

# Risque de troubles neuro-développementaux précoces (avant l'âge de 6 ans) associé à l'exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie en France

Etude de cohorte à partir des données du SNDS

Jun 2018

## **Risque de troubles neuro-développementaux précoces (avant l'âge de 6 ans) associé à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie en France**

Etude de cohorte à partir des données du SNDS

Juin 2018

Etude réalisée par:

- Le Pôle Epidémiologie des produits de santé de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)  
Sara MIRANDA, Mahmoud ZUREIK, Rosemary DRAY-SPIRA
- Le Département d'études en santé publique de la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM)  
Pierre-Olivier BLOTIERE, Joël COSTE, Alain WEILL

## **Remerciements**

Aux experts externes qui ont contribué à ce travail :

- Mr le Pr Yann Mikaeloff, Neuropédiatre, Hôpital de Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre)
- Mr le Dr Hugo Peyre, Pédiopsychiatre, Hôpital Robert Debré (Paris)
- Mr le Pr Franck Ramus, Directeur de Recherche CNRS sur le développement cognitif et cérébral de l'enfant, Professeur attaché à l'Ecole Normale Supérieure

## **Conflits d'intérêt**

Les experts sollicités n'ont pas déclaré de conflit d'intérêt.

Aucun membre de l'ANSM participant à l'étude n'a déclaré de conflit d'intérêt.

Aucun membre de la CNAM participant à l'étude n'a déclaré de conflit d'intérêt.

## TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>3</b>
<b>RESUME</b> .....	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>10</b>
Contexte général.....	10
Risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition à l'acide valproïque et aux autres antiépileptiques pendant la grossesse.....	11
Justification et périmètre de l'étude .....	12
<b>METHODES</b> .....	<b>13</b>
Schéma d'étude .....	13
Source des données .....	13
Population d'étude .....	14
Suivi dans l'étude.....	15
Mesure de l'exposition .....	15
Critères de jugement.....	16
Covariables .....	17
Analyses statistiques .....	18
Aspects éthiques et réglementaires.....	19
<b>RESULTATS</b> .....	<b>21</b>
1. Description de la population d'étude .....	21
1.1. Sélection de la population d'étude.....	21
1.2. Exposition à un médicament antiépileptique pendant la grossesse .....	22
1.3. Suivi dans l'étude .....	24
1.4. Indicateurs de troubles neuro-développementaux précoces.....	25
1.4.1. Diagnostics de troubles mentaux et du comportement .....	25
1.4.2. Recours aux soins .....	28
2. Exposition à l'acide valproïque et risque de troubles neuro-développementaux précoces .....	30
2.1. Caractéristiques des enfants exposés à l'acide valproïque pendant la grossesse .....	30
2.1.1. Caractéristiques sociodémographiques .....	30
2.1.2. Indicateurs de santé maternelle .....	31

2.1.3. Caractéristiques du nouveau-né.....	33
2.2. Risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition <i>in utero</i> à l'acide valproïque en monothérapie .....	34
2.2.1. En considérant l'exposition de manière globale .....	34
2.2.1.1. Comparaison aux enfants non exposés .....	34
a) Dans l'ensemble de la population d'étude .....	34
b) Parmi les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée .....	36
2.2.1.2. Comparaison aux enfants exposés à la lamotrigine .....	38
2.2.1.3. Comparaison aux enfants nés de mère ayant arrêté l'acide valproïque avant la grossesse.....	40
2.2.2. Selon la période d'exposition pendant la grossesse .....	42
2.2.3. Selon la dose d'exposition pendant la grossesse .....	45
3. Exposition à la lamotrigine ou à la carbamazépine et risque de troubles neuro-développementaux précoces.....	49
3.1. Caractéristiques des enfants exposés à la lamotrigine ou à la carbamazépine pendant la grossesse.....	49
3.1.1. Caractéristiques sociodémographiques .....	49
3.1.2. Indicateurs de santé maternelle .....	50
3.1.3. Caractéristiques du nouveau-né.....	52
3.2. Risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition <i>in utero</i> à la lamotrigine en monothérapie .....	53
3.2.1. Dans l'ensemble de la population d'étude .....	53
3.2.2. Parmi les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée.....	55
3.3. Risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition <i>in utero</i> à la carbamazépine en monothérapie .....	57
3.3.1. Dans l'ensemble de la population d'étude .....	57
3.3.2. Parmi les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée.....	59
4. Exposition aux autres traitements antiépileptiques et risque de troubles neuro-développementaux précoces.....	61
4.1. Caractéristiques des enfants exposés aux autres traitements antiépileptiques pendant la grossesse.....	61
4.1.1. Caractéristiques sociodémographiques .....	61
4.1.2. Indicateurs de santé maternelle .....	63
4.1.3. Caractéristiques du nouveau-né.....	65
4.2. Risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition <i>in utero</i> au clonazepam en monothérapie .....	67
4.3. Risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition <i>in utero</i> à la gabapentine en monothérapie .....	69

4.4. Risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition <i>in utero</i> au lévétiracétam en monothérapie .....	71
4.5. Risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition <i>in utero</i> à l'oxcarbazépine en monothérapie .....	73
4.6. Risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition <i>in utero</i> au phénobarbital en monothérapie .....	75
4.7. Risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition <i>in utero</i> à la prégabaline en monothérapie .....	77
4.8. Risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition <i>in utero</i> au topiramate en monothérapie .....	79
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>81</b>
Synthèse des principaux résultats .....	81
Mise en perspective avec les données de la littérature .....	83
Forces et limites de l'étude .....	85
<b>CONCLUSIONS .....</b>	<b>88</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>89</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>93</b>
Annexe I : Tableaux complémentaires .....	93
Annexe II : Analyse complémentaire restreinte aux enfants nés de mère ayant une épilepsie identifiée dans le SNDS.....	108

## RESUME

### Contexte

La connaissance des risques associés à l'exposition aux traitements antiépileptiques est d'une importance majeure pour guider la prise en charge des femmes épileptiques en âge de procréer. Les données disponibles suggèrent que l'exposition *in utero* à l'acide valproïque est associée à divers troubles neuro-développementaux chez l'enfant notamment un déficit cognitif, des problèmes d'attention et de mémoire, des troubles du langage, des troubles du comportement ou de sociabilité/communication. Ces troubles toucheraient 30 à 40% des enfants exposés. Il est établi que la fréquence des différents troubles neuro-développementaux augmente avec la dose d'acide valproïque administrée à la mère pendant la grossesse. En revanche, les études disponibles ne permettent pas d'établir si le risque diffère selon la période d'exposition au cours de la grossesse. Pour les autres traitements de l'épilepsie, le niveau des connaissances est hétérogène et généralement insuffisant pour permettre une conclusion définitive sur le risque de troubles neuro-développementaux.

### Objectifs

Cette étude, basée sur les données exhaustives du Système National des Données de Santé (SNDS, anciennement SNIIRAM), vise à estimer le risque de troubles neuro-développementaux parmi les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque indiqué dans l'épilepsie en France comparativement aux enfants non exposés. De plus, il s'agit d'apporter des éléments nouveaux par rapport aux données de la littérature sur la caractérisation du risque de troubles neuro-développementaux associé à l'acide valproïque selon la dose et la période d'exposition pendant la grossesse, ainsi que sur les risques de troubles neuro-développementaux associés aux autres traitements de l'épilepsie.

### Méthodes

Les enfants nés vivants entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2014, sans diagnostic de malformation cérébrale à la naissance et dont la mère était affiliée au Régime Général de l'Assurance Maladie ont été inclus et suivis jusqu'au 31 décembre 2016, soit au maximum jusqu'à l'âge de 5 ans. Les indicateurs de troubles neuro-développementaux précoces suivants ont été utilisés : diagnostics de troubles mentaux et du comportement effectués lors d'une hospitalisation ou pour une prise en charge d'affection de longue durée, en distinguant les « troubles envahissants du développement » (code CIM-10 : F84) incluant les troubles du spectre autistique, le « retard mental » (F70-F79), les « troubles du développement psychologique » (F80-F89) incluant les troubles des fonctions cognitives et de leurs acquisitions, et les

« comportements et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » (F90-F98) ; recours à un orthophoniste, un orthoptiste ou un psychiatre. Pour chaque indicateur utilisé, le risque de troubles neuro-développementaux précoces a été comparé entre les enfants exposés *in utero* à un traitement antiépileptique en monothérapie et les enfants non exposés en ajustant sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né. L'ensemble des analyses a été effectué au sein de l'ensemble de la population d'étude puis en restreignant la population aux enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée.

## Résultats

### Population d'étude

Parmi les 1 721 990 enfants inclus dans l'étude, 8 848 avaient été exposés à un traitement antiépileptique en monothérapie pendant la grossesse, dont 991 exposés à l'acide valproïque indiqué dans l'épilepsie et un nombre variant entre 84 et 2813 exposés à neuf autres traitements à propriétés antiépileptiques (lamotrigine : 2813, prégabaline : 1627, clonazepam : 1246, lévétiracétam : 621, topiramate : 477, carbamazépine : 468, gabapentine : 378, oxcarbazépine : 143, phénobarbital : 84). Les enfants ont été suivis jusqu'à l'âge de 3,6 ans en moyenne (5 ans au maximum).

### Risque de troubles neuro-développementaux précoces associé à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque

Les résultats mettent en évidence un risque marqué de troubles neuro-développementaux précoces en lien avec l'exposition à l'acide valproïque indiqué dans l'épilepsie pendant la grossesse. En effet, à un âge moyen de 3,6 ans, parmi les enfants exposés le risque d'avoir eu un diagnostic de « troubles mentaux et du comportement » lors d'une hospitalisation ou pour une reconnaissance d'affection de longue durée apparaît de l'ordre de 4 à 5 fois plus élevé que parmi les enfants dont la mère n'a pas reçu d'antiépileptique pendant la grossesse. Cette augmentation de risque concerne plus spécifiquement les catégories diagnostiques de « troubles envahissants du développement » (troubles du spectre autistique), de « retard mental » et de « troubles du développement psychologique » (troubles des fonctions cognitives et de leurs acquisitions). De plus, le risque de recours à un orthophoniste apparaît de l'ordre de 2 fois plus élevé. Ces augmentations de risque persistent en l'absence de maladie psychiatrique maternelle.

De plus, le risque de troubles neuro-développementaux précoces augmente avec la dose d'exposition à l'acide valproïque. Ainsi, le risque de diagnostic de troubles mentaux et du comportement apparaît jusqu'à 8 à 10 fois plus élevé parmi les enfants exposés aux doses les plus fortes comparés aux enfants non exposés, et le risque de recours à un orthophoniste jusqu'à plus de 3 fois plus élevé. En outre, parmi les enfants exposés aux doses les plus fortes le risque de recours à un orthoptiste apparaît presque 2 fois plus élevé que parmi les enfants non exposés.



Par ailleurs, les résultats suggèrent que le niveau de risque de troubles neuro-développementaux précoces diffère selon la période d'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse. En effet, alors que le risque est augmenté pour les enfants exposés au cours du deuxième et/ou du troisième trimestre de grossesse, il n'apparaît pas statistiquement différent de celui des enfants non exposés en cas d'exposition limitée au seul premier trimestre. Toutefois, une augmentation de risque associée à une exposition limitée au premier trimestre de grossesse ne peut être exclue.

