

Numéro unique de document : GT252014013
Date document : 19/05/2015
Direction de la Surveillance
Pôle : Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Personne responsable de l'instance : Dr P. Maison

**Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement
GT25201401**

Séance du 11 mars 2014 de 09h30 à 13h30

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
MEMBRES DE L'INSTANCE				
Delphine BEGHIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marianne BENOIT-TRUONG CANH	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nathalie BERNARD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Patrick CARLIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Christine DAMASE-MICHEL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Bérénice DORAY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sophie GAUTIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sophie GIL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Isabelle LACROIX	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Jean-Pierre MENARD	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Michel TOURNAIRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Paul VERT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EXPERTS INVITES				
Eric ACQUAVIVA	Expert extérieur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pascal MASNOU	Expert extérieur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mathieu MILH	Expert extérieur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Antoine PELISSOLO	Expert extérieur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Julie ROBLIN	Expert extérieur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Valérie VANTALON	Expert extérieur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM)				
Patrick MAISON	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Florence CARDONA	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Myriam MALOTAUX	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cyndie PICOT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Charlotte ABLARD	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Siham KHITER	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Julia PORTEBOIS	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)				
Catherine DEGUINES	Chef de pôle DP NEURHO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Khodor CHATILA	Evaluateur DP NEURHO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Carine CONDY	Evaluateur DP NEURHO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Augusto FERNANDEZ	Evaluateur DP NEURHO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mélanie LEPLAY	Evaluateur DP NEURHO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : mentionner pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication Mentionner Oui non	Liens DPI Mentionner Oui non
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Adoption	Non	Non
1.2	Adoption du CR du Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement <N° 25201302>		Adoption	Non	Non
2.	Dossiers thématiques				
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
4.1	VALPROATE (Article 31)		Discussion	Non	Non
5.	Tour de table				

AFTN : Anomalies de fermeture du tube neural
EUROCAT : European surveillance of congenital anomalies
FVS : Fetal Valproate Syndrome
HR : Rapport du risque instantané (pour *Hazard Ratio*)
GT : Groupe de travail
QI : Quotient intellectuel
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
TSA : Troubles du spectre de l'autisme

1. Introduction

1.2 Adoption du compte rendu du Groupe de Travail (GT) Reproduction, Grossesse et Allaitement <N° 25201302>

Le compte rendu est adopté à l'unanimité, sous réserve de modifier le paragraphe « Concernant la surveillance adaptée durant la grossesse » et de se reposer la question sur la progressivité de l'arrêt du traitement.

4. Dossiers Produits – Substances (Europe)

4.1 Article 31 Valproate

Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Lien(s) d'intérêt	Néant

Références documentaires

Données d'utilisation de l'acide valproïque
Rapport acide valproïque et aspect malformatif
Récapitulatif des études pharmacoépidémiologiques sur l'aspect neurodéveloppemental
Résumé des caractéristiques du produit (RCP) et notice

Présentation de la problématique

L'acide valproïque (valproate) est indiqué dans le traitement de l'épilepsie (Dépakine® et génériques) et en deuxième intention dans les épisodes maniaques du trouble bipolaire (Dépakote® et Dépakamide®). Il est également indiqué dans certains pays de l'Union européenne dans la migraine. Cette dernière indication n'est pas autorisée en France.

L'effet tératogène (malformatif) de l'acide valproïque est connu depuis de nombreuses années et mentionné dans le RCP des spécialités à base de valproate. Les données colligées depuis la commercialisation, notamment pharmacoépidémiologiques, ont permis de préciser le risque tératogène et de mettre en évidence, outre cet effet, un risque sur le développement neurologique des enfants exposés pendant la grossesse. A la suite de la publication plus récente d'études suggérant que les troubles neurocomportementaux, incluant l'autisme, pouvaient survenir et persister chez ces enfants exposés pendant la grossesse, le Royaume Uni a souhaité qu'une évaluation européenne soit effectuée sur ce sujet. Ainsi, un arbitrage européen (article 31) a été initié afin de réévaluer le rapport bénéfice/risque du valproate lors de son utilisation chez la femme enceinte, au regard notamment des troubles neurocomportementaux, incluant l'autisme, chez des enfants exposés au cours de la grossesse. Les Pays-Bas et le Royaume Uni ont été respectivement désignés rapporteur et co-rapporteur de cet arbitrage et une liste de questions destinée aux laboratoires concernés a été établie. Le calendrier de l'évaluation des réponses aux questions posées est le suivant :

- soumission des réponses par la firme : 03 février 2014 ;
- reprise de la procédure : 10 février 2014 ;
- circulation des rapports d'évaluation des rapporteur / co-rapporteur : 02 mars 2014 ;
- commentaires des états membres : 16 mars 2014.

