study Working Group N Engl J Med 2010;362:2185-93.</p>	<p>Préciser les risques de malformations congénitales (MC) en lien avec l'usage de VPA pendant la grossesse</p>	<p>Rechercher dans la littérature des associations préférentielles entre malformations et exposition au VPA, puis comparer les caractéristiques dans une étude cas-témoins avec 2 populations de témoins (groupe1 : malformations non connues commes associées au VPA et groupe 2 : anomalies chromosomiques)</p>	<p>A partir de 8 cohortes publiées (1565 grossesses de femmes exposées au VPA, et 118 malformations observées) 14 malformations sont identifiées comme significativement plus communes chez les enfants des femmes sous VPA au 1er trimestre.</p>	<p>L'association entre "usage du VPA au 1er trimestre trimestre" et ces "14 malformations" est testé par étude cas-témoin par l'intermédiaire du "European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) antiepileptic-study database". Les grossesses avec ces 14 malformations sont comparées avec 2 groupes controles, G1 : MC non liées au VPA G2 : MC chez enfants avec anomalies chromosomiques</p>	<p>L'association entre "usage du VPA au 1er trimestre trimestre" et ces "14 malformations" est testé par étude cas-témoin</p>	<p>180 cas exposés au VPA en monothérapie avec 122 cas dans le groupe cas, 454 dans le groupe témoin 1 et 13 dans le groupe témoin 2. Comparé avec aucun AE pendant la 1er trimestre (groupe témoin 1) l'utilisation du VPA en monothérapie a été associé avec un risque significativement accru pour 6 des 14 malformations étudiées. Les OR ajustés étaient : spina bifida, 12.7 (95% CI)7.7-20.7) : communication inter-auriculaire 2.5 (95 % CI, 1.4-4.4), fente palatine, 5.2 (95% CI,2.8-9.9) : hypospadias, 4.8(95% CI, 2.9-8.1) : polydactylies, 2.2 (95% CI, 1.0-4.5 et craniosténoses 6.8 (95% CI, 1.8-18.8. Les résultats pour le VPA étaient similaires aux autre AEs</p>
<p>Jackson 2016 In utero exposure to valproate increases the risk</p>	<p>Il est décrit un risque de fente palatine chez les enfants exposés au VPA in utero.</p>	<p>Oui Recherches EMBASE, Medline and Web of Science</p>	<p>Etudes cas-contrôle ou cohorte avec exposition au VPA + études initiales + plus de 100 expositions</p>	<p>9 études, série de Manchester</p>	<p>Rapport au total de cas étudiés</p>	<p>4459 cas exposés au VPA dans 9 études distinctes 50 cas de FLP, le plus souvent non différenciées 8 patients du centre régional ont des FP</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
of isolated cleft palate Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2016;101:F207–F211	Il n'est pas souvent fait la différence entre les fentes labio-palatines (FLP) et les fentes palatines (FP). Cette distinction serait utile pour les prises en charges et la compréhension du mécanisme tératogène.	Etudes observationnelles décrivant association VPA et fentes Recherche dans la base de données du centre et dans le <i>UK Epilepsy and Pregnancy Register (UKEPR)</i> .	Doses de VPA connues			13 cas de FLP sont notés sur 1282 expositions au VPA en monothérapies dans le UKEPR; (9 FP - 11.3-fois le risque de base et 4 FLP - 3.5-fois le risque de base par rapport à la population générale Les FP sont plus fréquentes qu'attendues et prédominent sur les FLP
Bromley R 2014 Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 30;(10):CD010236	Développement psychointellectuel des enfants exposés aux AE	Sélection - Cohortes prospectives cas-contrôles - Cohortes au sein d'un registre de suivi des femmes épileptiques - Etudes randomisées Femmes épileptiques sous traitement vs 2 groupes contrôles (enfants de femmes épileptiques non traitées (C1) et de femmes non épileptiques (C2)) Sélection des articles indépendante par 3 auteurs Extraction des données et étude des biais par 5 auteurs	Cochrane Epilepsy Group Specialized Register (May 2014), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in The Cochrane Library (2014, Issue 4), MEDLINE 1946 -2014 EMBASE, Pharmline Pas de restriction de langue Abstracts de Conférences 2009-2014			DQ des enfants exposés au VPA n = 123 est < au DQ des enfants C1 (n = 58) (MD -8.72, 95% -14.31 to -3.14, p = 0.002). QI des enfants exposés au VPA (n = 76) est < est < au QI des enfants C2 (n = 552) (MD -8.94, 95% CI - 11.96 to -5.92, P < 0.00001). QI des enfants exposés au VPA (n = 89) est < aux enfants de C1 t (n = 87) (MD -8.17, 95% CI -12.80 to -3.55, P = 0.0005). Par AE : Pas de différence significative entre QD pour exposition CBZ (n = 210) vs VPA (n=160) (MD 4.16, 95% CI -0.21 to 8.54, P = 0.06). Par contre différence significative entre QI faible pour exposition au VPA (n = 112) vs CBZ (n = 191) (MD 8.69, 95% CI 5.51 to 11.87, P < 0.00001). Un effet dose pour VPA est rapporté dans 6 études (doses >800 à 1000 mg/j).

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
		<p>Etude du développement cognitif global (QD) ou QI</p> <p>Etude des sous-groupes de tests cognitifs</p> <p>Analyse limitée dans sa synthèse en raison de la variation des méthodologies.</p>				
<p>Meador et NEAD Study Group 2012</p> <p>Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. Neurology. 2012 Apr 17;78(16):1207-14.</p>	<p>Examiner le devenir à l'âge de 4.5 ans chez les enfants exposés au VPA in utéro</p>	<p>The NEAD Study est une étude prospective observationnelle, multicentrique, Femmes enceintes sous AE en monothérapies Inclusions 1999–2004</p> <p>But : déterminer le neuro-développement des enfants à long terme</p> <p>4 AEDs (valproate carbamazepine, lamotrigine, phénytoin).</p>				<p>Etude multivarié (intention à prescrire (n=310). Analyse du QI à 4.5 ans d'âge (n=209). Révèle des effets significatifs chez le groupe AE. Le QI chez les enfants exposés au VPA était plus bas que pour les autres AEs. Moyennes ajustés (95 % CI) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - CBZ 106 (102-109), - LAM 106 (102-109) - PHY 105 (102-109), - VPA 96 (91-100). <p>Le QI était associé négativement au VPA avec un effet dose, absent avec les autres AEs.</p> <p>Le QI mère-enfant était corrélé chez les enfants exposés aux autres AEs mais pas avec le VPA.</p> <p>Le QI à 4.5 ans était corrélé au BSID à 2 ans et au à QI à 3 ans.</p> <p>Les compétences verbales étaient impactées négativement pour les 4 groupes de AEs comparé aux compétences non-verbales.</p> <p>Conclusions : Des effets cognitifs délétères du VPA persistent à 4.5 ans et sont corrélés aux performances enregistrées chez les mêmes enfants plus jeunes.</p> <p>Les capacités verbales sont couramment altérées suite à l'exposition aux AEs. D'autres études sont nécessaires.</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Inoyama et Meador 2015 Cognitive outcomes of prenatal antiepileptic drug exposure. Epilepsy Res. 2015 Aug;114:89-97.	Les AEs ont des effets tératogènes connus depuis 50 ans. Depuis quelques années les études concernent le développement cognitif des enfants exposés in utéro. L'effet du VPA commence à être bien connu. L'effet des nouveaux AEs l'es moins.	meta analyse	Meilleure études		aucun	Liste des AEs et des conséquences connues sur le développement. Mise en garde sur les nouveaux AE et la nécessité de la recherche chez l'animal.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Sharma A 2015 Improving the prescription of folate to women receiving antiepileptic drugs.	Acide Folique (AF) : chez des femmes en âge de procréer sous AE le risque de térato-génicité est augmenté et pourrait être	Evaluation du taux de co-prescription (AE et AF) par des Neurologues non-épileptologues vs des Neurologues Epileptologues chez des femmes épileptiques en âge de procréer	Période initiale 3 mois : recrutement de 54 FEAPs sous 1AE ou plus Avant intervention le taux de co-prescription est de 20.4%. Le taux était plus élevé lors des prescriptions par des neurologues pour épilepsie (34.4%) vs	Education thérapeutique Période de suivi post-intervention, 48 femmes recrutées.	/	La co-prescription folate-AE est passée à 64.6% (p<0.001). La probabilité de prescrire des folates est plus élevée chez les Neurologues-Epileptologues(86.4%) que chez les autres neurologues (46.2%, p=0.006).