#### Risque de troubles neuro-développementaux précoces associé à l'exposition *in utero* aux autres traitements antiépileptiques

Pour les autres médicaments de l'épilepsie, le risque de troubles neuro-développementaux précoces apparaît beaucoup moins marqué que pour l'acide valproïque, avec des différences en fonction des substances.

Le risque de diagnostic de troubles mentaux et du comportement parmi les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine (principale alternative à l'acide valproïque) est de l'ordre de 3 fois moins élevé comparé aux enfants exposés à l'acide valproïque. Comparé aux enfants non exposés, l'exposition à la lamotrigine apparaît cependant associée à un risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement augmenté de 1,6 fois, avec en particulier une augmentation du risque de « retard mental » et de « troubles du développement psychologique ». Fait important, ces associations ne persistent pas lorsque l'analyse est restreinte aux enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée, suggérant que l'augmentation du risque de troubles neuro-développementaux pourrait être expliquée non pas par l'exposition à la lamotrigine mais plutôt par un effet de la maladie psychiatrique maternelle et/ou des caractéristiques qui lui sont associées.

Les résultats font apparaître des associations avec le risque de troubles neuro-développementaux précoces pour certains autres médicaments antiépileptiques :

- L'exposition à la prégabaline apparaît associée à un risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement augmenté de 1,5 fois, avec en particulier une augmentation du risque de « retard mental » (mais de façon non statistiquement significative) et de recours à un orthoptiste. L'association avec le risque de retard mental se renforce et celle avec le recours à un orthoptiste persiste en l'absence de maladie psychiatrique maternelle ;
- L'exposition à la carbamazépine et l'exposition au phénobarbital apparaissent associées à un risque augmenté de diagnostic de certains troubles mentaux et du comportement (risque de « troubles du développement psychologique » pour la carbamazépine et risque de « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » pour la carbamazépine et le phénobarbital). Cependant, pour la carbamazépine ces associations ne persistent pas lorsque l'analyse est restreinte aux enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée, et pour le phénobarbital ce résultat ne repose que sur 1 seul cas parmi les enfants exposés ;

- L'exposition au lévétiracétam, à l'oxcarbazépine ou au topiramate apparaît associée à un risque augmenté de recours aux soins (en orthoptie pour le lévétiracétam et l'oxcarbazépine, en orthophonie pour le topiramate et en psychiatrie pour le lévétiracétam). Cependant, aucune association avec un risque augmenté de diagnostic de troubles mentaux et du comportement n'a été retrouvée pour ces médicaments, et pour l'oxcarbazépine et le topiramate ces associations ne persistent pas lorsque l'analyse est restreinte aux enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée.

En revanche, l'exposition *in utero* au clonazepam ou à la gabapentine n'apparaît pas associée au risque de troubles neuro-développementaux.

## Conclusions

Cette étude confirme un risque de troubles neuro-développementaux précoces (avant l'âge de 6 ans) - notamment de troubles envahissants du développement et de retard mental - augmenté de l'ordre de 4 à 5 fois en lien avec l'exposition à l'acide valproïque indiqué dans l'épilepsie pendant la grossesse, avec un effet dose marqué. De plus, elle fournit des informations nouvelles suggérant que la période d'exposition à risque de troubles neuro-développementaux précoces pourrait se situer plus particulièrement au cours du deuxième et/ou du troisième trimestre de la grossesse.

Le risque de troubles neuro-développementaux précoces associé aux autres antiépileptiques, notamment la lamotrigine, apparaît beaucoup moins marqué. Cependant, le risque de troubles neuro-développementaux après une exposition *in utero* à la prégabaline nécessite d'être surveillé et doit faire l'objet d'études complémentaires. Les résultats ne fournissent pas d'argument en faveur d'un effet sur le développement neurocognitif précoce de l'exposition *in utero* aux autres antiépileptiques, bien qu'une augmentation de risque ne puisse être exclue de façon certaine.

La poursuite du suivi des enfants exposés à l'acide valproïque et aux autres antiépileptiques à partir des données du SNDS, au moins jusqu'à ce qu'ils aient atteint la fin de l'école primaire, est importante afin de confirmer et d'affiner ces résultats, en complément d'une prise en charge adaptée des enfants atteints.

## INTRODUCTION

### Contexte général

L'acide valproïque est un traitement majeur de l'épilepsie commercialisé en France depuis 1967. Il a ensuite été proposé, sous forme de valproate de sodium et de valpromide, comme traitement de seconde intention des troubles bipolaires. Les effets tératogènes de l'acide valproïque sont connus depuis le début des années 1980, notamment les anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida). Plus récemment, un risque augmenté de retards du développement et de troubles du spectre de l'autisme a été mis en évidence parmi les enfants exposés à l'acide valproïque *in utero*.

Ces nouvelles connaissances sur les effets de l'exposition *in utero* à l'acide valproïque ont conduit l'Agence européenne du médicament (EMA) à réévaluer le rapport bénéfice-risque à deux reprises, en 2014 et 2018. Suite à ces évaluations, l'acide valproïque est interdit pendant la grossesse et ne doit plus être prescrit aux filles, adolescentes et femmes en âge de procréer (sauf circonstances exceptionnelles) (ANSM 2018).

Au niveau national, les conditions de prescription et de délivrance de l'acide valproïque dans cette population ont été renforcées dès 2015, imposant une primo-prescription annuelle par un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre) et conditionnant la délivrance en pharmacie à la présentation d'un formulaire d'accord de soins cosigné par le médecin prescripteur et la patiente. Ce renforcement s'est accompagné d'une information auprès des prescripteurs et des patientes et de l'apposition d'une mise en garde sur le conditionnement extérieur des spécialités à base d'acide valproïque.

En parallèle de ces actions réglementaires de réduction des risques, un programme d'études pharmaco-épidémiologiques a été initié en 2015 conjointement par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) afin d'évaluer, à partir des données du système national des données de santé (SNDS, anciennement SNIIRAM), la situation sanitaire vis-à-vis de cette problématique en France.

Un premier volet de ce programme, terminé et publié en 2016, a permis d'estimer la fréquence de l'exposition à l'acide valproïque et ses dérivés parmi les femmes enceintes et son évolution durant la période 2007 à 2014 (ANSM/CNAM 2016). Le deuxième volet avait pour but d'estimer le risque de malformations congénitales majeures (MCM) associé à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque ou ses dérivés. Dans cette étude, rendue publique en 2017 (ANSM/CNAM 2017), un profil de risque tératogène spécifique de l'acide valproïque a été retrouvé en accord avec les données de la littérature, avec la mise en évidence d'un risque majeur associé à l'exposition *in utero* pour de nombreuses malformations et un risque de malformation congénitale majeure globalement quadruplé par rapport à l'absence d'exposition ou à l'exposition à la lamotrigine. Pour les autres médicaments de l'épilepsie et des troubles bipolaires, le risque de malformation congénitale majeure apparaissait beaucoup moins marqué, cependant certaines associations observées appelaient à la prudence dans l'interprétation et à des recherches complémentaires.

L'objectif de cette troisième étude était d'estimer l'impact de l'exposition *in utero* à l'acide valproïque et aux autres antiépileptiques sur le risque de troubles neuro-développementaux.

### **Risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition à l'acide valproïque et aux autres antiépileptiques pendant la grossesse**

La connaissance des risques associés à l'exposition à chacun des traitements antiépileptiques est d'une importance majeure pour guider la prise en charge des femmes épileptiques en âge de procréer.

En l'état actuel des connaissances, l'utilisation des médicaments antiépileptiques (AE) pendant la grossesse représente un risque potentiel pour le développement neurologique du fœtus. Des mécanismes de neurotoxicité ont été élucidés chez l'animal, avec l'observation d'effets sur le cerveau en cours de développement après exposition à l'acide valproïque (VPA), mais également à la lamotrigine (Manent 2007, Manent 2008). Chez l'homme, bien que le nombre d'études dans ce domaine soit relativement important, la variété de méthodes et critères d'évaluation rend complexe la synthèse des connaissances. Notamment, les études portent sur une palette très large de critères évaluant le développement psychomoteur, la cognition (langage, performance intellectuelle, niveau de réussite scolaire) et le comportement des enfants (autisme et troubles de l'autisme, troubles de l'attention ou hyperexcitabilité, interaction sociale).

Les données disponibles suggèrent que l'exposition *in utero* à l'acide valproïque est associée à divers troubles neurocognitifs notamment un déficit cognitif (Adab 2001, Baker 2015, Lacey 2018, Elkjaer 2018), des problèmes d'attention et de mémoire (Meador 2013), des troubles du langage (Nadebaum 2011, Dean 2012, Veiby 2013), des troubles du comportement (Vinten 2009, Cohen 2011, Deshmuck 2016) ou de sociabilité/communication (Cohen 2011, Wood 2015). Au total, ces troubles toucheraient jusqu'à 30 à 40% des enfants exposés (Bromley 2013). Il est établi que la fréquence des différents troubles neuro-développementaux augmente avec la dose d'acide valproïque administrée à la mère pendant la grossesse (Bromley 2014, 2017). En revanche, les études disponibles ne permettent pas d'établir si le risque diffère selon la période d'exposition au cours de la grossesse.

Pour les autres molécules anti-épileptiques, le niveau des connaissances est hétérogène et généralement insuffisant pour permettre une conclusion définitive sur le risque de troubles neuro-développementaux (Bromley 2014, Bromley 2017, Veroniki 2017). En l'état actuel des connaissances, d'après une revue de l'ensemble des données disponibles réalisée par le Groupe de travail « Reproduction, Grossesse et Allaitement » de l'ANSM, les médicaments antiépileptiques autres que l'acide valproïque peuvent être distingués en 3 catégories vis-à-vis du niveau de connaissances sur le risque de troubles neuro-développementaux : 1) la lamotrigine, pour laquelle les données disponibles sont insuffisantes pour conclure définitivement mais qui ne suggèrent pas de signal sur le risque de retard mental ; 2) la carbamazépine, le phénobarbital/primidone, la phénytoïne/fosphénytoïne et le topiramate, pour lesquels l'existence d'un risque ne peut être exclue et doit donc être considérée ; 3) les autres médicaments

antiépileptiques, pour lesquels les données disponibles sont très limitées et ne permettent pas de préjuger du risque de troubles neuro-développementaux.

### **Justification et périmètre de l'étude**

Grâce aux données nationales exhaustives du Système National des Données de Santé (SNDS, anciennement SNIIRAM) le nombre d'enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque à l'échelle de la population française a été estimé, ainsi que les conséquences de cette exposition en termes de malformations congénitales majeures. En revanche, aucune étude sur le risque de troubles neuro-développementaux n'a été réalisée en France. La présente étude, basée sur les données exhaustives du SNDS, vise à estimer le risque de troubles neuro-développementaux précoces parmi les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque ou ses dérivés en France comparativement aux enfants non exposés. De plus, il s'agit d'apporter des éléments nouveaux par rapport aux données de la littérature sur la caractérisation du risque de troubles neuro-développementaux associé à l'acide valproïque selon la dose et la période d'exposition pendant la grossesse, ainsi que sur les risques de troubles neuro-développementaux associés aux autres traitements de l'épilepsie.