Afin de pouvoir participer activement à cet arbitrage et de se positionner sur les rapports d'évaluation européens (rapporteur / co-rapporteur), les membres du groupe de travail ont été interrogés sur les points suivants :

- risque malformatif : l'effet est-il dose dépendant et existe-t-il une dose sans effet ? Quelle est la pertinence de l'acide folique dans la prévention des malformations liées à l'acide valproïque ? Quelle est la pertinence de privilégier la forme à libération prolongée ou des fractionnements de doses ?
- quels sont les troubles observés chez le nouveau né ? ;
- quels sont les risques neurodéveloppementaux observés ? ;
- quel est le bénéfice / risque selon l'indication ? ;
- quelles sont les mesures de minimisation du risque pouvant être envisagées ?

1. Concernant le risque malformatif

La tératogenécité de l'acide valproïque et de ses dérivés est clairement mise en évidence pour l'espèce humaine. Une augmentation globale du risque malformatif, atteignant entre 9 et 15% suivant les études *versus* 2-3% dans la population générale est rapportée dans la littérature. Les anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) sont au premier plan avec, suivant les études, une incidence de 2 - 3% (en particulier spina bifida et myéloméningocèle) chez les enfants exposés *in utero* au valproate *versus* 0,1 % dans la population générale¹. Le Fetal Valproate Syndrome (FVS) est également identifié avec association de divers problèmes malformatifs (AFTN +/- anomalies cardiaques, fentes faciales et/ou palatines, hypospadias, craniosynostose, anomalies des membres (aplasie radiale), dysmorphie faciale (front bombé, distance intertemporale diminuée, plis épicanthiques, hypertélorisme, ensellure nasale large, nez court antéversé, philtrum long et peu marqué, lèvre supérieure fine, vermillon). Enfin de nombreuses anomalies isolées sont également rapportées dans la littérature (omphalocèle, hypoplasie pulmonaire, hypertrophie gingivale, reins multikystiques, cou court, élargissement de l'espace inter mamelonnaire).

Les études mettent clairement en évidence que l'acide valproïque est le plus tératogène des antiépileptiques et des thymorégulateurs.

¹ Source : European surveillance of congenital anomalies (EUROCAT). Disponible sur <http://www.eurocat-network.eu/newprevdata/showPDF.aspx?winx=1000&winy=634&file=allsubgroups.aspx>

1.1 Effet / Dose

Un lien dose/effet est établi par de nombreuses études. Si, en monothérapie, le risque malformatif est encore plus augmenté pour des doses supérieures à 1000 mg/j au premier trimestre, aucune dose sans effet n'a été déterminée et le risque malformatif existe même pour des posologies inférieures. Il est nécessaire que cette information (« *une dose inférieure à 1000 mg/j n'exclut pas le risque malformatif* ».), actuellement mentionnée dans les RCP des spécialités soit connue par les prescripteurs.

1.2 Acide folique

L'intérêt d'une supplémentation en acide folique pour prévenir de la survenue d'anomalies de fermeture du tube neural chez les femmes traitées par acide valproïque est discuté. Ainsi, parmi les 7 études ayant analysé l'intérêt de l'acide folique chez les femmes épileptiques traitées, aucune ne met en évidence l'efficacité de cette supplémentation (Hernandez-Diaz *et al.*, 2000; Meijer *et al.*, 2005; Kjaer *et al.*, 2008; Morrow *et al.*, 2009; Veiby *et al.*, 2009; Mawer *et al.*, 2010; Jentink *et al.*, 2010). Parmi ces études, Morrow *et al.* (2009) ont comparé les issues de grossesses de 2375 femmes enceintes épileptiques sans acide folique préconceptionnel aux issues de 1935 avec supplémentation préconceptionnelle. Sur l'ensemble de la cohorte, la supplémentation est inefficace sur le taux global de malformations, sur la fréquence des cardiopathies, des anomalies de fermeture du tube neural, des fentes et des hypospadias. La supplémentation est inefficace chez les femmes traitées par carbamazépine (n = 1069) ou valproate (n = 810). D'autre part, dans les registres « Epilepsie et grossesse », 70 à 100% des mères d'enfants malformés sont supplémentées en acide folique, y compris celles traitées par acide valproïque (notamment Tomson *et al.*, 2011).