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Epilepsy Res. 2015 May;112:27-30	diminuée par une supplémentation en folates.	(FEAP) avant et après une séance d'éducation thérapeutique	d'autres pathologies (0%, p=0.02). 3 mois après intervention, 48 FEAP ont reçu des AE. Mais 0% pour des indications hors épilepsie).			
Tomson T et EURAP Study Group. 2015 Antiepileptic drugs and intrauterine death: A prospective observational study from EURAP. Neurology. 2015 Aug 8;85(7):580-8.	Etude du risque des morts intra-utérines	Cohorte EURAP : registre international observationnel visant à déterminer les risques de malformations congénitales après exposition fœtal aux AE.	7,055 grossesses exposées aux monothérapies avec lamotrigine (n=51.910), carbamazépine (n= 51.713), VPA (n= 51.171), levetiracetam (n=5.324), oxcarbazépine (n=5.262), ou phenobarbital (n=5.260), et aux polythérapies (n= 51.415), 632 se sont terminées en MIU (592 fausses couches et 40 mort-nés)	Monitoring prospectif de grossesses exposées aux 6 AE les plus fréquents, en mono ou poly-non Etude observationnelle	Nombre de morts : ces grossesses se sont terminées en 592 fausses-couches (8.4% des grossesses) et 40 mort-nés (0.6% des grossesses).	Les taux de MIU sont -similaires pour les 6 monothérapies (8.2%; 95% [CI] 7.5%–8.9%), -élevées pour les polythérapies (12.1%; 95% CI 10.5%–13.9%), -sans relation avec les doses d'AE. L'analyse multivarié incluant 11 covariés ajouté à l'exposition aux différents AE a démontré que le risque était plus grand en <u>polythérapies</u> vs monothérapie (RR 1.38; 95% CI 1.14–1.66), <u>antécédent parental de MCM</u> (RR 1.92; 1.20–3.07), <u>âge maternel</u> (RR 1.06; 1.04–1.07), et <u>nombre de MIU précédents</u> (RR 1.09; 1.00–1.19).
Meador KJ 2006 In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and	L'issue des grossesses, suite à l'exposition in utero aux AE, est incertain qui limite une approche basé	Cette étude est prospective et observationnelle recrutement 1999–2004 Etude des effets cognitifs et	25 centres d'épilepsie aux US. 333 couples mère/enfant étaient analysés suite à une exposition en monothérapie: carbamazépine (n = 110), lamotrigine (n = 98), phénytoin (n = 56), et		Les taux de prévalence des grossesses donnant lieu à un effet indésirable grave pour chaque AE sont les suivants: carbamazépine 8.2%, lamotrigine 1.0%, phénytoin 10.7%, et VPA 20.3%.	Plus d'effets indésirables graves ont été observés parmi les grossesses avec exposition au VPA in utero vs les autres AE. Ces résultats ajoutés aux conclusions de plusieurs études récentes fournissent

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
malformations . Neurology. 2006 Aug 8;67(3):407-12	sur les preuves. Pour déterminer si le devenir fœtal varie selon l'exposition in utero aux différents AE.	comportementaux pour les 4 AE le plus fréquemment utilisés	valproate (n = 69).		La distribution des effets indésirable grave était significativement différent selon le AE et n'a pu être expliqué par autres facteurs que l'exposition in utero aux AE. Le VPA a démontré un effet dose-dépendant.	des preuves robustes que le risque pour le fœtus est plus élevé lors de l'exposition au VPA in utero . En cas d'échec des autres AE et sensible au VPA le dose doit être limité autant que possible.
Christensen J 2013 Apgar-score in children prenatally exposed to antiepileptic drugs: a population-based cohort study. BMJ Open. 2015 10;5(9):	Risque d'Apgar bas chez les enfants de mères sous VPA	Surveillance cohorte	677 021 enfants nés au Danemark de 1997-2008 Le score d'Apgar (données extraites du <i>Medical Birth Register</i>) contenant l'information des mères sous AEs. Sur 2906 enfants exposés aux AE, 55 (1.9%) sont nés avec un score Apgar ≤ 7 contre 8797 (1.3%) enfants sur 674 115 grossesses non-exposés aux Aes ((RR)=1.41 (95% CI 1.07 to 1.85).	non	Score d'Apgar	Résultat pour VPA : score Apgar ≤ 7 lors de l'exposition au VPA (RR=1.85 (95% CI 1.04 - 3.30)) par comparaison aux enfants non exposés Les auteurs montrent que le RR d'un score d'Apgar bas (≤ 7) est associé avec certains AE dont le VPA
Ebbesen F 2000 Neonatal hypoglycemia and withdrawal symptoms after exposure in utero to valproate	Risque d'hypoglycémie $< 1,8$ mmol/l et description du syndrome de sevrage	Etude prospective 20 femmes sous VPA monothérapie pendant la grossesse et 2 sous VPA + CBZ. Dose médiane 1g/j	nouveaux nés surveillés pour leur glycémie et des signes cliniques	Glycémie chez le bébé dès 1h après l'accouchement VPA dosés dans le sang maternel en même temps	Glycémie corrélées avec VPA dosés dans le sang maternel	13/22 hypoglycémie. Tous sont asymptomatiques . Corrélation ($p < 0,0001$) avec taux de VPA sanguins maternels 10/22 syndromes de sevrage