Contrairement au volet portant sur le risque malformatif de l'exposition *in utero* à l'acide valproïque, ce troisième volet est volontairement restreint au contexte de l'épilepsie, n'incluant donc pas l'étude de l'exposition au valproate spécifiquement utilisé dans les troubles bipolaires, ni de celle aux autres molécules indiquées spécifiquement dans le traitement de cette pathologie. Cette restriction du champ de l'étude se justifie par le fait que les pathologies psychiatriques de la mère justifiant ces traitements constituent en elles-mêmes un facteur de risque majeur de troubles neuro-développementaux chez l'enfant, et donc qu'il est impératif de pouvoir en tenir compte correctement dans toute analyse de ce risque de troubles neuro-développementaux chez l'enfant. Or, malheureusement, les données du SNDS ne fournissent pas les informations nécessaires pour caractériser correctement la pathologie psychiatrique maternelle (tant en termes de diagnostic précis que de sévérité de la maladie).

## METHODES

### **Schéma d'étude**

Etude de cohorte de type « exposé/non exposé » réalisée à partir des données du système national des données de santé (SNDS), en particulier les données de consommation interrégimes (DCIR) chaînées aux données d'hospitalisations du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

### **Source des données**

L'étude est basée sur les données du système national des données de santé (SNDS, anciennement SNIIRAM).

Le SNDS contient les données individualisées et anonymes sur l'ensemble des remboursements des dépenses de santé de plus de 99% des résidents du territoire français.

Ainsi, les données de soins de ville et des établissements de santé privés (appelées données de consommation interrégimes, DCIR) et les données des séjours hospitaliers du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) sont restituées et chaînées dans le SNDS. Ces informations enregistrées sont à la fois administratives et médicales.

Les données administratives sont principalement :

- Les données sociodémographiques : l'âge, le sexe, la notion de la couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C), le département et la commune de résidence permettant de calculer l'indice de défavorisation sociale ainsi que la date de décès,
- Les données renseignant sur l'organisme d'affiliation du bénéficiaire,
- Les consultations des médecins généralistes ou spécialistes du secteur libéral,
- Les actes médicaux (utilisation du code classification commune des actes médicaux (CCAM)) effectués en mode libéral,
- La délivrance de médicaments (à partir du code club inter-pharmaceutique (CIP) et de la classification internationale anatomique, thérapeutique et chimique (ATC)).

Les informations médicales de DCIR concernent les pathologies chroniques donnant lieu à une affection de longue durée (ALD), dont le motif d'exonération est codé en utilisant la classification internationale de maladies version 10 (CIM-10, 3 caractères).

Depuis 2006, les données d'hospitalisation du PMSI champ médecine-chirurgie-obstétrique (MCO) collectées par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) sont chaînées et intégrées en routine à celles du SNDS. Le PMSI-MCO renseigne sur les séjours hospitaliers (établissements privés ou publics) et contient notamment :

- Le motif d'hospitalisation. Il est renseigné par le diagnostic principal (DP) ou le diagnostic relié (DR) du séjour, qui sont codés à partir de la CIM-10 ;
- Les actes médicaux (codés en CCAM) réalisés au cours du séjour ;
- Les comorbidités ayant conduit à des soins au cours du séjour (diagnostics associés significatifs, DAS) ou autres DP issus des résumés d'unités médicales (si plus de une au cours du séjour).

Afin d'étudier les risques chez l'enfant d'une exposition médicamenteuse *in utero*, il est nécessaire que les données de consommation de la mère pendant la grossesse soient chaînées aux informations concernant son enfant. Jusqu'en 2010 les données contenues dans le PMSI ne permettaient pas de relier les informations des séjours d'une mère à celles de son enfant. Les deux personnes (l'enfant et la mère) possédaient chacune un identifiant irréversiblement anonyme sans chaînage possible de l'information. Dans le PMSI, le chaînage des données d'une mère et de son enfant est disponible depuis 2011 pour les accouchements ayant eu lieu dans un établissement public et depuis 2012 pour l'ensemble des accouchements. Le taux de chaînage mère-enfant pour l'ensemble des accouchements (établissements publics et privés) a augmenté de 58% en 2011 à 94% en 2014.

### **Population d'étude**

Les enfants nés vivants entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2014 et répondant aux critères d'inclusion suivants ont été inclus dans la cohorte :

- Mère affiliée au régime général de l'Assurance Maladie (hors Section Locales Mutualistes), ayant un identifiant unique non fictif et au moins un remboursement pour une dépense de santé au cours de la deuxième année précédant le début de la grossesse,
- Chaînage mère-enfant disponible,
- Dans le cas où la mère a eu plusieurs accouchements au cours de la période d'étude, premier enfant unique né vivant sur la période,
- Naissance non gémellaire
- Absence de diagnostic de malformation cérébrale dans le séjour de naissance (Q00 à Q04 et Q05.0 à Q05.4),
- Absence de données manquantes pour le sexe, l'âge gestationnel et le poids de naissance.

## **Suivi dans l'étude**

Pour étudier les troubles neuro-développementaux les enfants ont été suivis à partir de la naissance jusqu'au 31/12/2016 (date de fin d'étude) ou jusqu'à la première des conditions suivantes, si elle survenait avant la fin d'étude :

- survenue de l'événement d'intérêt ;
- perte de vue, définie comme une période de plus de 12 mois sans remboursement au régime général. Dans ce cas, l'individu a été censuré 12 mois après le dernier remboursement ;
- décès de l'enfant.

## **Mesure de l'exposition**

Les traitements à base d'acide valproïque considérés dans l'étude sont uniquement les spécialités indiquées dans l'épilepsie : Dépakine® (valproate de sodium), Depakine Chrono® (valproate de sodium + acide valproïque), Micropakine® (valproate de sodium + acide valproïque) et tous les génériques à base de valproate de sodium.

Les autres traitements antiépileptiques considérés sont :

- D'une part la lamotrigine (LTG) et la carbamazépine (CBZ), qui ont une indication à la fois dans le traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires
- D'autre part, sept autres traitements indiqués dans l'épilepsie : le clonazepam, la gabapentine, le lévétiracétam, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la prégabaline et le topiramate.

Il convient de noter que certains de ces autres traitements antiépileptiques ont d'autres indications que l'épilepsie, à savoir :

- indications psychiatriques : prégabaline
- douleurs neuropathiques : prégabaline, gabapentine
- traitement de la névralgie du trijumeau et/ou du glossopharyngien : carbamazépine
- migraine : topiramate.

Les nouveaux traitements antiépileptiques (lacosamide, zonisamide, eslicarbazépine, vigabatrin) n'ont été que peu ou pas utilisés pendant la grossesse au cours de la période d'étude et ils n'ont donc pas pu être considérés dans ce travail.

L'utilisation d'un traitement antiépileptique pendant la grossesse a été définie par l'existence d'au moins une délivrance maternelle d'un médicament indiqué dans l'épilepsie entre le début du mois précédant le début de la grossesse et la fin de celle-ci. Les traitements en monothérapie (définis par l'utilisation d'un



unique médicament indiqué dans l'épilepsie pendant toute la grossesse) ont été distingués des traitements en polythérapie (délivrance d'au moins deux médicaments indiqués dans l'épilepsie pendant la grossesse). Pour chaque médicament considéré dans l'étude, les enfants pris en compte comme exposés dans les analyses étaient ceux dont la mère avait utilisé ce traitement en monothérapie pendant la grossesse. Les enfants dont la mère avait utilisé plusieurs médicaments antiépileptiques pendant la grossesse n'ont pas été pris en compte dans les analyses du fait de la très grande difficulté de mesurer l'association respective de chacun des différents médicaments constituant la polythérapie avec le risque de troubles neuro-développementaux.

La période d'exposition au traitement antiépileptique pendant la grossesse a été catégorisée de la façon suivante : exposition exclusivement au cours du 1<sup>er</sup> trimestre ; exposition au cours du 1<sup>er</sup> trimestre et au cours du 2<sup>ème</sup> ou du 3<sup>ème</sup> trimestre ; exposition exclusivement au cours du 2<sup>ème</sup> ou du 3<sup>ème</sup> trimestre. La dose moyenne journalière et la dose cumulée de chaque médicament antiépileptique pendant la grossesse ont été estimées en se basant sur la quantité totale de principe actif délivrée et le nombre de jours couverts pendant toute la durée de la grossesse, et catégorisées selon les tertiles de leurs distributions.

### **Critères de jugement**

Les indicateurs précoces de troubles neuro-développementaux potentiels des enfants ont été construits à partir des informations disponibles dans la table des prestations de DCIR et dans le PMSI.

Ces indicateurs ont été définis à partir des informations suivantes :

- Diagnostic (et âge au 1<sup>er</sup> diagnostic) de troubles mentaux et du comportement, identifié par l'existence d'une ALD et/ou d'une hospitalisation dans un établissement de soins MCO et/ou psychiatrique avec un code CIM-10 de diagnostic (DP, DR ou DAS) de F70 à F98, en distinguant les catégories diagnostiques suivantes :
  - . « Troubles envahissants du développement » (F84), incluant les troubles du spectre autistique
  - . « Retard mental » (F70-F79)
  - . « Troubles du développement psychologique » (F80-F89), incluant les troubles des fonctions cognitives et de leurs acquisitions
  - . « Troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » (F90-F98).
- Recours aux soins (et âge au 1<sup>er</sup> recours) en ville ou en externe dans un hôpital public, identifié par le remboursement d'au moins :
  - . une séance d'orthophonie

- . une consultation avec un orthoptiste
- . une consultation avec un psychiatre ou pédopsychiatre

## Covariables

Les covariables suivantes ont été caractérisées dans l'année précédant la grossesse (sauf mention contraire).

- Caractéristiques sociodémographiques

- Age de la mère à l'accouchement (moins de 25 ans, 25-29 ans, 30-34 ans, 35 ou plus)
- Affiliation à la CMU-C de la mère
- Pour les femmes percevant des indemnités journalières pendant le congé maternité, salaire mensuel moyen sur les 3 mois précédant le congé maternité calculé selon la formule suivante :  $IJ / (0,79 * 0,933) * (91,25/3)$ , avec :
  - IJ = montant des indemnités journalières
  - 0,79 = taux forfaitaire représentatif des cotisations salariales
  - 0,933 = taux des prélèvements sociaux
  - 91.25/3 = nombre de jours moyen par période de 3 mois

Les IJ sont calculées dans la limite du plafond mensuel de la Sécurité sociale de l'année en cours (soit 3 218 € en 2016). Les femmes dont le salaire est supérieur au plafond mensuel de la Sécurité sociale ont été comptabilisées dans la catégorie de salaire mensuel  $\geq 3000$  euros.