En conclusion, chez les femmes traitées par antiépileptiques, la supplémentation périconceptionnelle en acide folique est inefficace, quelle que soit sa posologie (0,4 ou 5 mg/j). Cela ne remet pas en cause l'intérêt d'une supplémentation péri-conceptionnelle en acide folique proposée dans la population générale (0,4 mg/j) ou dans la prévention d'une récurrence familiale d'anomalie de fermeture du tube neural (5 mg/j), mais conduit à ne pas donner un message faussement rassurant (aux prescripteurs et aux patientes) sur l'intérêt d'une supplémentation en acide folique dans le cas spécifique de la survenue d'anomalie de fermeture du tube neural liée à l'acide valproïque.

Remarques du GT : il est à noter que ces études sont principalement des études rétrospectives et qu'il n'existe pas d'étude randomisée sur cette question. Le libellé actuel « *L'efficacité d'une supplémentation en acide folique n'est pas étayée à ce jour chez les femmes exposées au valproate de sodium en cours de grossesse. Toutefois compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être proposée à la posologie de 5 mg/j, 1 mois avant et 2 mois après la conception. Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.* », apparaît donc justifié, et pourrait même être renforcé en précisant que la supplémentation n'est pas efficace pour prévenir les malformations liées à un traitement par l'acide valproïque.

1.3 Forme à libération prolongée / répartition de doses

L'intérêt du fractionnement des doses ou des formes à libération prolongée par rapport aux formes « classiques » est discuté. Cette notion, très souvent mentionnée dans les recommandations, est issue des résultats d'une étude animale. Néanmoins, la seule étude clinique analysant expressément ce point (Mawhinney *et al.*, 2012) ne trouve pas de différence en termes de risque malformatif, suivant si le traitement est fractionné ou non et suivant le type de spécialités utilisées (à libération prolongée ou non). Enfin, les auteurs mentionnent que le risque semble plus lié à la posologie totale journalière reçue qu'aux pics plasmatiques observés. Cette étude conduit à ne pas donner un message faussement rassurant (aux prescripteurs et aux patientes) lié à un fractionnement de doses ou à l'utilisation de forme à libération prolongée.

Remarques du groupe :

Il est évoqué la publication de Campbell *et al.* 2013, rapportant un sur-risque de malformation dans le cas où un précédent enfant de la fratrie est atteint d'une malformation liée à l'acide valproïque (risque de récurrence). Ainsi, le fait d'avoir eu un enfant atteint d'une malformation liée à l'acide valproïque représente un facteur de risque supplémentaire en vue d'une prochaine grossesse.

2. Concernant les troubles chez le nouveau né

- Hypothyroïdie : une recherche dans la littérature scientifique (Pubmed) a été effectuée et a permis de retrouver 56 publications concernant le risque d'hypothyroïdie chez l'adulte ou l'enfant traité avec l'acide valproïque. Aucun article n'a été trouvé concernant des cas d'hypothyroïdie après une exposition *in utero* à l'acide valproïque.
- Périmètre crânien et retard de croissance :
 - o Veiby *et al.*, 2009. Dans cette étude, basée sur le registre Norvégien de naissances (période 1999-2005), les 2861 naissances issues de mères épileptiques (dont 961 grossesses traitées par anti-épileptiques, parmi lesquelles 215 traitées par valproate) sont comparées aux 369267 naissances issues de mères non épileptiques. Aucune augmentation statistiquement significative du risque de faible périmètre crânien (<2,5^{ème} percentile) ; de retard de croissance intra-utérin (< 10^{ème} percentile) ; de faible poids de naissance (< 2500 g) et de faibles scores Apgar (< 7) n'a été rapportée chez les enfants de mères traitées par valproate par comparaison aux enfants de mères non épileptiques ;
 - o Almgren *et al.*, 2009. Cette étude, basée sur le registre Suédois des naissances (période 1995-2005), compare les 2426 naissances uniques nées de mères traitées par anti-épileptiques (parmi lesquelles 460 traitées par valproate en monothérapie) à la population contrôle (900739 naissances

uniques sans malformation du système nerveux central ainsi qu'un poids de naissance et un périmètre crânien connus). Les auteurs rapportent que le valproate a un impact statistiquement significatif sur le périmètre crânien moyen ajusté sur le poids de naissance pour les enfants exposés *in utero* au valproate en monothérapie. Cependant aucune différence n'est trouvée en termes de microcéphalie (analyse dichotomique ; différence de périmètre crânien par rapport à la moyenne attendue au moins égale à 2 écart types) ;