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Arch Dis Child 2000, 83(2):F124-9						
Rodríguez-Pinilla E 2000 Prenatal exposure to valproic acid during pregnancy and limb deficiencies: a case-control study. Am J Med Genet. 2000 Feb 28;90(5):376-81.	Relation entre exposition prénatale au VPA et anomalies des extrémités chez l'enfant.	Etude cas contrôle Malformation des extrémités chez enfants de mères sous AE	Espagne. Régistre des malformations Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) 22,294 naissances consécutives d'enfants malformés (syndromes géniques exclus) Et 21.937 enfants contrôles	non	57 malformed infants and 10 control infants were exposed to VPA during the first trimester of pregnancy. Type de malformation recherchée : membres , incluant pieds bots, varus, clinodactylies, arachnodactylies, luxation de hanche, polydactylies pre- et postaxiales, etc,	Sur le total d'enfants malformés exposés au VPA, 36.8% (21/57) présentent une malformation congénitale (MC) des membres. Le résultat de cette analyse cas-contrôles montre un odds ratio = 6.17 [confidence interval (CI) 1.28-29.66, P = 0.023], après contrôle des facteurs confondants potentiels. Dans notre population, la fréquence de ces malformations est de 6.88 /10,000 naissances vivantes (95% CI 6.43-7.36), donc le risqué pour les enfants des femmes sous VPA sera autour de 0.42%.
Mawhinney E 2012 Valproate and the risk for congenital malformations : Is formulation and dosage regime important?	Le VPA est à haut risqué pour les malformations congénitales (MC) pendant la grossesse. Nous cherchons à savoir si le	Utilisation du « UK Epilepsy and Pregnancy Register » (prospective, observational) Extraction des données pour les grossesses exposées au VPA	UK Epilepsy and Pregnancy Register Etude prospective, observationnelle et de suivi Données de 1109 grossesses exposées au VPA en monothérapie		VPA et grossesse : doses et répartition des prises	L'exposition à 1000mg/j ou plus est associée à un risqué Presque 2 fois plus grand de MC vs doses < 1000mg/j (8.86% vs 4.88%, RR: 1.7; 95% CI: 1.1-2.9). Pas de différence selon la forme galénique du VPA (RR: 1.11; 95% CI: 0.67-1.83)

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Seizure. 2012 Apr;21(3):215-8	fractionnement des prises quotidienne et la libération prolongée de VPA pourrait minimiser le risqué de MC	en monothérapie Calcul des taux de malformationet risque relatif comme une variable de l'exposition au VPA.				Pas de différence sur prise unique ou multiple du VPA (RR: 0.99, 95% CI: 0.58-1.70). Seules les doses totales quotidiennes sont en lien avec l'augmentation des risques de MCM
Weston J 2016 Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 7;11	Pour évaluer les effets de l'exposition prénatale aux AE sur la prévalence des MCM chez l'enfant.	Recherchebibliographique : <i>Cochrane Epilepsy Group Specialized Register (September 2015), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2015, Issue 11), MEDLINE (via Ovid) (1946 - September 2015), EMBASE (1974 - September 2015), Pharmline (1978 - September 2015), Reprotox (1983 - September 2015) and conference abstracts (2010-2015) sans restriction de langage</i>	Inclusions : - cohortes prospectives cas témoins - cohortes tirées de registres de grossesse - essais randomisés cas-témoins Participant:es: femmes sous AE 2 groupes témoins - femmes non épileptiques - femmes épileptiques sans traitement	non	Inclusion 50 études 31 contributions aux méta-analyses. Qualité des études variables. Risque de biais pour toutes les études, mais « équilibre entre ces biais » dans les résultats Critères: 1 présence de MC 2 Sous-types de MC	Les enfants exposés au VPA avaient un risqué plus élevé de MC vs - les enfants nés de femme non épileptique (N = 467 vs 1936, RR 5.69, 95% CI 3.33 - 9.73) - les enfants de femme épileptique non traitées (N = 1923 vs 1259, RR 3.13, 95% CI 2.16 - 4.54). Les enfants exposés au VPA vs autres AE ont le risque de malformation les plus élevés : OR =10.93%, (95% CI 8.91 - 13.13).
Ban L 2015	AE est associé à l'augmentation	Inclusion 258.591 enfants nés de mères (âge 15-44	Etude de cohorte large	non	VPA (OR 2.63,1.46-4.74) et Lamictal (OR 2.01,1.12-3.59) sont associées avec	La Stratification par supplémentation ou non en AF n'a pas montré de

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Congenital Anomalies in Children of Mothers Taking Antiepileptic Drugs with and without Periconceptio nal High Dose Folic Acid Use: A population-Based Cohort Study. PLoS ONE 10(7)	du risque de MC. Voir le lien avec la prise préconception nelle de VPA à haute dose (5mg) Et la supplémentation en Folates	ans) dates : 1990-2013 <i>The Health Improvement Network, UK primary care database</i> Identification des MC selon classification Eurocat Calcul de risque odds-ratios(OR) est calculé en fonction des prescriptions d'AE et de folates 1 mois avant la conception jusqu'à 2 mois post conception.	MC : 476/10.000 (enfants de mère sous AEs) vs 269/10,000 (enfants de mère non traitées) OR:1.>82,95% confidence interval 1.302.56		une augmentation globale et spécifiques du risque de MC Prise préconceptionnelle d'acide folique (FA)	réduction notoire du risque de MC ; Les fortes doses de FA ont un risque plus faible (OR 1.75 ,1.01-3.03)que les faibles doses de FA (OR : 1.94 ,95%CI1.21-3.13) On ne retrouve pas d'effet préventif évident des folates
Deck GM 2015 Congenital malformations in infants exposed to antiepileptic medications in utero at Boston Medical Center from 2003 to 2010 Epilepsy Behav. 2015	Déterminer l'association de MC chez les femmes enceintes sous AE dans des populations exclues / défavorisées.	Données du "Boston Medical Center Database" Années 2003 – 2010 Enfants nés de mères sous AE Enfants nés avec MC	17,246 naissances vivantes2003 – 2010 330 enfants avec MC (taux de malformation de 1.91%). 64 mères sous AE (0.37% des naissances).	non	MC retenues: fentes labiale / palatines CIA CIV Autres anomalies cardiaques Malformations uro-génitales Données autres : Dosages AE Autres médicaments Crises Epileptiques Test toxicologiques Autres co-morbidités de la mère	3 enfants MC de mères épileptiques sous AE Soit un taux de malformation de 4.7% Les femmes sous AE pour autres indications ont un risque plus élevé d'enfant porteur de MC : 5.0%, Chez les femmes sous benzodiazépine en monothérapies pendant la