- Année de fin de grossesse
- Indicateurs de santé maternelle
    - Supplémentation en acide folique identifiée par la délivrance d'acide folique au cours du mois précédant la grossesse ou pendant le premier trimestre de la grossesse
    - Indicateur de consommation d'alcool dans l'année précédant la grossesse ou pendant la grossesse (chez la mère :  $\geq 1$  hospitalisation avec code CIM-10 de pathologie liée à l'alcool, et/ou ALD pour Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool (F10) ou Maladie alcoolique du foie (K70), et/ou  $\geq 1$  délivrance d'un médicament indiqué dans le traitement de la dépendance à l'alcool ; chez le nouveau-né : code CIM-10 Fœtus et nouveau-né affecté par l'alcoolisme de la mère (P04.3) ou Syndrome d'alcoolisme fœtal (Q86.0) dans le séjour de naissance)
    - Indicateur de consommation de tabac dans l'année précédant la grossesse ou pendant la grossesse (chez la mère :  $\geq 1$  prestation liée aux traitements nicotiques et/ou  $\geq 1$  délivrance

d'un médicament indiqué dans le traitement de la dépendance au tabac ou d'un traitement bronchodilatateur ayant une indication unique dans le traitement des BPCO et/ou hospitalisation ou ALD avec code CIM-10 de pathologie liée au tabac ; chez le nouveau-né : : code CIM-10 Fœtus et nouveau-né affecté par le tabagisme de la mère (P04.2) dans le séjour de naissance)

- Antécédents de pathologies psychiatriques autres que problèmes d'usage du tabac ou de l'alcool (ALD ou hospitalisation avec code CIM-10 en F sauf F10 et F17)
- Délivrance de médicaments psychotropes dans l'année précédant / pendant la grossesse
  - Antidépresseurs, notamment inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
  - Antipsychotiques
  - Anxiolytiques
  - Hypnotiques
  - Indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique : nombre total de classes ATC (5<sup>ème</sup> et dernier niveau correspondant à la substance chimique) de médicaments psychotropes délivrés au cours de l'année précédant la grossesse (0, 1, 2, 3, 4, 5 classes ou plus)
  
- Caractéristiques du nouveau-né
  - Age gestationnel (moins de 27 SA, 27-31 SA, 32-34 SA, 35-36 SA, 37 SA ou plus)
  - Sexe
  - Poids de naissance (moins de 2500 g, 2500 - 2999 g, 3000 - 3499 g, 3500 g ou plus)
  - Poids pour l'âge gestationnel (catégorisé comme « petit » si, pour chaque âge gestationnel, il est inférieur au premier décile)
  - Pathologies néonatales (Maladies cérébrovasculaires / Hypoxie intra-utérine / Asphyxie obstétricale / Hémorragie intracrânienne) identifiées par les codes CIM-10 suivants en diagnostic principal, relié ou associé : I60, I61, I62, I63, I64, I65, I66, I67, I68, I69, P20, P21, P52.

### **Analyses statistiques**

En analyse principale, pour chaque indicateur précoce de troubles neuro-développementaux, le taux d'incidence a été estimé selon le groupe d'exposition et le risque a été comparé entre les enfants exposés *in utero* à chaque médicament antiépileptique considéré en monothérapie et les enfants non exposés. Pour l'acide valproïque et les traitements antiépileptiques non indiqués dans les troubles bipolaires, le groupe de comparaison était constitué par les enfants non exposés à un médicament de l'épilepsie pendant la

grossesse. Pour la lamotrigine et la carbamazépine, le groupe de comparaison était constitué par les enfants exposés ni à un médicament de l'épilepsie ni à un médicament des troubles bipolaires pendant la grossesse. L'ensemble de ces comparaisons a été effectué :

- globalement au sein de l'ensemble de la population d'étude
- en restreignant la population aux enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée, c'est-à-dire sans antécédent de pathologies psychiatriques diagnostiquées et sans délivrance de médicaments psychotropes dans l'année précédant la grossesse.

En analyse complémentaire, pour l'acide valproïque, le risque de chaque indicateur précoce de troubles neuro-développementaux a été comparé :

- entre les enfants exposés à l'acide valproïque en monothérapie et les enfants exposés à la lamotrigine en monothérapie (c'est-à-dire sans autre médicament indiqué dans l'épilepsie associé)
- entre les enfants exposés à l'acide valproïque en monothérapie et les enfants non exposés dont la mère avait arrêté l'acide valproïque et tout autre antiépileptique dans l'année précédant la grossesse
- entre les enfants exposés à l'acide valproïque en monothérapie catégorisés selon la dose de VPA pendant la grossesse et les enfants non exposés
- entre les enfants exposés à l'acide valproïque en monothérapie catégorisés selon le trimestre d'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse et les enfants non exposés

Les comparaisons ont été réalisées par des modèles de Cox ajustés sur les caractéristiques suivantes :

- caractéristiques sociodémographiques de la mère : âge, affiliation à la CMU-C
- indicateurs de santé maternelle : supplémentation en acide folique, indicateur de consommation d'alcool, indicateur de consommation de tabac, antécédents de pathologies psychiatriques autres que problèmes d'usage du tabac ou de l'alcool, indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique, médicaments psychotropes dans l'année précédant la grossesse, inhibiteur sélectif de la sérotonine pendant la grossesse
- caractéristiques du nouveau-né : sexe, âge gestationnel, poids de naissance.

### **Aspects éthiques et réglementaires**

Le SNDS est une base de données anonymes, dans laquelle figurent toutes les informations issues du remboursement de l'assurance maladie obligatoire, en particulier les informations résultant du traitement

des feuilles de soins électroniques ou papier, et celles provenant, via le PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information), des établissements de santé.

Le SNIIRAM a été créé le 23 décembre 1998 par la loi de financement de la sécurité sociale, et a reçu l'avis favorable de la CNIL pour sa mise en œuvre le 18 octobre 2001. Sa création a été officialisée le 11 avril 2002, par arrêté ministériel.

Un historique de plus de trois années de données est nécessaire pour cette étude qui bénéficie des accords cadre CNIL spécifiques :

- Décision CNIL DE-2011-078 du 5 septembre 2011 autorisant la CNAM à mettre en œuvre un traitement de données de santé à caractère personnel ayant pour finalité la réalisation d'études de cohortes rétrospectives visant à décrire d'éventuels liens statistiques entre la consommation d'une spécialité pharmaceutiques et la survenue d'une pathologie ou d'un décès.
- Décision CNIL DE-2014-116 du 8 octobre 2014 autorisant l'ANSM à mettre en œuvre un traitement de données de santé à caractère personnel ayant pour finalité la réalisation d'études de surveillance de sécurité sanitaire des produits de santé.

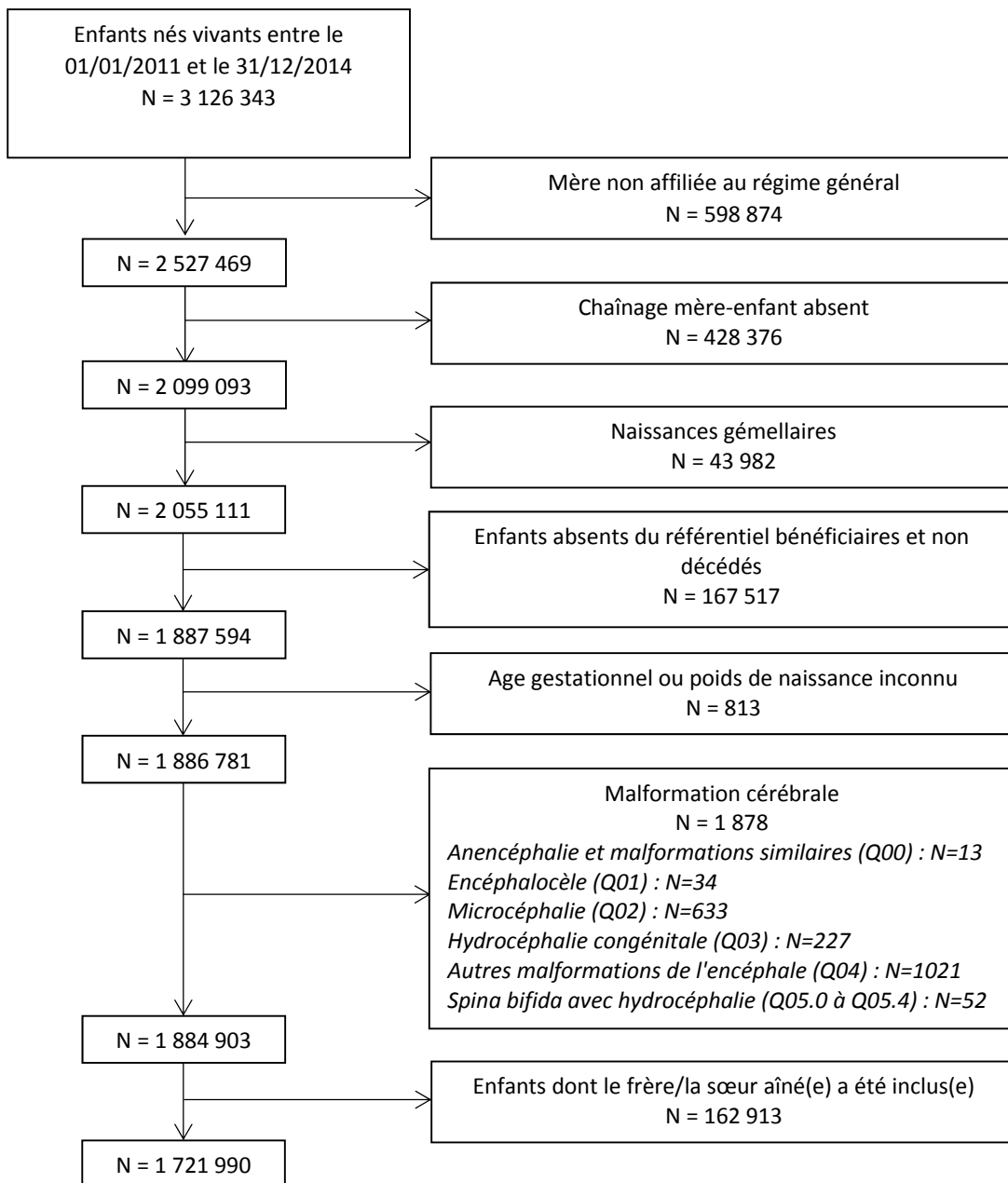
## RESULTATS

### 1. Description de la population d'étude

#### 1.1. Sélection de la population d'étude

La population d'étude était constituée de 1 721 990 enfants nés vivants entre le 01/01/2011 et le 31/12/2014.

La figure ci-dessous présente les différentes étapes de la sélection de la population d'étude.



## 1.2. Exposition à un médicament antiépileptique pendant la grossesse

Parmi l'ensemble des enfants inclus, 1 710 441 n'avaient pas été exposés à un traitement antiépileptique pendant la grossesse (Tableau 1).

Parmi les mères qui avait utilisé un traitement antiépileptique pendant la grossesse, 1491 avaient utilisé de l'acide valproïque, 3862 de la lamotrigine, 791 de la carbamazépine, 1777 de la prégabaline, 1559 du clonazepam, 1210 du lévétiracétam, 697 du topiramate, 467 de la gabapentine, 250 de l'oxcarbazépine, et 154 du phénobarbital. Le traitement antiépileptique était majoritairement utilisé en monothérapie pendant la grossesse quel que soit le médicament (66,5% pour l'acide valproïque et dans des proportions variant de 51,3% à 91,6% pour les autres médicaments).