- Pennell *et al.*, 2012. Cette étude prospective a recruté 311 enfants nés vivants de mères épileptiques. Après ajustement sur le tabagisme, le diabète gestationnel et l'âge gestationnel, une incidence supérieure de retard de croissance intra utérin (< 10^{ième} percentile) est rapportée pour les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque par comparaison à ceux exposés à la phénytoïne et la lamotrigine. La différence entre les anti-épileptiques n'apparaît plus à 36 mois et les mesures sont comprises dans les valeurs normales pour chaque anti-épileptique étudié. Après ajustement sur le périmètre crânien maternel, seul la carbamazépine a un impact sur l'incidence de microcéphalie (périmètre crânien < 3^{ième} percentile)

Il est à noter que l'âge de la mère est un paramètre à prendre en considération dans les études sur le périmètre crânien du nouveau né.

Remarque post GT :

Une publication parue après la tenue du GT (Veiby *et al.*, 2014) rapporte une augmentation du risque de microcéphalie (périmètre crânien < 2,5^{ième} percentile) et de retard de croissance intra utérin (< 10^{ième} percentile) pour le topiramate, mais pas pour le valproate, après ajustement sur l'âge maternel et paternel, le niveau d'éducation maternel et paternel, la parité, le célibat maternel, le tabagisme et les maladies chroniques maternelles (autres que l'épilepsie).

3. Concernant le risque neuro-développemental

3.1 Troubles envahissants du développement

Ont été analysées les études concernant le lien entre l'exposition *in utero* à l'acide valproïque et les troubles envahissants du développement ou TED (regroupant le trouble autistique, le syndrome d'Asperger, le syndrome de Rett, le TED nos, le syndrome désintégratif de l'enfance), et correspondant dans les classifications actuelles au Trouble du Spectre Autistique (TSA).. Toutes les études concernent très majoritairement des enfants nés de mères épileptiques traitées pendant la grossesse. L'étude la plus robuste méthodologiquement, bien que rétrospective est l'étude de Christensen *et al.* (2013). Cette étude basée sur le registre danois des naissances porte sur 655615 enfants nés entre 1996 et 2006, parmi lesquels 2644 enfants ont été exposés aux anti-épileptiques dont 508 enfants exposés à l'acide valproïque.

Après 14 ans de suivi, cette étude rapporte un risque absolu de TSA de :

- 1,53% (IC95%, 1,47-1,58%) dans la population contrôle (5423/655107) ;
- 4,42% (IC95%, 2,59-7,46%) chez les enfants de mères traitées par l'acide valproïque (14/508).

Soit un rapport du risque instantané (HR pour Hazard Ratio) ajusté égal à 2,9 (IC95%, 1,7-4,9).

Après 14 ans de suivi, cette étude rapporte un risque absolu d'autisme infantile de :

- 0,48% (IC95%, 0,46-0,51%) dans la population contrôle (2058/655107) ;
- 2,5% (IC95%, 1,3-4,81%) chez les enfants de mères épileptiques traitées par l'acide valproïque (9/508).

Soit un HR ajusté égal à 5,2 (IC95%, 2,7-10).

L'analyse en sous groupe suivant l'indication de l'acide valproïque (mères épileptiques ou non) conduit à des résultats similaires à l'analyse principale en termes de risques absolus et de mesures d'associations, ainsi la perte de significativité statistique pour certaines mesures d'association peut s'expliquer par la diminution des effectifs entraînant une diminution de puissance statistique.

De plus, ces résultats sont obtenus après ajustements sur les facteurs de risque pertinents, à savoir la durée du suivi, la prévalence du TSA selon l'âge, les facteurs de risques environnementaux de TSA (âge des parents à la conception, antécédents psychiatriques parentaux, poids de naissance, sexe de l'enfant, malformations congénitales, parité).

Ainsi, les résultats de cette étude mettent en évidence une augmentation statistiquement significative du risque de TSA et d'autisme infantile chez les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque. Parmi les anti-épileptiques étudiés (carbamazépine, oxcarbazépine, lamotrigine et clonazépan), seul l'acide valproïque entraîne cette augmentation de risque.

Les résultats des autres études de moindre qualité méthodologique (faibles effectifs, groupe contrôle non satisfaisant, définition peu rigoureuses des troubles, etc.) vont dans le même sens.