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Oct;51:166-9.						grossesse, le taux est de 10.6%. Les autres facteurs de risques jouent probablement un rôle dans ces populations
Wood AG 2014 Altered cortical thickness following prenatal sodium valproate exposure Ann Clin Transl Neurol. 2014 Jul;1(7):497-501	Peu de choses sont connues sur l'imagerie cérébrale dans les expositions anténatales au VPA et les troubles du neuro-développement	Mesure de l'épaisseur du cortex Chez 16 enfants exposés in utéro au VPA et 16 témoins	Australie 16 enfants exposés 16 contrôles		Mesure des épaisseurs corticales	Epaississements du gyrus frontal inférieur (GFI) et du sillon peri-calcarin gauches Et l'association du de l'épaississement du GFI en fonction des doses de VPA Association étroite entre le développement du langage et de l'épaississement du GFI gauche Absence de l'asymétrie normale de la région du GFI chez les enfants exposés au VPA Ces résultats préliminaires encouragent la recherche de bases neurologiques dans les troubles du développement constatés chez les enfants exposés au VPA
Baker GA 2015 IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study	Etude de la relation QI et grossesses sous AE	Etude cas-témoin Recrutement prospectif pendant la grossesse Suivi en aveugle	Enfants nés de mère épileptique (n = 243) Et Enfants nés de femmes sans épilepsie (n = 287) 408 enfants vus en aveugle à 6 ans.	oui	QI total et sous types Doses de VPA Comparaison VPA avec autres AE	QI moyen ajusté : Hautes doses de VPA (> 800 mg/j) le QI (et sous classes) est de 9.7 points inférieur (95% confidence interval [CI] -4.9 to -14.6; p < 0.001) Ils requièrent 8 fois plus d'intervention à l'école (aRR, 95% CI 8.0, 2.5-19.7; p <

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Neurology. 2015 Jan 27;84(4):382-90						0.001). Le VPA à des doses < 800 mg ne sont pas associées à une QI inférieur, mais sont associés à des troubles du langage (-5.6, 95% CI -11.1 to -0.1; p = 0.04) et ont 6 fois plus de d'interventions à l'école (95% CI 1.4-18.0; p = 0.01). Pas d'effet significatif sur le QI pour LAM et CZ Effet sur le langage du CBZ (-4.2, 95% CI -0.6 to -7.8; p = 0.02) et QI<85 plus fréquent
Dean JC 2002 Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth J Med Genet. 2002 Apr;39(4):251-9	Morbidité liée aux expositions aux AE in utéro	Etude de population rétrospective	Population Ecossaise Mère sous AE Grossesses 1976-2000 149 (58% des femmes éligibles) sont étudiées Etude du neuro-développement chez 293 enfants (VPA 47 enfants)	oui	Fréquences - des troubles de sevrage - des MC - problèmes médicaux - retard de développement - troubles du comportement.	Chez les enfants exposés vs non exposés: Troubles du sevrage néonatal :20% CM : 14% vs 5% Retard développement 24% vs 11% Chez les enfants exposés 52% : dysmorphie faciale 31% problèmes médicaux 20% troubles du comportement L'exposition anténatale aux AE est accompagnée de retard de développement, de co-morbidités en plus des MC
Veiby G	Etudes des	Recueil	Norvège	oui	Malformations congénitales	enfants exposés aux AEs

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
2013 Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study Epilepsia. 2013 Aug;54(8):1462-72	effets des expositions aux AE in utero sur le neuro-développement.	information (registre et mères) Description Développement moteur, langage, interactions sociales, traits autistiques scores standardisés odds ratios pour drogues supplémentation en folates ajustement statistique pour : âge maternel, parité, éducation, tabagisme dépression / anxiété, prise de folates MC chez l'enfant RCIU	Medical Birth Registry (108,264 enfants), Mi1999 à fin 2008 Suivi des enfants recrutés à 13-17sa de grossesse, chez des mères épileptiques traitées, soit à 18 mois 61.351 enfants à 36 mois 44.147 enfants Mère ou père épileptique		(MC) Stades de développement Epilepsie traitée ou non Traitements antiépileptiques	Total de 333 A la naissance : augmentation du risque de MC (6.1% vs. 2.9%; OR 2.1, CI 1.4-3.4 A 18 mois, - atteinte des acquisitions motrices (7.1% vs. 2.9%; OR 2.0, 95% confidence interval [CI] 1.1-3.7) - présence de traits autistiques (3.5% vs. 0.9%; OR 2.7, CI 1.1-6.7) A 36 mois, - atteinte des acquisitions motrices (7.5% vs. 3.3%; OR 2.2, CI 1.1-4.2), - atteinte du langage (11.2% vs. 4.8%; OR 2.1, CI 1.2-3.6), - présence de traits autistiques (6.0% vs. 1.5%; OR 3.4, CI 1.6-7.0). Les enfants de mère non traitées n'ont pas d'augmentation des risques
Bromley RL 2016. Cognition in school-age children	Investigation sur l'effet prénatal des expositions en monothérapie de :	Etude: transversal observationnelle. Enfants exposés en monothérapie à :	UK Epilepsy and Pregnancy Register.	Etude neuropsychologique et aveugle Entre 5 et 9 ans	Test Développement	enfants K et E Capacités cognitives Inchangées Pas d'effet dose sur le développement

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
exposed to levetiracetam (K), topiramate (E), or sodium valproate (VPA) Neurology. 2016 Nov 1;87(18):1943-1953	-levetiracetam -topiramate, -valproate Sur le développement cognitif des enfants.	- levetiracetam (n = 42), topiramate (n = 27), valproate (n = 47) Groupe contrôle : enfants nés de mère épileptique non traitée (n = 55)				Enfants VPA Capacités cognitives Altérées (-10.6, 95% [CI] -16.3 to -5.0, p < 0.001), verbal QI (-11.2, 95% CI -16.8 to -5.5, p < 0.001), non verbal QI (-11.1, 95% CI -17.3 to -4.9, p < 0.001), langage (-2.3, 95% CI -3.4 to -1.6, p < 0.001). Effets dose Recommandations : le conseil pré-conceptionnel doit inclure une information sur le neuro-développement du fœtus en cas de prises de traitements spécifiques et de nos faibles connaissances sur les nouveaux AE
Deshmukh U 2016 Behavioral outcomes in children exposed prenatally to lamotrigine, valproate, or carbamazepine	Evaluer le pronostic comportemental des enfants exposés in utero aux AE (lamotrigine LAM, valproate VPA, or carbamazepine CBZ), et déterminer si	Ajustement âge maternel, éducation, prise folates, tabac, alcool, terme et poids de naissance	Femmes recrutées dans le <i>North American Anti epileptic Drug (AED) PregnancyRegistry</i> Prise de LAM, VPA CBZ en monothérapie pendant la grossesse Nb enfants exposés (N=252), âgés de 3 à 6 ans - LAM : n=104 - CBZ : n= 97	Test Vineland 2 Adaptive Behavior Scales (téléphone) Et Adaptive Behavior Composite (ABC),	Corrélation des scores avec les doses d'AE au 1 ^{er} trimestre	Résultats ABC VPA 95.6 (95% CI [91, 101]), CBZ 100.8 (95% CI [98, 103]) LAM 103.5 (95% CI [101, 106]) (ANOVA; p=0.017). Différence significatives pour les score de socialisation (p=0.026),