Au total, 8848 enfants dont la mère avait reçu un traitement antiépileptique en monothérapie pendant la grossesse ont été pris en compte comme exposés dans les analyses, parmi lesquels :

- 991 avaient été exposés à l'acide valproïque
- 2813 avaient été exposés à la lamotrigine
- 1627 avaient été exposés à la prégabaline
- 1246 avaient été exposés au clonazepam
- 621 avaient été exposés au lévétiracétam
- 477 avaient été exposés au topiramate
- 468 avaient été exposés à la carbamazépine
- 378 avaient été exposés à la gabapentine
- 143 avaient été exposés à l'oxcarbazépine
- 84 avaient été exposés au phénobarbital

**Tableau 1. Exposition aux traitements antiépileptiques pendant la grossesse**

	Monothérapie	Polythérapie	Total
<b>Enfants non exposés à un traitement antiépileptique</b>	-	-	1 710 441
<b>Enfants exposés à l'acide valproïque</b>			
ACIDE VALPROÏQUE	991	500	1 491
<b>Enfants exposés à un traitement indiqué dans l'épilepsie et les troubles bipolaires</b>			
LAMOTRIGINE	2 813	1 049	3 862
CARBAMAZEPINE	468	323	791
<b>Enfants exposés à un autre antiépileptique</b>			
CLONAZEPAM	1 246	313	1 559
GABAPENTINE	378	89	467
LEVETIRACETAM	621	589	1 210
OXCARBAZEPINE	143	107	250
PHENOBARBITAL	84	70	154
PREGABALINE	1 627	150	1 777
TOPIRAMATE	477	220	697

Le tableau 2 présente les caractéristiques de l'exposition au traitement antiépileptique parmi les enfants exposés pendant la grossesse selon le médicament.

Concernant la période d'exposition, la majorité (60,6%) des enfants exposés à l'acide valproïque pendant la grossesse l'avaient été de façon prolongée, c'est-à-dire durant le 1<sup>er</sup> trimestre ainsi qu'au moins le 2<sup>ème</sup> ou le 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse. De la même façon, les enfants exposés à la lamotrigine, à la carbamazépine, au lévétiracétam, à l'oxcarbazépine et au phénobarbital au cours de la grossesse l'avaient majoritairement été de façon prolongée. En revanche, parmi les enfants exposés au clonazepam, à la gabapentine, à la prégabaline et au topiramate l'exposition avait le plus souvent été limitée à la période du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse.

Au cours de la période d'exposition, l'acide valproïque avait été utilisé par les mères des enfants exposés à une posologie moyenne de 987,3 mg/jour, et la dose cumulée pendant la grossesse atteignait 117,6 g en moyenne.

**Tableau 2. Caractéristiques de l'exposition au traitement antiépileptique en monothérapie pendant la grossesse parmi les enfants exposés selon le médicament**

	Période d'exposition			Dose moyenne journalière (mg)	Dose cumulée (g)
	1 <sup>er</sup> trimestre exclusivement	1 <sup>er</sup> trimestre et 2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> trimestre	2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> trimestre exclusivement	Moyenne	Moyenne
<b>Grossesses exposées à l'acide valproïque</b>					
ACIDE VALPROÏQUE	232 (23,4%)	601 (60,6%)	158 (15,9%)	987,3	117,6
<b>Grossesses exposées à un traitement indiqué dans l'épilepsie et les troubles bipolaires</b>					
LAMOTRIGINE	215 (7,6%)	2 334 (83,0%)	264 (9,4%)	205,0	41,0
CARBAMAZEPINE	149 (31,8%)	280 (59,8%)	39 (8,3%)	631,2	93,8
<b>Grossesses exposées à un autre antiépileptique</b>					
CLONAZEPAM	800 (64,2%)	233 (18,7%)	213 (17,1%)	2,1	0,1
GABAPENTINE	230 (60,8%)	95 (25,1%)	53 (14,0%)	1164,6	89,4
LEVETIRACETAM	59 (9,5%)	470 (75,7%)	92 (14,8%)	1461,1	243,4
OXCARBAZEPINE	36 (25,2%)	93 (65,0%)	14 (9,8%)	1201,1	162,1
PHENOBARBITAL	19 (22,6%)	51 (60,7%)	14 (16,7%)	111,4	14,2
PREGABALINE	1 381 (84,9%)	151 (9,3%)	95 (5,8%)	201,7	8,8
TOPIRAMATE	361 (75,7%)	92 (19,3%)	24 (5,0%)	96,9	7,9



### 1.3. Suivi dans l'étude

Les enfants inclus ont été suivis jusqu'à l'âge de 3,6 ans en moyenne (5 ans au maximum) (Tableau 3). Cette durée de suivi moyenne après la naissance atteignait 3,8 ans pour les enfants exposés à l'acide valproïque, et elle s'étendait de 3,4 ans pour les enfants exposés à la gabapentine à 4,4 ans pour ceux exposés au clonazepam.

**Tableau 3. Suivi des enfants dans l'étude selon l'exposition aux traitements antiépileptiques en monothérapie**

	Durée de suivi (ans)	Décès	Perte de vue
	Moyenne	N (%)	N (%)
<b>Enfants non exposés à un traitement antiépileptique</b>	3,6	4 695 (0,3%)	273 489 (16,0%)
<b>Enfants exposés à l'acide valproïque</b>			
ACIDE VALPROÏQUE	3,8	8 (0,8%)	148 (14,9%)
<b>Enfants exposés à un traitement indiqué dans l'épilepsie et les troubles bipolaires</b>			
LAMOTRIGINE	3,6	9 (0,3%)	366 (13,0%)
CARBAMAZEPINE	3,7	1 (0,2%)	73 (15,6%)
<b>Enfants exposés à un autre antiépileptique</b>			
CLONAZEPAM	4,4	2 (0,2%)	201 (16,1%)
GABAPENTINE	3,4	1 (0,3%)	55 (14,6%)
LEVETIRACETAM	3,5	3 (0,5%)	75 (12,1%)
OXCARBAZEPINE	3,7	1 (0,7%)	17 (11,9%)
PHENOBARBITAL	3,9	0	7 (8,3%)
PREGABALINE	3,4	4 (0,2%)	194 (11,9%)
TOPIRAMATE	3,6	1 (0,2%)	65 (13,6%)

#### 1.4. Indicateurs de troubles neuro-développementaux précoces

##### 1.4.1. Diagnostics de troubles mentaux et du comportement

La fréquence des diagnostics de troubles mentaux et du comportement, pris dans leur ensemble (codes CIM-10 F70 à F98) et séparément par catégorie de diagnostic, est présentée dans le tableau 4 selon le groupe d'exposition.

Parmi les enfants non exposés à un antiépileptique, 15 270 ont eu au moins un diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi. Il s'agissait le plus souvent d'un diagnostic de la catégorie « troubles du développement psychologique » (10 010 cas), parmi lesquels 4280 cas de « troubles envahissants du développement » ; et dans une moindre mesure d'un diagnostic des catégories « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » (4398 cas) ou « retard mental » (3398 cas). La majorité des diagnostics (62,5%) étaient issus du PMSI exclusivement. L'âge moyen au diagnostic était de 2,4 ans, moins élevé quand le diagnostic provenait d'une hospitalisation (2,0 ans) que d'une ALD (3,0 ans).

Parmi les enfants exposés à l'acide valproïque, 50 ont eu au moins un diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi. Il s'agissait le plus souvent d'un diagnostic de la catégorie « troubles du développement psychologique » (41 cas) ; 17 enfants avaient eu un diagnostic de « troubles envahissants du développement », 15 un diagnostic de « retard mental » et 7 un diagnostic de « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence ». La majorité des diagnostics (62,0%) provenait d'une hospitalisation, et l'âge moyen au diagnostic était de 2,5 ans.

Parmi les enfants exposés aux autres traitements d'intérêt, le nombre de ceux avec au moins un diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi variait de 2 à 47 selon les médicaments. Il s'agissait le plus souvent d'un diagnostic de la catégorie « troubles du développement psychologique ». Généralement, le diagnostic provenait majoritairement d'une hospitalisation et l'âge moyen au diagnostic se situait entre 1,1 et 3,7 ans.

**Tableau 4. Diagnostics de troubles mentaux et du comportement : Nombre de cas, source d'identification et âge moyen au diagnostic**

Diagnostic	ALD exclusivement		PMSI exclusivement		ALD et PMSI		Total		
	Nb de cas (%)	Age moyen (ans)	Nb de cas (%)	Age moyen (ans)	Nb de cas (%)	Age moyen (ans)	Nb de cas (%)	Age moyen (ans)	
<b>Enfants non exposés à un antiépileptique</b>	Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	5727 (37,5)	3,0	9537 (62,5)	2,0	6 (0,0)	2,9	15270 (100,0)	2,4
	Troubles envahissants du développement (F84)	2834 (66,2)	3,3	1444 (33,7)	3,2	2 (0,0)	3,5	4280 (100,0)	3,3
	Retard mental (F70-F79)	1342 (39,5)	2,3	2055 (60,5)	2,3	1 (0,0)	1,5	3398 (100,0)	2,3
	Troubles du développement psychologique (F80-F89)	4464 (44,6)	3,2	5543 (55,4)	2,4	3 (0,0)	3,2	10010 (100,0)	2,8
	Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	551 (12,5)	3,3	3847 (87,5)	1,7	0 (0,0)		4398 (100,0)	1,9
<b>Enfants exposés à l'acide valproïque</b>									
ACIDE VALPROIQUE	Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	19 (38,0)	3,0	31 (62,0)	2,2	0 (0,0)		50 (100,0)	2,5
	Troubles envahissants du développement (F84)	14 (82,4)	3,2	3 (17,6)	2,8	0 (0,0)		17 (100,0)	3,2
	Retard mental (F70-F79)	5 (33,3)	3,0	10 (66,7)	2,6	0 (0,0)		15 (100,0)	2,7
	Troubles du développement psychologique (F80-F89)	17 (41,5)	2,9	24 (58,5)	2,6	0 (0,0)		41 (100,0)	2,7
	Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	0 (0,0)		7 (100,0)	1,6	0 (0,0)		7 (100,0)	1,6
<b>Enfants exposés à un traitement indiqué dans l'épilepsie et les troubles bipolaires</b>									
LAMOTRIGINE	Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	18 (38,3)	2,7	29 (61,7)	1,8	0 (0,0)		47 (100,0)	2,2
	Troubles envahissants du développement (F84)	9 (90,0)	3,1	1 (10,0)	2,5	0 (0,0)		10 (100,0)	3,1
	Retard mental (F70-F79)	6 (40,0)	2,1	9 (60,0)	1,9	0 (0,0)		15 (100,0)	2,0
	Troubles du développement psychologique (F80-F89)	14 (51,9)	2,9	13 (48,1)	2,1	0 (0,0)		27 (100,0)	2,5
	Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	1 (10,0)	2,1	9 (90,0)	1,4	0 (0,0)		10 (100,0)	1,5
CARBAMAZEPINE	Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	5 (45,5)	2,7	6 (54,5)	1,4	0 (0,0)		11 (100,0)	2,0
	Troubles envahissants du développement (F84)	2 (66,7)	2,2	1 (33,3)	4,0	0 (0,0)		3 (100,0)	2,8
	Retard mental (F70-F79)	0 (0,0)		2 (100,0)	1,6	0 (0,0)		2 (100,0)	1,6
	Troubles du développement psychologique (F80-F89)	4 (50,0)	2,5	4 (50,0)	2,3	0 (0,0)		8 (100,0)	2,4
	Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	3 (50,0)	2,7	3 (50,0)	1,3	0 (0,0)		6 (100,0)	2,0
<b>Enfants exposés à un autre antiépileptique</b>									
CLONAZEPAM	Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	11 (39,3)	3,1	17 (60,7)	2,2	0 (0,0)		28 (100,0)	2,5
	Troubles envahissants du développement (F84)	4 (50,0)	3,5	4 (50,0)	4,7	0 (0,0)		8 (100,0)	4,1
	Retard mental (F70-F79)	2 (66,7)	2,5	1 (33,3)	1,1	0 (0,0)		3 (100,0)	2,1
	Troubles du développement psychologique (F80-F89)	10 (55,6)	3,1	8 (44,4)	3,6	0 (0,0)		18 (100,0)	3,3
	Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	1 (8,3)	5,1	11 (91,7)	1,5	0 (0,0)		12 (100,0)	1,8