Remarques du groupe :

Les auteurs ont également comparé le risque de TSA et d'autisme infantile chez les 1261 femmes ayant arrêté un traitement par valproate 30 jours avant la grossesse aux 508 l'ayant poursuivi. Les résultats montrent une augmentation statistiquement significative de risque chez les femmes ayant poursuivi le traitement par valproate par rapport à celle l'ayant arrêté 30 jours avant la grossesse. Cette étude ne rapporte pas de différence statistiquement significative de risque entre des doses inférieures ou égales à 750 mg et des doses supérieures à 750 mg.

Il est à noter que dans la population générale, la prévalence de l'autisme est de 1 à 2 pour 1 000 pour et de 6 pour 1 000 pour les TSA.

Il est à noter que le modèle animal induit par l'exposition prénatale à l'acide valproïque (VPA) est utilisé actuellement en recherche expérimentale pour l'étude de l'autisme.

En conclusion, en l'état actuel des connaissances il existe un solide faisceau d'arguments montrant une augmentation du risque de TSA et d'autisme chez les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque.

3.2 Conséquences neurologiques précoces et chez les enfants d'âge scolaire

Les études concernant l'impact d'une exposition *in utero* à l'acide valproïque sur le quotient intellectuel (QI, ou quotient de développement pour les enfants de moins de 6 ans) ont été analysées. Toutes les études concernent très majoritairement des enfants de mères épileptiques traitées pendant la grossesse. L'étude la plus robuste méthodologiquement est l'étude multicentrique NEAD (Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs) ayant recruté des femmes enceintes traitées par anti épileptiques (carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne, valproate) entre octobre 1999 et février 2004. Il s'agit d'une étude observationnelle prospective, avec un suivi longitudinal : observation des enfants à l'âge de 3 ans ; 4,5 ans et 6 ans (Meador *et al.*, 2009 ; Meador *et al.*, 2012 ; Meador *et al.*, 2013). Le QI a été évalué en aveugle (exposition ou non de l'enfant non connu au moment de l'examen), selon des échelles validées et les facteurs confondants pertinents (âge maternel, QI maternel, la dose standardisée, l'âge gestationnel à la naissance, la supplémentation préconceptionnelle en acide folique) ont été pris en compte.

Les résultats suivants ont été rapportés pour les enfants suivis à 3 ans ; 4,5 ans et 6 ans :

	n	QI moyen (IC95%)	p (par rapport à l'acide valproïque)	QI verbal moyen (IC95%)	QI non verbal moyen (IC95%)	% QI < 70 [†]	% QI < 70 [‡]	% QI < 85 [‡]
Etude à 3 ans (n = 258)								
Carbamazépine	73	98 (95 - 102)	0,04	93 (87 - 97)	100 (95 - 104)	4	0	19
Lamotrigine	84	101 (98 - 104)	0,009	97 (92 - 101)	106 (102 - 111)	3	3	13
Phénytoïne	48	99 (94 - 104)	0,04	96 (91 - 101)	102 (97 - 107)	5	0	21
Valproate	53	92 (88 - 97)	Référence	84 (79 - 89)	99 (93 - 104)	13	9	36
Etude à 4,5 ans (n = 209)								
Carbamazépine	54	107 (103 - 110)	0.0032	102 (98 - 105)	108 (104 - 112)	4	2	9
Lamotrigine	73	106 (102 - 109)	0.0056	99 (96 - 102)	108 (105 - 112)	0	0	8
Phénytoïne	43	106 (102 - 111)	0.0156	101 (96 - 105)	107 (102 - 112)	0	0	3
Valproate	39	96 (92 - 101)	Référence	91 (86 - 95)	102 (96 - 106)	10*	12*	12
Etude à 6 ans (n = 224)								
Carbamazépine	61	106 (103 - 109)	0.0010	104 (102 - 107)	104 (102 - 107)	2	2	9
Lamotrigine	74	108 (105 - 111)	0.0003	105 (102 - 107)	108 (105 - 110)	0	0	2
Phénytoïne	40	109 (105 - 113)	0.0004	106 (102 - 109)	106 (103 - 109)	0	0	0
Valproate	49	98 (95 - 102)	Référence	97 (94 - 100)	101 (104 - 106)	4	0	15*

[†] en considérant l'ensemble des enfants ; [‡] en considérant uniquement les enfants ayant été évalué aux 3 âges (3 ans ; 4,5 ans et 6 ans) ; * différence statistiquement significative avec chacun des autres anti-épileptiques étudiés.