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Neurotoxicol Teratol. 2016 Mar-Apr;54:5-14.	les effets sont dose-dépendants.		- VPA : n= 57			<p>motricité (p=0.018) non significatif (proche) pour la communication (p=0.053).</p> <p>Les enfants VPA ont les scores les plus bas dans chaque catégorie.</p> <p>Les doses fortes de VPA ont les scores Vineland les plus bas (non significatif).</p> <p>Recommandations : Informer les femmes sous VPA des risques et qu'il vaut mieux remplacer le VPA ou diminuer les doses et connaître les risques</p>

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	<p><u>Bases de données</u> :</p> <p>Une recherche bibliographique a été effectuée sur la base des données Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), ORPHANET , www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR) et Rare DiseasesDatabase (http://www.rarediseases.org/search/rdbsearch.html)</p> <p><u>Sites internet</u> :</p> <p>Haute Autorité de Santé http://www.has-santé.fr Afssaps http://www.afssaps.fr NGC (National Guideline Clearing House) http://www.guideline.gov/ Cochrane Library http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_search_fs.html Guideline Finder (national Library for Health) http://www.library.nhs.uk/guidelinesfinder/ CRD Databases http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ Bibliotheque médicale Lemanissier http://www.bmlweb.org/consensus.html</p>
Période de recherche	La recherche a été étendue aux articles publiés, thèses, et autres entre 1978 et 2016.
Langues retenues	Anglais Français
Mots clés utilisés	Epilepsy AND pregnancy, embryopathy, fetopathy, cognitive impairment, disability, seizures, APGAR, behaviour, valproate, antiepileptics, unexplained death in utero, newborn outcome, mortality, malformation,
Nombre d'études recensées	1279
Nombre d'études retenues	126

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.
 Les plus récents et exhaustifs ont été retenus.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été co-coordonné par le Pr Sylvie Odent, Centre de référence maladies rares « anomalies du développement et syndromes malformatifs » Ouest (CHU de Rennes, CLAD-Ouest) et le Dr Hubert JOURNEL, site constitutif du Centre de référence maladies rares « anomalies du développement et syndromes malformatifs » Ouest (CHBA Vannes, CLAD-Ouest).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

Dr Hubert JOURNEL, généticien, Vannes
Dr Hélène GRIMAUULT, pédiatre, Vannes
Dr Audrey PUTOUX, généticien, Bron
Dr Isabelle CAUBEL, neuropédiatre, Lorient
Dr Eric LEMONNIER, pédopsychiatre, Limoges

Groupe de travail multidisciplinaire

Dr Nolwenn JEAN, pédiatre, Dijon
Pr Patrick EDERY, généticien, Bron
Pr Nicole PHILIP, généticienne, Marseille
Pr David GENEVIEVE, généticien, Montpellier
Dr Sébastien MOUTTON, généticien, Bordeaux
Pr Sylvie MANOUVRIER, généticienne, Lille
Dr Yline CAPRI, pédiatre, Paris
Pr Sylvie ODENT, généticienne, Rennes
Dr Delphine HERON, généticienne, Paris
Pr Vincent DESPORTES, neuropédiatre, Bron
Dr Lydie BURGLEN, généticienne, Paris
Pr David COHEN, pédopsychiatre, Paris
Pr Maïthé TAUBER, pédiatre, Toulouse
Pr Nadia BAHY-BUISSON, neurologue, Paris
Dr Marie GONZALES, foetopathologiste, Paris
Mme Myriam MIKATY, neuropsychologue, Rennes
Dr Sarah HADJADJ, neuropédiatre, Rennes
Dr Florence ROUGET, pédiatre (Registre Malformation), Rennes
Dr Elisabeth ELEFANT, embryologiste (tératovigilance), Paris
DrFlorent COLIN, post-doctorant à l'institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC), Illkirch
Dr (*ès sciences*) Marika NOSTEN, CR1 CNRS à l'Institut du Fer à Moulin (IFM, UMR-S 839 Inserm / UPMC), Paris
DrFiona FRANCIS, DR1 CNRS à l'Institut du Fer à Moulin (IFM, UMR-S 839 Inserm / UPMC), Paris
Dr Caroline DEMILY, psychiatre, Bron
Dr Sandrine HUGE, médecin généraliste, Vannes
Mme Marine MARTIN, Présidente de l'association APESAC, Pollestres

Gestion des intérêts déclarés : Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur l'Embryofetopathie au Valproate ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le le site internet de la filière ANDDI-RARE.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Une Réunion physique (28/10/2016), 4 visioconférences (27/09/2016, 25/10/2016, 29/11/2016, 10/01/2017) et travail par échanges de mails.

Annexe 3. Actes et Prestations

(Hors champ grossesse et fœtopathologie)

L'EFV est une atteinte qui peut être très protéiforme, très variable dans sa présentation et dans les soins qui en découlent. Les listes ci-dessous ne peuvent donc être exhaustives. De nombreuses complications peuvent engendrer des douleurs, des fatigabilités pathologiques, des troubles de l'alimentation etc... Chaque prise en charge est de fait individualisée et doit être basée sur un dossier médical partagé. Enfin peu de choses sont connues sur l'âge adulte et le vieillissement, nous laissant dans l'ignorance de ces champs de la pathologie

Des remises à jours seront donc prévues régulièrement.

▪ Acteurs Médicaux

	Professionnels	Situation
Actes Médicaux	Médecin généraliste	Suivi régulier et urgences
	Pédiatre	Suivi régulier et urgences
	Généticien clinicien	Evaluation initiale Examens génétiques si associations pathologiques
	Surspécialités pédiatriques	
	➤ Néonatalogie	Si prématurité, malformations Suivi nouveaux-nés vulnérables
	➤ Neurologie	Si troubles des apprentissages, épilepsie, malformation neurologique
	➤ Cardiopédiatre	Si cardiopathie
	Pédopsychiatre / Psychiatre	Si TED (autisme) ou tr du comportement
	ORL	Tous enfants – adultes Suivi annuel
	OPH	Tous enfants – adultes Suivi annuel
	Chirurgien pédiatrique	Enfants avec malformations ou atteintes nécessitant une correction Enfant présentant des séquelles de prématurité
	Rééducation Fonctionnelle	Tous enfants dys
	Chirurgien dentiste – spécialistes	Tous enfants - Adultes
	Gynécologue	Adolescentes - Adultes
	Urologues	Adolescents Adultes
	Dermatologue	Si pathologie peau
	Autres spécialistes adultes - Imagerie - Urologie - Orthopédiste	Si besoin selon pathologies Souvent en relai des prises en charges pédiatriques