GABAPENTINE	Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	3 (75,0)	2,2	1 (25,0)	3,4	0 (0,0)	4 (100,0)	2,5
	Troubles envahissants du développement (F84)	1 (33,3)	0,2	2 (66,7)	3,0	0 (0,0)	3 (100,0)	2,1
	Retard mental (F70-F79)						0	
	Troubles du développement psychologique (F80-F89)	3 (75,0)	2,2	1 (25,0)	3,4	0 (0,0)	4 (100,0)	2,5
	Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)						0	
LEVETIRACETAM	Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	5 (62,5)	3,9	3 (37,5)	0,5	0 (0,0)	8 (100,0)	2,6
	Troubles envahissants du développement (F84)	4 (100,0)	4,2	0 (0,0)		0 (0,0)	4 (100,0)	4,2
	Retard mental (F70-F79)	0 (0,0)		1 (100,0)	3,4	0 (0,0)	1 (100,0)	3,4
	Troubles du développement psychologique (F80-F89)	5 (100,0)	3,9	0 (0,0)		0 (0,0)	5 (100,0)	3,9
	Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	0 (0,0)		3 (100,0)	0,5	0 (0,0)	3 (100,0)	0,5
OXCARBAZEPINE	Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	1 (33,3)	2,0	2 (66,7)	0,6	0 (0,0)	3 (100,0)	1,1
	Troubles envahissants du développement (F84)	1 (100,0)	2,0	0 (0,0)		0 (0,0)	1 (100,0)	2,0
	Retard mental (F70-F79)						0	
	Troubles du développement psychologique (F80-F89)	1 (100,0)	2,0	0 (0,0)		0 (0,0)	1 (100,0)	2,0
	Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	0 (0,0)		2 (100,0)	0,6	0 (0,0)	2 (100,0)	0,6
PHENOBARBITAL	Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	2 (100,0)	3,7	0 (0,0)		0 (0,0)	2 (100,0)	3,7
	Troubles envahissants du développement (F84)						0	
	Retard mental (F70-F79)	0 (0,0)		1 (100,0)	3,1	0 (0,0)	1 (100,0)	3,1
	Troubles du développement psychologique (F80-F89)	1 (100,0)	2,9	0 (0,0)		0 (0,0)	1 (100,0)	2,9
	Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	1 (100,0)	4,4	0 (0,0)		0 (0,0)	1 (100,0)	4,4
PREGABALINE	Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	13 (46,4)	2,5	15 (53,6)	1,6	0 (0,0)	28 (100,0)	2,0
	Troubles envahissants du développement (F84)	6 (85,7)	2,8	1 (14,3)	2,3	0 (0,0)	7 (100,0)	2,7
	Retard mental (F70-F79)	4 (57,1)	2,5	3 (42,9)	1,6	0 (0,0)	7 (100,0)	2,1
	Troubles du développement psychologique (F80-F89)	8 (50,0)	2,4	8 (50,0)	1,8	0 (0,0)	16 (100,0)	2,1
	Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	2 (22,2)	2,8	7 (77,8)	1,6	0 (0,0)	9 (100,0)	1,8
TOPIRAMATE	Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	1 (14,3)	3,6	6 (85,7)	1,7	0 (0,0)	7 (100,0)	2,0
	Troubles envahissants du développement (F84)	0 (0,0)		1 (100,0)	1,7	0 (0,0)	1 (100,0)	1,7
	Retard mental (F70-F79)	1 (50,0)	3,6	1 (50,0)	0,6	0 (0,0)	2 (100,0)	2,1
	Troubles du développement psychologique (F80-F89)	0 (0,0)		3 (100,0)	1,9	0 (0,0)	3 (100,0)	1,9
	Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	0 (0,0)		4 (100,0)	1,7	0 (0,0)	4 (100,0)	1,7

#### 1.4.2. Recours aux soins

La fréquence des recours à un orthophoniste, un orthoptiste ou un psychiatre au cours du suivi selon le groupe d'exposition est présentée dans le tableau 5.

Parmi les enfants non exposés à un antiépileptique, 72 012 ont eu recours à un orthophoniste, 203 489 à un orthoptiste et 22 365 à un psychiatre. L'âge moyen au premier recours pour chacun de ces suivis était respectivement de 3,8 ans, 1,9 an et 2,8 ans.

Parmi les enfants exposés à l'acide valproïque, 93 ont eu recours à un orthophoniste, 135 à un orthoptiste et 22 à un psychiatre. L'âge moyen au premier recours était respectivement de 3,7 ans, 2,2 ans et 3,1 ans.

Parmi les enfants exposés aux autres traitements d'intérêt, le suivi par un orthophoniste a concerné entre 7 et 149 enfants selon les médicaments, avec un âge moyen au premier recours variant entre 3,3 et 3,8 ans. Le suivi par un orthoptiste a concerné entre 10 et 410 enfants selon les médicaments, avec un âge moyen au premier recours variant entre 1,4 et 2,4 ans. Le suivi par un psychiatre a concerné entre 2 et 49 enfants selon les médicaments, avec un âge moyen au premier recours variant entre 2,0 et 3,1 ans.

**Tableau 5. Recours aux soins en orthophonie, orthoptie et psychiatrie : Nombre de cas et âge moyen au premier recours**

		Nb de cas	Âge moyen (ans)
<b>Enfants non exposés à un antiépileptique</b>	orthophonie	72 012	3,8
	orthoptie	203 489	1,9
	psychiatrie	22 365	2,8
<b>Enfants exposés à l'acide valproïque</b>			
ACIDE VALPROÏQUE	orthophonie	93	3,7
	orthoptie	135	2,2
	psychiatrie	22	3,1
<b>Enfants exposés à un traitement indiqué dans l'épilepsie et les troubles bipolaires</b>			
LAMOTRIGINE	orthophonie	149	3,8
	orthoptie	410	1,8
	psychiatrie	49	2,6
CARBAMAZEPINE	orthophonie	29	3,6
	orthoptie	68	1,9
	psychiatrie	11	2,5
<b>Enfants exposés à un autre antiépileptique</b>			
CLONAZEPAM	orthophonie	97	3,8
	orthoptie	186	2,4
	psychiatrie	44	3,1
GABAPENTINE	orthophonie	11	3,4
	orthoptie	42	1,4
	psychiatrie	6	3,1
LEVETIRACETAM	orthophonie	22	3,6
	orthoptie	95	1,6
	psychiatrie	12	2,7
OXCARBAZEPINE	orthophonie	13	3,4
	orthoptie	31	1,9
	psychiatrie	3	3,1
PHENOBARBITAL	orthophonie	7	3,3
	orthoptie	10	1,7
	psychiatrie	2	2,0
PREGABALINE	orthophonie	61	3,6
	orthoptie	225	1,9
	psychiatrie	23	2,5
TOPIRAMATE	orthophonie	33	3,7
	orthoptie	70	1,9
	psychiatrie	13	2,8

## 2. Exposition à l'acide valproïque et risque de troubles neuro-développementaux précoces

### 2.1. Caractéristiques des enfants exposés à l'acide valproïque pendant la grossesse

Parmi l'ensemble des 991 enfants exposés à l'acide valproïque pendant la grossesse, 619 étaient nés d'une mère sans maladie psychiatrique identifiée.

#### 2.1.1. Caractéristiques sociodémographiques

Les caractéristiques sociodémographiques des mères des enfants exposés à l'acide valproïque et de celles des enfants non exposés à un traitement antiépileptique sont présentées dans le tableau 6, globalement pour l'ensemble de la population d'étude et pour le sous-groupe des mères sans maladie psychiatrique identifiée.

Globalement, les mères des enfants exposés à l'acide valproïque étaient en moyenne plus âgées que les mères des enfants non exposés (31,0 ans *versus* 29,8 ans), avec une proportion plus élevée de femmes âgées de 35 ans ou plus au moment de la grossesse (28,8% *versus* 18,9%). Par ailleurs, elles étaient plus souvent défavorisées sur le plan socioéconomique : la proportion de bénéficiaires de la CMU complémentaire était plus élevée (31,4% *versus* 15,8%), de même que la proportion ne touchant pas d'indemnités journalières de congé maternité (55,7% *versus* 38,6%) ; de plus, parmi les mères touchant des indemnités journalières de congé maternité une proportion plus élevée avait un salaire mensuel inférieur à 1500€.

Alors que presque 6 enfants exposés à l'acide valproïque sur 10 (58,1%) étaient nés en 2011 ou 2012, les enfants non exposés étaient majoritairement nés en 2013 ou 2014.

Dans chacun des deux groupes, les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée avaient des caractéristiques sociodémographiques proches de ceux de l'ensemble de la population d'étude.

**Tableau 6. Caractéristiques sociodémographiques des mères\* selon l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse dans l'ensemble de la population et dans le sous-groupe des mères sans maladie psychiatrique identifiée**

	Ensemble de la population		Mères sans maladie psychiatrique identifiée (N=619)		
	Non exposées (N=1 710 441)	Exposées à l'acide valproïque (N=991)	Non exposées (N=1 382 288)	Exposées à l'acide valproïque (N=619)	
	Moyenne (écart-type)	29,8 (5,3)	31,0 (5,7)	29,7 (5,2)	30,9 (5,7)
Age en fin de grossesse (ans)	moins de 25	276843 (16,2)	137 (13,8)	222733 (16,1)	87 (14,1)
	[25-30[	562803 (32,9)	259 (26,1)	465188 (33,7)	170 (27,5)
	[30-35[	547199 (32,0)	310 (31,3)	446478 (32,3)	193 (31,2)
	35 et plus	323596 (18,9)	285 (28,8)	247889 (17,9)	169 (27,3)
CMU-C		270199 (15,8)	311 (31,4)	198747 (14,4)	166 (26,8)
Salaire reconstitué à partir du montant des indemnités journalières de congé maternité	Manquant	660198 (38,6)	552 (55,7)	529212 (38,3)	315 (50,9)
	< 1000 €**	75800 (7,2)	58 (13,2)	58644 (6,9)	44 (14,5)
	1000 - 1499 €**	156470 (14,9)	102 (23,2)	121652 (14,3)	63 (20,7)
	1500 - 1999 €**	349119 (33,2)	144 (32,8)	280155 (32,8)	98 (32,2)
	2000 - 2499 €**	222451 (21,2)	74 (16,9)	183603 (21,5)	57 (18,8)
	2500 - 2999 €**	118169 (11,3)	38 (8,7)	99424 (11,7)	26 (8,6)
	≥ 3000 €**	128234 (12,2)	23 (5,2)	109598 (12,8)	16 (5,3)
Année de fin de grossesse	2011	321046 (18,8)	243 (24,5)	257533 (18,6)	145 (23,4)
	2012	488371 (28,6)	333 (33,6)	393842 (28,5)	212 (34,2)
	2013	471047 (27,5)	233 (23,5)	381821 (27,6)	148 (23,9)
	2014	429977 (25,1)	182 (18,4)	349092 (25,3)	114 (18,4)

\* Sauf mention contraire, les chiffres indiqués correspondent aux effectifs (%)

\*\* % parmi les non manquants

### 2.1.2. Indicateurs de santé maternelle

Les indicateurs de santé maternelle des mères des enfants exposés à l'acide valproïque et de celles des enfants non exposés à un traitement antiépileptique sont présentés dans le tableau 7, globalement pour l'ensemble de la population d'étude et pour le sous-groupe des mères sans maladie psychiatrique identifiée.