Aux 3 âges de suivi des enfants, les auteurs rapportent une diminution statistiquement significative du QI des enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque (d'environ 10 points) par rapport à chacun des autres anti-épileptiques étudiés. Aucune différence statistiquement significative n'est rapportée entre les autres anti-épileptiques étudiés. Plus l'enfant avance en âge, plus la significativité est forte et la différence importante entre l'acide valproate et les autres anti-épileptiques, révélant une persistance de l'effet avec l'âge et une exacerbation de l'écart. De la même manière, si à 3 ans, le QI verbal semblait également inférieur à la moyenne pour la carbamazépine, à 6 ans, le retard semble rattrapé et seuls les enfants exposés à l'acide valproïque ont encore un QI verbal inférieur aux enfants exposés aux autres anti-épileptiques étudiés.

Aux 3 âges de suivi des enfants, il est montré que l'acide valproïque :

- est le seul anti-épileptique pour lequel une relation dose-effet est obtenue. Un QI statistiquement inférieur est obtenu chez les enfants exposés à une dose supérieure à la dose médiane de l'étude (1000 mg/j) *versus* une dose inférieure. Néanmoins, aucune dose sans effet n'a pu être identifiée.
- est le seul anti-épileptique pour lequel le QI maternel n'est pas significativement corrélé au QI de l'enfant ;
- agit plus sur le QI verbal que sur le QI non verbal.

Chez les enfants suivis à 6 ans, une supplémentation péri-conceptionnelle en acide folique a un effet bénéfique sur le QI des enfants exposés *in utero* aux anti-épileptiques (en considérant les 4 ensemble ; p = 0,0009), mais aucune différence n'est trouvée en ne considérant que l'acide valproïque (QI = 98 (94-103) pour les 40 enfants dont la mère traitée par acide valproïque a été supplémentée *versus* QI = 96 (91-102) pour les 22 enfants dont la mère traitée par acide valproïque n'a pas été supplémentée).

Les autres études sur l'impact d'une exposition anténatale à l'acide valproïque vont également dans le sens d'une

diminution du QI chez les enfants (d'âge pré-scolaire à 16 ans).

Il est à noter que l'aspect catégoriel (proportion d'enfants atteints d'un retard mental (QI < 70)) a moins été étudié que le QI absolu. Meador *et al.* (2012 et 2013) montrent une augmentation statistiquement significative d'enfants atteints d'un retard mental (= déficience intellectuelle) à l'âge de 4,5 ans (mais non statistiquement significative à 6 ans). Vinten *et al.* (2005) rapportent que l'acide valproïque est le seul avec une proportion statistiquement supérieure d'enfant avec un QI verbal < 70, par comparaison aux autres enfants nés de mère épileptiques (OR = 3,47 (1,14-10,56)), mais les biais inhérents à cette étude, font que ces résultats doivent être pris avec précaution.

Le QI est le paramètre ayant été le plus étudié et avec le plus grand effectif. Néanmoins, d'autres troubles ont été rapportés, chez les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque, tels que :

- impact sur les fonctions exécutives (Eriksson *et al.*, 2005 et Meador *et al.*, 2013 avec des résultats pouvant être contradictoires suivants les tests utilisés) ;
- impact sur les fonctions mnésiques (Vinten *et al.*, 2005 et Meador *et al.*, 2013) ;
- l'augmentation de la fréquence de recours au soutien scolaire et à la rééducation orthophonique (Adab *et al.*, 2001 et Dean *et al.*, 2002).

En conclusion, en l'état actuel des connaissances, il existe des données solides montrant une augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque, avec notamment un QI diminué chez ces enfants par rapport aux enfants non exposés aux anti-épileptiques ou exposés aux autres anti-épileptiques étudiés (et cela même après ajustement sur les facteurs de confusion pertinents).

Remarques du groupe :

Il est à noter qu'un effet dose est rapporté dans les études, sans qu'aucune dose sans effet n'ait pu être identifiée. Mentionner une dose pour laquelle le risque malformatif est plus important pourrait être faussement rassurant pour ce qui est du risque neuro-développemental. Néanmoins, en l'absence d'alternative efficace pour traiter la patiente, la connaissance d'une dose à partir de laquelle le risque malformatif est encore plus important (bien qu'existant) peut être informatif pour le prescripteur.