	<ul style="list-style-type: none"> - Neurologue - Oncologue - Gastroentérologue - Cardiologue - Rééducation fonctionnelle 	
Actes para-médicaux	Psychologues Neuropsychologues	Accompagnement enfant et familles Tests suivis
	Kinésithérapeute	Si troubles du tonus
	Ergothérapeute	Si hyperlaxité, troubles moteurs
	Psychomotricien(ne)	Si décalage acquisition motrices
	Orthophonistes	Dépistage et prise en charge des troubles du langage.
	Diététicienne	Si Troubles de l'alimentation ou surcharge
Structures	CAMSP (Centre d'Action Médico-Social Précoce)	Evaluation, dépistage précoce et suivi des troubles moteurs, psycho-intellectuels ou spécifiques (0 à 6 ans)
	Sessad	Accompagnement en milieu familial Accompagnement scolaire Adaptations, rééducations
	CMP – CMPP – CPEA	Si trouble du comportement
	Centre Ressource Autisme	Suspicion de TSA
	Centre du langage	Evaluation d'un trouble du Langage
	IME	Prise en charge institutionnelle
	Structures spécialisées	Malvoyance Surdité sévères Troubles majeurs des conduites


▪ **Actes et Prestations**

Biologie	Glycémie	Naissance - postnatale
	Génétique selon expertise	ACPA-CGH
		X fragile si déficience ou autisme
		Gènes de l'épilepsie (familles)
	Biologie courante	Si besoin
	Biologie spécialisée	Si besoin
	Croissance	Si besoin
	Allergie	Si besoin
	Immunologie	Si besoin
	Endocrinologie	Si besoin
Actes techniques	Radiographies	
	Mains	Si malformations
	Pieds	Si déformation
	Crâne	Si craniosténose ou suspicion
	Rachis	Préadolescence – selon clinique
	Podologie	Prescription de semelles
	Panoramique dentaire	Début des prises en charges orthodontiques
	ECG – Ecographie Cœur	Si malformation Si traitement TDAH
	IRM cerveau	Systématique fin croissance cérébrale
	IRM moelle	Si signes de dysraphie
	Echographie Rachis	Si Fossette Sacro-coccygienne
	EEG	Si Epilepsie
Chirurgies	OPH	Strabismes Cataractes Myopie
	ORL	Fentes Amygdalectomie Adénoïdectomies Pose de Drains trans-tympaniques (DTT)
	Chirurgie Maxilo-faciale	Dysmorphoses

	Neurochirurgie – craniosténose	– Craniosténose Autres dysmorphies crâniennes
	Neurochirurgie – Spina bifida– Moelle attachée, dysraphie	Spina bifida Hydrocéphalie Arnold-Chiari Moelle
	Chirurgie Pédiatrique – Hernies – Malformations – Scolioses	Hernies Corrections esthétiques, fonctionnelles, prothétiques Malformations : toutes formes Chirurgie du Rachis, Corsets
Traitements	Epilepsie - Antiépileptiques	Si besoin
	TDAH - méthylphénidate	Validation Troubles attentionnels par spécialiste
	Neuroleptiques	Si besoin
	Thymorégulateurs	Si besoin
	Sommeil – Mélatonine – Circadin	Si besoin
	ORL - Traitements	Si besoin

Annexe 4 : Pictogrammes proposé par le ministère et par l'association APESAC



	XXX + GROSSESSE = CONTRE- INDICATION
<p>XXX ne doit pas être prescrit chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes</p>	



	XXX + GROSSESSE = DANGER
<p>XXX ne doit pas être prescrit chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes, sauf en cas d'échec des autres traitements</p>	

Références bibliographiques

Etudes Historiques

Dalens B, Raynaud EJ, Gaulme J
Teratogenicity of valproic acid J Pediatr 1980,
37, 332-333

Gomez MR Possible teratogenicity of valproic
acid
J Pediatr 1981, 98, 3, 508-509

DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, et al.
The fetal valproate syndrome. Am J Med
Genet. 1984 Nov; 19(3):473-81.

Voir aussi

Le Devehat C. L'embryofoetopathie du
valproate: à propos de 30 familles. [Thèse].
[France]: Université de Rennes 1; 1989

Lecuroux F. Les embryofetopathies de mères
épileptiques: la dysmorphie du valproate de
sodium est-elle spécifique ? [Thèse]: Université
François Rabelais (Tours). UFR de médecine;
1988.

Pétriart M-A. L'enfant de mère sous valproate
[Thèse]. [1970-2013, France]: Université de
Bordeaux II; 1988.

Thomas de la Pintièrre A. Embryo-foetopathie
au valproate (Depakine®): suivi des grossesses
et des enfants à la consultation de génétique.
[Thèse]: Université de Rennes 1; 2002.

Grossesses, Fœtus, Naissance

Braillon A, Bewley S. Epilepsy in women
during pregnancy. Lancet. 13 févr 2016;
387(10019):646.

Christensen J, Pedersen HS, Kjaersgaard MIS
et al. Apgar-score in children prenatally
exposed to antiepileptic drugs: a population-
based cohort study. BMJ Open.
2015;5(9):e007425.

Delgado-Escueta AV, Janz D. Consensus
guidelines: pre-conception counseling, mana-
gement, and care of the pregnant woman with
epilepsy. Neurology. avr 1992;42(4 Suppl
5):149-60.

Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al.
Management issues for women with epilepsy—
Focus on pregnancy (an evidence-based
review): II. Teratogenesis and perinatal
outcomes. Epilepsia. 1 May 2009;
50(5):1237-46

Harden CL, Pennell PB, Koppel B, et al.
Management issues for women with epilepsy—
Focus on pregnancy (an evidence-based
review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels,
and breast-feeding. Epilepsia. 1 May 2009;
50(5):1247-55

Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. Practice
Parameter update: Management issues for
women with epilepsy—Focus on pregnancy
(an evidence-based review): Obstetrical
complications and change in seizure frequency
Report of the Quality Standards Subcommittee
and Therapeutics and Technology Assessment

Subcommittee of the American Academy of
Neurology and American Epilepsy Society.
Neurology. 14 July 2009; 73(2):126-32.

Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM,
Hauser WA, Davis AR. Contraceptive practices
of women with epilepsy: Findings of the
epilepsy birth control registry. Epilepsia. avr
2016; 57(4):630-7.

Huang J, Zhu T, Qu Y, Mu D. Prenatal,
Perinatal and Neonatal Risk Factors for
Intellectual Disability: A Systemic Review and
Meta-Analysis. PLoS ONE. 2016;
11(4):e0153655.

Janszky J, Magyar Epilepszia Liga (MEL).
[Position Statement of Hungarian Epilepsy
League: The use of valproate preparations for
epilepsy in pregnancy and in women of
childbearing age]. Ideggyogy Sz. 30 mars
2015; 68(3-4):143

Lavi-Blau T, Ekstein D, Neufeld MY, Eyal S.
Use of antiepileptic drugs during pregnancy
and lactation: Type of information provided by
searching Google. Epilepsy Behav. 1 févr
2016; 55:113-9.