Globalement, les mères des enfants exposés à l'acide valproïque avaient plus souvent été supplémentées en acide folique que les mères des enfants non exposés (53,0% *versus* 28,2%). Par ailleurs, elles étaient plus souvent consommatrices d'alcool (2,2% *versus* 0,3%) ou de tabac (13,7% *versus* 8,1%) selon les indicateurs retenus, et avaient plus souvent un diagnostic de pathologie psychiatrique (9,7% *versus* 2,4%). Elles étaient plus souvent utilisatrices d'antidépresseurs, d'antipsychotiques, d'anxiolytiques et d'hypnotiques, à la fois avant et pendant la grossesse.



Dans le sous-groupe des mères sans maladie psychiatrique identifiée, les mêmes différences étaient observées concernant la supplémentation en acide folique, la consommation de tabac et l'utilisation d'anxiolytiques pendant la grossesse. Cependant, qu'elles aient été exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse ou pas la proportion de mères consommatrices d'alcool, avec un diagnostic de pathologie psychiatrique ou une utilisation d'antidépresseurs, d'antipsychotiques, d'anxiolytiques ou d'hypnotiques avant ou pendant la grossesse (à l'exception de l'utilisation d'anxiolytiques pendant la grossesse) était inférieure à 1%.

**Tableau 7. Indicateurs de santé maternelle\* selon l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse dans l'ensemble de la population et dans le sous-groupe des mères sans maladie psychiatrique identifiée**

	Ensemble de la population		Mères sans maladie psychiatrique identifiée		
	Non exposées (N=1 710 441)	Exposées à l'acide valproïque (N=991)	Non exposées (N=1 382 288)	Exposées à l'acide valproïque (N=619)	
Acide folique	482209 (28,2)	525 (53,0)	386886 (28,0)	330 (53,3)	
Indicateur de consommation d'alcool	5503 (0,3)	22 (2,2)	1141 (0,1)	2 (0,3)	
Indicateur de consommation de tabac	137968 (8,1)	136 (13,7)	89592 (6,5)	63 (10,2)	
Diagnostic de maladie psychiatrique hors tabac et alcool	41553 (2,4)	96 (9,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Antidépresseurs avant la grossesse	105848 (6,2)	107 (10,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Antidépresseurs pendant la grossesse	38561 (2,3)	58 (5,9)	3962 (0,3)	5 (0,8)	
ISRS pendant la grossesse	27188 (1,6)	33 (3,3)	2346 (0,2)	2 (0,3)	
Antipsychotiques avant la grossesse	12497 (0,7)	49 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Antipsychotiques pendant la grossesse	11281 (0,7)	37 (3,7)	4621 (0,3)	3 (0,5)	
Anxiolytiques avant la grossesse	243326 (14,2)	284 (28,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Anxiolytiques pendant la grossesse	106177 (6,2)	206 (20,8)	44092 (3,2)	60 (9,7)	
Hypnotiques avant la grossesse	69084 (4,0)	93 (9,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Hypnotiques pendant la grossesse	18314 (1,1)	46 (4,6)	3427 (0,2)	1 (0,2)	
	0	1406243 (82,2)	653 (65,9)	1382288 (100,0)	619 (100,0)
	1	184570 (10,8)	180 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique (nombre de classes ATC de psychotropes)	2	67558 (3,9)	67 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
	3	27762 (1,6)	28 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
	4	12338 (0,7)	17 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
	≥5	11970 (0,7)	46 (4,6)	0 (0,0)	0 (0,0)

\* Sauf mention contraire, les chiffres indiqués correspondent aux effectifs (%)

### 2.1.3. Caractéristiques du nouveau-né

Les caractéristiques néonatales des enfants exposés à l'acide valproïque et des enfants non exposés à un traitement antiépileptique sont présentées dans le tableau 8, globalement pour l'ensemble de la population d'étude et pour le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée.

Dans l'ensemble de la population, les enfants exposés à l'acide valproïque ne différaient pas notablement des enfants non exposés en termes de sexe. Cependant, ils étaient plus souvent nés prématurés (7,2% *versus* 5,3%) et avaient plus souvent un poids de naissance inférieur à 2500 g (8,9% *versus* 5,3%) et un petit poids pour l'âge gestationnel (15,0% *versus* 9,8%). La proportion d'enfants avec un diagnostic de pathologie néonatale était du même ordre de grandeur dans les deux groupes (12,0% et 13,0%), il s'agissait dans la grande majorité des cas d'un diagnostic d' « hypoxie néonatale ».

Dans chacun des deux groupes, les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée avaient des caractéristiques néonatales très proches de ceux de l'ensemble de la population d'étude.

**Tableau 8. Caractéristiques du nouveau-né\* selon l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse dans l'ensemble de la population et dans le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée**

	Ensemble de la population		Enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée		
	Non exposés (N=1 710 441)	Exposés à l'acide valproïque (N=991)	Non exposés (N=1 382 288)	Exposés à l'acide valproïque (N=619)	
	Moyenne (écart-type)	39,1 (1,7)	39,0 (1,8)	39,2 (1,7)	39,2 (1,7)
Age gestationnel	22 - 26 SA	2041 (0,1)	1 (0,1)	1572 (0,1)	0 (0,0)
	27 - 31 SA	8584 (0,5)	6 (0,6)	6630 (0,5)	3 (0,5)
	32 - 34 SA	20638 (1,2)	19 (1,9)	15969 (1,2)	11 (1,8)
	35 - 36 SA	59992 (3,5)	45 (4,5)	46456 (3,4)	28 (4,5)
	≥ 37 SA	1619186 (94,7)	920 (92,8)	1311661 (94,9)	577 (93,2)
Sexe	Garçons	873972 (51,1)	496 (50,1)	706772 (51,1)	310 (50,1)
	Moyenne (écart-type)	3288 (513)	3209 (550)	3297 (509)	3230 (537)
Poids	< 2500 g	91455 (5,3)	88 (8,9)	70062 (5,1)	51 (8,2)
	2500 - 2999 g	337541 (19,7)	227 (22,9)	267164 (19,3)	140 (22,6)
	3000 - 3499 g	704348 (41,2)	389 (39,3)	572274 (41,4)	246 (39,7)
	≥ 3500 g	577097 (33,7)	287 (29,0)	472788 (34,2)	182 (29,4)
Petit poids pour l'âge gestationnel	167376 (9,8)	149 (15,0)	131180 (9,5)	90 (14,5)	
Pathologie néonatale	222201 (13,0)	119 (12,0)	179477 (13,0)	66 (10,7)	

\* Sauf mention contraire, les chiffres indiqués correspondent aux effectifs (%)

## 2.2. Risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque en monothérapie

### 2.2.1. En considérant l'exposition de manière globale

#### 2.2.1.1. Comparaison aux enfants non exposés

##### a) *Dans l'ensemble de la population d'étude*

L'incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi parmi les enfants exposés à l'acide valproïque pendant la grossesse en comparaison aux enfants non exposés pour l'ensemble de la population d'étude est présentée dans le tableau 9.

L'incidence des diagnostics de troubles mentaux et du comportement (toutes catégories de diagnostics confondues) au cours du suivi était plus élevée parmi les enfants exposés à l'acide valproïque pendant la grossesse que parmi les enfants non exposés (taux d'incidence pour 100 000 personnes-années [TI] : 13,5 *versus* 2,5 ; incidence rate ratio [IRR] : 5,4, IC95% : [4,1-7,1]). Cette différence concernait les quatre catégories de diagnostics : « troubles envahissants du développement » (TI 4,5 *versus* 0,7 ; IRR 6,4 [4,0-10,4]), « retard mental » (TI 4,0 *versus* 0,6 ; IRR 7,1 [4,3-11,9]), « troubles du développement psychologique » (TI 11,0 *versus* 1,6 ; IRR 6,7 [4,9-9,1]), et « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » (TI 1,8 *versus* 0,7 ; IRR 2,6 [1,2-5,4]).

Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né, les enfants exposés à l'acide valproïque pendant la grossesse avaient un risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi presque 4 fois plus élevé que les enfants non exposés (hazard ratio [HR] 3,7 ; IC95% : [2,8-4,9]). Les risques de « troubles envahissants du développement », de « retard mental » et de « troubles du développement psychologique » étaient de l'ordre de 5 fois plus élevés parmi les enfants exposés à l'acide valproïque comparés aux enfants non exposés (HR de 4,6 [2,9-7,5], 5,1 [3,1-8,5] et 4,7 [3,5-6,4] respectivement). En revanche, le risque de « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » n'était plus significativement différent entre les deux groupes (HR 1,7 [0,8-3,5]).

L'incidence des recours à un orthophoniste ou à un psychiatre était plus élevée parmi les enfants exposés à l'acide valproïque pendant la grossesse que parmi les enfants non exposés (TI 25,1 *versus* 11,9 ; IRR 2,1 [1,7-2,6] et TI 5,8 *versus* 3,7 ; IRR 1,6 [1,0-2,4] ( $p=0,03$ ), respectivement). Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né, les enfants exposés à l'acide valproïque pendant la grossesse avaient un risque de recours à un orthophoniste presque 2 fois plus élevé que les enfants non exposés (HR 1,7 [1,4-2,1]).

Le risque de recours à un orthoptiste ou un psychiatre ne différait pas entre les enfants exposés à l'acide valproïque pendant la grossesse et les enfants non exposés.

**Tableau 9. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse (comparaison aux enfants non exposés) dans l'ensemble de la population d'étude**

	Enfants exposés à l'acide valproïque pendant la grossesse (N=991)		Enfants non exposés (N=1 710 441)		IRR [IC 95%]	HR [IC 95%]*
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA		
<b>Diagnostic</b>						
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	50	13,5	15 270	2,5	<b>5,4 [4,1 - 7,1]</b>	<b>3,7 [2,8 - 4,9]</b>
Troubles envahissants du développement (F84)	17	4,5	4 280	0,7	<b>6,4 [4,0 - 10,4]</b>	<b>4,6 [2,9 - 7,5]</b>
Retard mental (F70-F79)	15	4,0	3 398	0,6	<b>7,1 [4,3 - 11,9]</b>	<b>5,1 [3,1 - 8,5]</b>
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	41	11,0	10 010	1,6	<b>6,7 [4,9 - 9,1]</b>	<b>4,7 [3,5 - 6,4]</b>
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	7	1,8	4 398	0,7	<b>2,6 [1,2 - 5,4]</b>	1,7 [0,8 - 3,5]
<b>Recours aux soins</b>						
Séance d'orthophonie	93	25,1	72 012	11,9	<b>2,1 [1,7 - 2,6]</b>	<b>1,7 [1,4 - 2,1]</b>
Consultation d'orthoptie	135	38,4	203 489	35,6	1,1 [0,9 - 1,3]	1,1 [0,9 - 1,3]
Consultation de psychiatrie	22	5,8	22 365	3,7	<b>1,6 [1,0 - 2,4]<sup>a</sup></b>	1,2 [0,8 - 1,9]

TI : Taux d'incidence IRR : incidence rate ratio HR : Hazard ratio IC95%: intervalle de confiance à 95%

\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, diagnostic de maladie psychiatrique hors tabac et alcool, antipsychotiques dans l'année précédant la grossesse, indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, ISRS pendant la grossesse, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

<sup>a</sup>  $p=0,03$

*b) Parmi les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée*

L'incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi parmi les enfants exposés à l'acide valproïque pendant la grossesse en comparaison aux enfants non exposés pour le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée est présentée dans le tableau 10.