3.3 Conséquences comportementales (notamment trouble du déficit de l'attention / hyperactivité)

Les données actuellement disponibles sur les troubles comportementaux de type déficit de l'attention / hyperactivité sont également issues de l'étude multicentrique NEAD (Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs) (Cohen *et al.*, 2011 et 2013). Il convient de noter que dans cette étude, seules des échelles comportementales ont été utilisées (complétées par les parents ou les enseignants), sans qu'aucune évaluation clinique n'ait été réalisée. D'autre part, dans cette étude, seuls 2 des 3 sous types d'hyperactivité ont été étudiés (le type mixte et le type à inattention prédominante ; le type hyperactivité/impulsivité prédominante n'ayant pas été étudié).

Ainsi, les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure quant au risque d'hyperactivité / déficit de l'attention chez les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque.

Remarque post GT :

La cohorte prospective Norvégienne MoBA (Mother & Child Cohort Study) (Veiby *et al.*, 2013) ne rapporte pas d'augmentation de trouble du déficit de l'attention / hyperactivité chez les enfants de 36 mois nés de mères épileptiques traitées par anti-épileptiques (effectif faible).

Conclusions du groupe sur le risque neuro-développemental:

- l'existence de troubles neurodéveloppementaux (notamment une diminution du QI et une incidence plus élevée de troubles envahissants du développement) chez les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque est désormais avérée ; le niveau de preuve quant au risque d'hyperactivité / déficit de l'attention est moindre par rapport à l'impact sur le QI et les troubles envahissants du développement ;
- la période à risque est l'ensemble de la grossesse (aucune période d'exposition pendant la grossesse n'est moins à risque que les autres) ;
- aucune dose sans effet n'a été identifiée ;
- ces troubles sont extrêmement sévères et peuvent entraîner un handicap scolaire et professionnel pour l'enfant.

4. Concernant le rapport bénéfice / risque

Les données présentées en séance confirment :

- que l'acide valproïque est le plus tératogène des anti-épileptiques et thymorégulateur actuellement disponibles ;
- l'existence de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés *in utero*.

Au vu de la sévérité de ces derniers et de l'handicap qu'ils représentent pour les enfants, la nécessité de la réévaluation du rapport bénéfice risque par indication apparaît indispensable.

Indication épilepsie : une distinction doit être faite entre les épilepsies généralisées et partielles:

- dans l'épilepsie généralisée : l'acide valproïque est un traitement très efficace et le traitement de référence. Il existe désormais des alternatives thérapeutiques telles que le lévétiracétam et la lamotrigine, mais dont l'efficacité est moindre par rapport à l'acide valproïque. Ainsi, il peut exister des femmes chez qui seul l'acide valproïque est efficace. Afin de pouvoir traiter cette niche de patientes (sans quoi, il existe également un risque pour le fœtus en cas de crise pendant la grossesse), le niveau de recommandation actuellement mentionné dans le RCP apparaît approprié, à savoir « *ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sauf en cas de réelle nécessité (ex: en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses)* ». Ainsi, la position actuelle d'une place de l'acide valproïque en dernière intention chez la femme enceinte et les femmes en âge de procréer apparaît appropriée ;
- dans l'épilepsie partielle : l'acide valproïque n'est pas le traitement de choix, un changement de traitement paraît possible. Ainsi, le niveau de recommandation actuellement mentionné dans le RCP (idem ci-dessus) pourrait être renforcé (en tenant compte de la difficulté de mentionner deux messages différents dans un même RCP).

Indication trouble bipolaire : l'acide valproïque est indiqué en deuxième intention dans les épisodes maniaques du trouble bipolaire. Dans le traitement du trouble bipolaire, 3 grandes classes de médicaments sont disponibles :

- le lithium (traitement de référence) ;
- les anti-épileptiques ;
- les anti-psychotiques.

De plus, il est rappelé que chez les femmes ayant un trouble bipolaire :

- la fréquence de grossesse non désirée est plus importante que dans la population générale ;
- la grossesse est une période de vulnérabilité en termes de décompensation de la maladie bipolaire.

En prévision d'une grossesse, recommander l'arrêt de l'acide valproïque apparaît possible, sauf cas très exceptionnel (patientes ne répondant qu'à l'acide valproïque ; en cas d'inefficacité, d'intolérances ou de contre-indications aux alternatives thérapeutiques). Néanmoins, l'existence d'une niche de patientes uniquement répondeuses à l'acide valproïque apparaît possible, mais moins certaine que pour l'épilepsie généralisée.