Lu Y-T, Hsu C-W, Tsai W-C, Cheng M-Y, Shih
F-Y, Fu T-Y, et al. Status epilepticus
associated with pregnancy: A cohort study.
Epilepsy Behav. 23 avr 2016; 59:92-7

Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, Kalayjian
LA, Liporace JD, Loring DW, et al. In utero
antiepileptic drug exposure: fetal death and

malformations. *Neurology*. 8 août 2006; 67(3):407-12.

Meador KJ. Breastfeeding and Antiepileptic Drugs. *JAMA*. 7 May 2014; 311(17):1797

Murphy S, Bennett K, Doherty CP. Prescribing trends for sodium valproate in Ireland. *Seizure*. mars 2016; 36:44-8

Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord*. mars 2016; 9(2):118-29

Sargar KM, Herman TE, Siegel MJ. Valproate fetopathy. *J Perinatol*. janv 2015; 35(1):82-3.

Sharma A, Cavitt J, Privitera M, Moseley BD. Improving the prescription of folate to women receiving antiepileptic drugs. *Epilepsy Research*. mai 2015; 112:27-30.

Tomson T. Commentary: Valproate in the treatment of epilepsy in women and girls: The need for recommendations. *Epilepsia*. 1 juill 2015; 56(7):1004-5.

Tomson T, Marson A, Boon P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. juill 2015; 56(7):1006-19

Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig JJ, Lindhout D, Perucca E, et al. Antiepileptic drugs and intrauterine death A prospective observational study from EURAP. *Neurology*. 17 juill 2015; 10.1212.

Watanabe M, Honda M. [Monitoring and Care of Expectant Mothers with Epilepsy]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 2015;117(11):918-27.

Winterbottom JB, Pulman J, Greenhalgh J, Smyth RM, Marson AG. Preconception counselling for women with epilepsy. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014

Voir aussi

Précrire Rédaction. Alternatives à l'acide valproïque chez les femmes: un document confus et dangereux. *La Revue Précrire*. 36(393):547.

Malformations

Alessandri JL, Isidor B, David A, et al. Tibial developmental field defect in valproic acid embryopathy *Am J Med Genet A*. 2010 Nov;152A(11):2805-9

Ardinger HH, Atkin JF, Blackston RD et al. Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. *Am J Med Genet*. 1988 Jan;29(1):171-85.

Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T et al. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology*. 2005 Jun 14;64(11):1874-8.

Ban L, Fleming KM, Doyle P, et al. Congenital Anomalies in Children of Mothers Taking Antiepileptic Drugs with and without Periconceptional High Dose Folic Acid Use: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2015 Jul 6;10(7)

Buntinx IM Preaxial polydactyly in the fetal valproate syndrome. *Eur J Pediatr*. 1992 Dec;151(12):919-20.

Cabaret AS, Loget P, Loeuillet L, et al Embryology of neural tube defects: information provided by associated malformations. *Prenat Diagn*. 2007 Aug;27(8):738-42)

Deck GM, Nadkarni N, Montouris GD. Et al. Congenital malformations in infants exposed to antiepileptic medications in utero at Boston Medical Center from 2003 to 2010. *Epilepsy & Behavior*. Oct 2015;51:166-9

Glover SJ1, Quinn AG, Barter P, et al Ophthalmic findings in fetal anticonvulsant syndrome(s). *Ophthalmology*. 2002 May;109(5):942-7

Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Allen Hauser W, Gronseth GS, French JA, et al. Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes. *Epilepsia*. 1 mai 2009;50(5):1237-46

Jackson A, Bromley R, Morrow J, Irwin B, Clayton-Smith J. In utero exposure to valproate increases the risk of isolated cleft palate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. mai 2016;101(3):F207-211.

Jäger-Roman E, Deichl A, Jakob S, et al. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr*. 1986 Jun;108(6):997-1004.

Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al. EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010 Jun 10;362(23):2185-93.

Kaplan YC, Nulman I, Koren G. Dose-Dependent Risk of Malformations With Antiepileptic Drugs: An Analysis of Data From the EURAP Epilepsy and Pregnancy Registry. *Ther Drug Monit*. oct 2015;37(5):557-8.

Lajeunie E, Barcik U, Thorne JA, et al. Craniosynostosis and fetal exposure to sodium valproate. *J Neurosurg*. 2001 Nov;95(5):778-82.

Mawhinney E, Campbell J, Craig J. et al. Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important? *Seizure*. April 2012;21(3):215-8

Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Feb;77(2):193-8.

Ozdemir O, Sari ME, Kurt A, Sakar VS, Atalay CR. Pregnancy outcome of 149 pregnancies in women with epilepsy: Experience from a tertiary care hospital. *Interv Med Appl Sci*. sept 2015;7(3):108-13.

Pulman J, Bromley R, Adab N, Greenhalgh J, McKay AJ, Tudur Smith C, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 14 nov 2012

Robert E, Löfkvist E, Mauguier F. Valproate and spina bifida. *Lancet*. 1984 Dec 15;2(8416):1392

Rodríguez-Pinilla E1, Arroyo I, Fondevilla J et al. Prenatal exposure to valproic acid during pregnancy and limb deficiencies: a case-control study. *Am J Med Genet*. 2000 Feb 28;90(5):376-81.

Santos de Oliveira R Lajeunie E, Arnaud E, et al. Fetal exposure to sodium valproate associated with Baller-Gerold syndrome: case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst*. 2006 Jan;22(1):90-4. Epub 2005 Mar 23.

Sharony R, Garber A, Viskochil D et al. Preaxial ray reduction defects as part of

valproic acid embryofetopathy. *Prenat Diagn*. 1993 Oct;13(10):909-18.

Tomson T, Battino D. Teratogenicity of antiepileptic drugs: state of the art. *Curr Opin Neurol*. 2005 Apr;18(2):135-40.

Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *The Lancet Neurology* sept 2012;11(9):803-13.

Tomson T, Xue H, Battino D. Major congenital malformations in children of women with epilepsy. *Seizure*. mai 2015;28:46-50.

Verloes A1, Frikiche A, Gremillet C, et al. Proximal phocomelia and radial ray aplasia in fetal valproic syndrome. *Eur J Pediatr*. 1990 Jan;149(4):266-7.

Voir aussi

Camby V: Hypospadias et Foetopathie au valproate Mémoire DIU médecine Foetale 2003

Journel H : Poster Assises de génétique 2004

Deck GM, Nadkarni N, Montouris GD, Lovett A Congenital malformations in infants exposed to antiepileptic medications in utero at Boston Medical Center from 2003 to 2010 *Epilepsy Behav*. 2015 Oct;51:166-9. **Morphologie**

Kini U, Adab N, Vinten J, Fryer A. et al. Dysmorphic features: an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 3 Jan 2006;91(2):F90-5.

DARCEL F Les embryofetopathies de mères épileptiques : la dysmorphie du valproate de sodium est-elle spécifique ? Thèse pour le doctorat en Médecine - Université de Tours 2 février 1988

Autres Atteintes – Pathologies d'organes

Gaily E, Granström ML. Minor anomalies in children of mothers with epilepsy. *Neurology*. 1992 Apr;42(4 Suppl 5):128-31.

Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes *J Med Genet*. 2000 Jul;37(7):489-97.

Journel F La pathologie ophtalmologique dans l'Embryofetopathie au Valproate. Cas cliniques et revue de la littérature. Mémoire pour le DU d'ophtalmologie pédiatrique, Université René Descartes, ParisV,2002

Troubles des Apprentissages, déficiences

Baker GA, Bromley RL, Briggs M. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs A controlled cohort study. *Neurology*. 27 Jan 2015; 84(4):382-90

Christianson AL, Chesler N, Kromberg JG. Fetal **valproate** syndrome: clinical and neurodevelopmental features in two sibling pairs. *Dev Med Child Neurol*. 1994 Apr;36(4):361-9

Gally E, Kantola-Sorsa E, Granström M-L. Intelligence of children of epileptic mothers. *The Journal of Pediatrics*. 1 Oct 1988; 113(4):677-84

Dean JCS, Hailey H, Moore SJ. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet*. 4 Jan 2002; 39(4):251-9.

Inoyama K, Meador KJ. Cognitive outcomes of prenatal antiepileptic drug exposure. *Epilepsy Research*. août 2015;114:89-97

Huang J, Zhu T, Qu Y, Mu D. Prenatal, Perinatal and Neonatal Risk Factors for Intellectual Disability: A Systemic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016; 11(4):e0153655

Inoyama K, Meador KJ. Cognitive outcomes of prenatal antiepileptic drug exposure. *Epilepsy Research*. Aug 2015; 114:89-97

Jäger-Roman E, Deichl A, Jakob S et al. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr*. 1986 Jun;108(6):997-1004.

Meador KJ, Baker GA, Browning N. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *The Lancet Neurology*. March 2013; 12(3):244-52.

Nadebaum C, Anderson VA, Vajda F, et al. *Neurology*. 2011 Feb 22;76(8):719-26. Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs.

Nicolai J, Vles JSH, Aldenkamp AP. Neurodevelopmental delay in children exposed to antiepileptic drugs in utero: A critical review directed at structural study-bias. *Journal of the Neurological Sciences*. 15 Aug 2008; 271(1–2):1-14.

Veiby G, Daltveit AK, Schjølberg S. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: A prospective population-based study. *Epilepsia*. 1 Aug 2013;54(8):1462-72

Voir aussi

Arkilo D, Hanna J, Dickens D, Justesen L, Brunn J, Garland S, et al. Pregnancy and neurodevelopmental outcomes with in-utero antiepileptic agent exposure. A pilot study. *European Journal of Paediatric Neurology*. janv 2015; 19(1):37-40

Bromley RL, Calderbank R, Cheyne CP. Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology*. 11 Jan 2016; 87(18):1943-53

Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 30 Oct 2014

Deshmukh U, Adams J, Macklin EA, Dhillon R, McCarthy KD, Dworetzky B, et al. Behavioral outcomes in children exposed prenatally to lamotrigine, valproate, or carbamazepine. *Neurotoxicol Teratol*. avr 2016; 54:5-14.

Gerad E, Meador K. An Update on maternal Use of Antiepileptic Medications in Pregnancy and Neurodevelopmental Outcomes. *Journal of Pediatric Genetics*. 2015; 4(2):94-110.

McCorry D, Bromley R. Does in utero exposure of antiepileptic drugs lead to failure to reach full cognitive potential? *Seizure*. mai 2015; 28:51-6

Meador KJ, Loring DW. Developmental effects of antiepileptic drugs and the need for improved regulations. *Neurology*. 30 oct 2015;10.1212/WNL.

Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. *Neurology*. 17 avr 2012; 78(16):1207-14.

Nashef L, Tomson T. Epilepsy: Intriguing new data on epilepsy and risks at delivery. *Nat Rev Neurol*. oct 2015; 11(10):550-2

Velez-Ruiz NJ, Meador KJ. Neurodevelopmental effects of fetal antiepileptic drug exposure. *Drug Saf*. mars 2015; 38(3):271-8

Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, Mccorry D, Bagary M, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2015; 386(10006):1845–1852.

Weston J, Bromley R, Jackson CF. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 7 Nov 2016;

Wood AG, Chen J, Barton S, Nadebaum C, Anderson VA, Catroppa C, et al. Altered cortical thickness following prenatal sodium valproate exposure. *Ann Clin Transl Neurol*. Jul 2014;1(7):497-501.

Autisme Troubles du comportement

Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013 Apr 24;309(16):1696-703

Meador KJ, Loring DW. Risks of In Utero Exposure to Valproate. *JAMA*. 24 April 2013;309(16):1730.

Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet* 2000;37:489–497

Rasalam AD, Hailey H, Williams JH, et al. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2005 Aug;47(8):551-5.

Vinten J, Bromley RL, Taylor J The behavioral consequences of exposure to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav*. 2009 Jan;14(1):197-201.

Williams G, King J, Cunningham M. Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 9 April 2001;43(3):202

Wood AG, Nadebaum C, Anderson V, et al. Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during

pregnancy. *Epilepsia*. 1 juill 2015;56(7):1047-55

Voir aussi

Besag FMC. Current controversies in the relationships between autism and epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. juin 2015;47:143-6

Dufour-Rainfray D, Vourc'h P, Tourlet S. Fetal exposure to teratogens: Evidence of genes involved in autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. April 2011;35(5):1254-65

Iwata K, Matsuzaki H, Takei N. Animal Models of Autism: An Epigenetic and Environmental Viewpoint. *J Cent Nerv Syst Dis*. 10 Nov 2010;2:37-44

Meador KJ, Loring DW. Prenatal valproate exposure is associated with autism spectrum disorder and childhood autism. *J Pediatr*. Sept 2013;163(3):924.

Singh S. Valproate use during pregnancy was linked to autism spectrum disorder and childhood autism in offspring. *JAMA*. 2013;309:1696-703.

Smith V, Brown N. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *Arch Dis Child*

Educ Pract Ed. 1 April 2014;edpract-2013-305636.

Solignac I. [A girl with foetal valproate syndrome and autism spectrum disorder]. Tijdschr Psychiatr. 2016;58(3):228-31

Wood AG, Nadebaum, C Anderson V. Prospective assessment of autism traits in

children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. Epilepsia. 2015 Jul;56(7):1047-55.

Wood A. Prenatal exposure to sodium valproate is associated with increased risk of childhood autism and autistic spectrum disorder. Evid Based Nurs. 7 Jan 2014;17(3):84-84.

Divers

Communiqué AEM-MEA

Valproate de sodium : plan d'action des autorités sanitaires - Communiqués de presse - Ministère des Affaires sociales et de la Santé [Internet]. [cité 29 juill 2016]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr>

Valproate et dérivés - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 29 juill 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derivees>