5. Concernant les mesures de minimisation du risque

Si le RCP actuel de l'acide valproïque mentionne d'ores et déjà qu'il ne doit être utilisé qu'en dernière intention chez la femme enceinte et les femmes en âge de procréer « *ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sauf en cas de réelle nécessité (ex: en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses)* », le niveau de connaissance des prescripteurs est très certainement insuffisant. Ainsi, au vu du profil de risque de l'acide valproïque, il apparaît essentiel que des mesures supplémentaires de minimisation du risque soient prises, afin d'aboutir à un réel changement des pratiques.

Afin d'envisager au mieux les mesures de minimisation des risques à prendre, des questions supplémentaires vont être adressées aux laboratoires concernés. Au niveau européen, les mesures suivantes pourraient être proposées :

- un encadré dans le RCP et la notice mettant en exergue le fait que l'acide valproïque doit être utilisé en dernière intention pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer ;
- un renforcement du message sur la nécessité d'une visite pré-conceptionnelle (préconisée dans le RCP) ;
- une carte patiente (à assortir d'une information auprès des professionnels de santé) ;
- une large campagne de communication sur ces aspects afin d'améliorer la connaissance de tous les acteurs impliqués (professionnels de santé et patientes) et de faire changer les pratiques.

A la suite de la ré-évaluation au niveau européen, une discussion sera également entreprise au niveau national concernant les conditions de prescription et de délivrance.

5. TOUR DE TABLE

Jusqu'à lors, il était admis que le taux global de malformations majeures dans la population générale était de 3 %. Actuellement, d'après les données EUROCAT sur la période 2007-2011, ce taux est plutôt de l'ordre de 2 - 2,5 % (selon si les malformations chromosomiques sont exclues ou non). Ce taux variant en fonction de différents paramètres (selon les études, les types de malformations considérées, les pays, etc.), les membres du groupe de travail émettent un avis favorable à mentionner une fourchette de 2 - 3 % comme taux de malformations majeures dans la population générale.

Références bibliographiques

- Almgren M, *et al.* (2009). Population-based study of antiepileptic drug exposure in utero--influence on head circumference in newborns. *Seizure*, 18(10):672-675.
- Campbell E, *et al.* (2013). Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs *in utero*. *Epilepsia*, 54(1):165-171.
- Christensen J, *et al.* (2013). Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*, 309(16):1696-1703.
- Cohen MJ, *et al.* (2011). Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav*, 22(2):240-246.
- Cohen MJ, *et al.* (2013). Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav*, 29(2):308-315.
- Dean JCS, *et al.* (2002). Long-term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet.*, 39:251-259.
- Eriksson K, *et al.* (2005). Children exposed to valproate *in utero*--population based evaluation of risks and confounding factors for long-term neurocognitive development. *Epilepsy Res*, 65(3):189-200.
- Hernández-Díaz S, *et al.* (2000). Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.*, 343(22):1608-1614.
- Jentink J, *et al.* (2010). Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after *in utero* exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 19(8):803-807.
- Kjaer D, *et al.* (2008). Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *BJOG*, 115(1):98-103.
- Mawer G, *et al.* (2010). Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure*, 19(2):112-119.
- Mawhinney E, *et al.* (2012). Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important? *Seizure*, 21(3):215-218.
- Meador KJ, *et al.* (2006). *In utero* antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology*. 8;67(3):407-412.
- Meador KJ, *et al.* (2009). Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. *The New England Journal of Medicine*, 360(16):1597-1605.
- Meador KJ, *et al.* (2012). Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. *Neurology*, 78(16):1207-1214.
- Meador KJ, *et al.* (2013). Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurology*, 12(3):244-252.
- Meijer WM, *et al.* (2005). Folic acid sensitive birth defects in association with intrauterine exposure to folic acid antagonists. *Reprod Toxicol.*, 20(2):203-207.
- Morrow JI, *et al.* (2009). Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80(5):506-511.
- Pennell PB *et al.* (2012). Differential effects of antiepileptic drugs on neonatal outcomes. *Epilepsy Behav.*, 24(4):449-456.
- Tomson T, *et al.* (2011). Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.*, 10(7):609-617.
- Veiby G, *et al.* (2009). Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia*, 50(9):2130-2139.
- Veiby G, *et al.* (2013). Exposure to antiepileptic drugs *in utero* and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia*, 54(8):1462-1472.
- Veiby G, *et al.* (2014). Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol.*, 261(3):579-588.
- Vinten J, *et al.* (2005). Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication *in utero*. *Neurology*, 64(6):949-954.