Dans le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée, les enfants exposés à l'acide valproïque pendant la grossesse avaient un risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi plus de 5 fois plus élevé que les enfants non exposés (HR 5,1 [3,6-7,3]) en analyse multivariée. Les risques de « troubles envahissants du développement », de « retard mental » et de « troubles du développement psychologique » étaient de l'ordre de 6 fois plus élevés parmi les enfants exposés à l'acide valproïque comparés aux enfants non exposés (HR de 6,4 [3,5-11,5], 5,5 [2,7-11,0] et 6,9 [4,8-10,0] respectivement). En revanche, le risque de « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » n'était pas significativement différent entre les deux groupes (HR 2,4 [0,9-6,3]) – toutefois il convient de noter que cette estimation n'est basée que sur 4 cas parmi les enfants exposés à l'acide valproïque.

Concernant les indicateurs de recours aux soins, dans le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée les enfants exposés à l'acide valproïque pendant la grossesse avaient un risque de recours à un orthophoniste plus de 2 fois plus élevé que les enfants non exposés (HR 2,1 [1,6-2,7]) en analyse multivariée. Le risque de recours à un orthoptiste ou un psychiatre ne différait pas entre les enfants exposés à l'acide valproïque pendant la grossesse et les enfants non exposés.

**Tableau 10. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse (comparaison aux enfants non exposés à un antiépileptique pendant la grossesse) parmi les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée**

	Enfants exposés à l'acide valproïque pendant la grossesse (N=619)		Enfants non exposés (N=1 382 288)		IRR [IC 95%]	HR [IC 95%]*
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA		
<b>Diagnostic</b>						
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	31	13,4	11 012	2,2	<b>6,0 [4,2 - 8,6]</b>	<b>5,1 [3,6 - 7,3]</b>
Troubles envahissants du développement (F84)	11	4,7	3 131	0,6	<b>7,4 [4,1 - 13,3]</b>	<b>6,4 [3,5 - 11,5]</b>
Retard mental (F70-F79)	8	3,4	2 544	0,5	<b>6,6 [3,3 - 13,2]</b>	<b>5,5 [2,7 - 11,0]</b>
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	28	12,1	7 315	1,5	<b>8,1 [5,6 - 11,8]</b>	<b>6,9 [4,8 - 10,0]</b>
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	4	1,7	2 976	0,6	<b>2,8 [1,1 - 7,5]</b>	2,4 [0,9 - 6,3]
<b>Recours aux soins</b>						
Séance d'orthophonie	62	27,0	55 532	11,3	<b>2,4 [1,9 - 3,0]</b>	<b>2,1 [1,6 - 2,7]</b>
Consultation d'orthoptie	79	36,0	162 427	35,3	1,0 [0,8 - 1,3]	1,0 [0,8 - 1,3]
Consultation de psychiatrie	12	5,1	16 018	3,3	1,6 [0,9 - 2,8]	1,4 [0,8 - 2,5]

TI : Taux d'incidence IRR : incidence rate ratio HR : Hazard ratio IC95%: intervalle de confiance à 95%

\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

### 2.2.1.2. Comparaison aux enfants exposés à la lamotrigine

Parmi l'ensemble des enfants inclus, 2916 avaient été exposés à la lamotrigine en monothérapie (ie, sans autre médicament indiqué dans l'épilepsie associé) pendant la grossesse. Les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques néonatales selon l'exposition à l'acide valproïque ou à la lamotrigine pendant la grossesse sont présentées en annexe I dans les tableaux 11a, 11b et 11c. Comparées aux mères des enfants exposés à la lamotrigine, les mères des enfants exposés à l'acide valproïque étaient en moyenne plus âgées (31,0 ans *versus* 30,0 ans) et plus souvent défavorisées sur le plan socioéconomique (bénéficiaires de la CMU complémentaire : 31,4% *versus* 15,8% ; absence d'indemnités journalières de congé maternité : 55,7% *versus* 41,4% ; salaire mensuel inférieur à 1500€ : 36,4% *versus* 25,3%). Elles avaient moins souvent été supplémentées en acide folique (53,0% *versus* 69,5%), et étaient plus souvent consommatrices d'alcool (2,2% *versus* 1,2%) ou de tabac (13,7% *versus* 10,7%) selon les indicateurs retenus. Cependant, elles avaient moins souvent un diagnostic de pathologie psychiatrique (9,7% *versus* 12,6%) et étaient moins souvent utilisatrices d'antidépresseurs, d'antipsychotiques et d'anxiolytiques, à la fois avant et pendant la grossesse. Comparés aux enfants exposés à la lamotrigine, les enfants exposés à l'acide valproïque avaient plus souvent un petit poids à la naissance pour l'âge gestationnel (15,0% *versus* 10,2%).

Comparés aux enfants exposés à la lamotrigine, les enfants exposés à l'acide valproïque avaient un risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi presque 3 fois plus élevé (HR 2,6 [1,7-3,9]) (Tableau 11). Les risques de « troubles envahissants du développement », de « retard mental » et de « troubles du développement psychologique » étaient de l'ordre de 3 à 4 fois plus élevés parmi les enfants exposés à l'acide valproïque comparés aux enfants exposés à la lamotrigine (HR de 4,0 [1,8-8,9], 2,9 [1,4-6,1] et 3,5 [2,1-5,7] respectivement). En revanche, le risque de « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » n'était pas significativement différent entre les deux groupes (HR 1,7 [0,6-4,6]) – toutefois il convient de noter que cette estimation n'était basée que sur 4 cas parmi les enfants exposés à l'acide valproïque.

Concernant les indicateurs de recours aux soins, les enfants exposés à l'acide valproïque avaient un risque de recours à un orthophoniste 1,5 fois plus élevé que les enfants exposés à la lamotrigine (HR 1,5 [1,2-2,0]). Le risque de recours à un orthoptiste ou un psychiatre ne différait pas entre les enfants exposés à l'acide valproïque et les enfants exposés à la lamotrigine.

**Tableau 11. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse (comparaison aux enfants exposés à la lamotrigine pendant la grossesse) dans l'ensemble de la population d'étude**

	Enfants exposés à l'acide valproïque pendant la grossesse (N=991)		Enfants exposés à la lamotrigine pendant la grossesse (N=2916)		IRR [IC 95%]	HR [IC 95%]*
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA		
<b>Diagnostic</b>						
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	50	13,5	51	4,9	<b>2,7 [1,9 - 4,0]</b>	<b>2,6 [1,7 - 3,9]</b>
Troubles envahissants du développement (F84)	17	4,5	11	1,1	<b>4,3 [2,0 - 9,1]</b>	<b>4,0 [1,8 - 8,9]</b>
Retard mental (F70-F79)	15	4,0	15	1,4	<b>2,8 [1,3 - 5,6]</b>	<b>2,9 [1,4 - 6,1]</b>
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	41	11,0	30	2,9	<b>3,8 [2,4 - 6,1]</b>	<b>3,5 [2,1 - 5,7]</b>
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	7	1,8	11	1,1	1,8 [0,7 - 4,5]	1,7 [0,6 - 4,6]
<b>Recours aux soins</b>						
Séance d'orthophonie	93	25,1	157	15,2	<b>1,7 [1,3 - 2,1]</b>	<b>1,5 [1,2 - 2,0]</b>
Consultation d'orthoptie	135	38,4	425	44,2	0,9 [0,7 - 1,1]	1,0 [0,8 - 1,2]
Consultation de psychiatrie	22	5,8	60	5,8	1,0 [0,6 - 1,6]	1,1 [0,7 - 1,9]

TI : Taux d'incidence IRR : incidence rate ratio HR : Hazard ratio IC95%: intervalle de confiance à 95%  
 \* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, diagnostic de maladie psychiatrique hors tabac et alcool, antipsychotiques dans l'année précédant la grossesse, indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, ISRS pendant la grossesse, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance sauf :

- F70-F98 : âge gestationnel en 3 classes (moins de 35 SA, 35-36 SA, 37 SA ou plus)
- F84 : âge gestationnel en 3 classes (moins de 35 SA, 35-36 SA, 37 SA ou plus), indicateur de déséquilibre en 4 classes (0, 1-2, 3-4, 5 ou plus), pas d'ajustement sur alcool et ISRS pendant la grossesse
- F70-F79 : pas d'ajustement sur âge gestationnel, CMU-C, alcool et ISRS pendant la grossesse, indicateur de déséquilibre en 4 classes (0, 1-2, 3-4, 5 ou plus), et âge de la mère en 3 classes (moins de 30 ans, 30-34 ans, 35 ou plus)
- F80-F89 : âge gestationnel en 3 classes (moins de 35 SA, 35-36 SA, 37 SA ou plus),
- F90-F98 : âge gestationnel en 2 classes (moins de 37 SA, 37 SA ou plus), poids de naissance en 3 classes (moins de 3000 g, 3000 - 3499 g, 3500 g ou plus)
- orthophonie / orthoptie : âge gestationnel en 4 classes (moins de 32 SA, 32-34 SA, 35-36 SA, 37 SA ou plus),
- psychiatrie : âge gestationnel en 3 classes (moins de 35 SA, 35-36 SA, 37 SA ou plus)



### 2.2.1.3. Comparaison aux enfants nés de mère ayant arrêté l'acide valproïque avant la grossesse

Parmi l'ensemble des enfants inclus, 838 n'avaient pas été exposés à un traitement antiépileptique pendant la grossesse mais étaient nés de mère ayant arrêté l'acide valproïque au cours de l'année précédant la grossesse. Les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques néonatales des enfants exposés à l'acide valproïque et de ceux nés de mère ayant arrêté l'acide valproïque au cours de l'année précédant la grossesse sont présentées en annexe I dans les tableaux 12a, 12b et 12c. Comparées aux mères ayant arrêté l'acide valproïque avant la grossesse, les mères des enfants exposés à l'acide valproïque étaient en moyenne plus âgées (31,0 ans *versus* 29,8 ans) et moins souvent bénéficiaires de la CMU complémentaire : 31,4% *versus* 38,5%. Elles avaient plus souvent été supplémentées en acide folique (53,0% *versus* 30,7%). Par ailleurs, elles étaient moins souvent consommatrices d'alcool (2,2% *versus* 3,0%) selon l'indicateur retenu, avaient moins souvent un diagnostic de pathologie psychiatrique (9,7% *versus* 13,7%) et étaient moins souvent utilisatrices d'antidépresseurs, d'antipsychotiques, d'anxiolytiques et d'hypnotiques avant la grossesse. Comparés aux enfants nés de mère ayant arrêté l'acide valproïque avant la grossesse, les enfants exposés à l'acide valproïque avaient plus souvent un petit poids à la naissance pour l'âge gestationnel (15,0% *versus* 11,7%).

Comparé aux enfants nés de mère ayant arrêté l'acide valproïque avant la grossesse, le risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi parmi les enfants exposés à l'acide valproïque pendant la grossesse n'était pas statistiquement différent (HR 1,5 [0,9-2,6]) (Tableau 12). Le risque de diagnostic de « troubles du développement psychologique » apparaissait augmenté parmi les enfants exposés à l'acide valproïque pendant la grossesse (HR de 2,0 [1,1-3,6]), alors que les risques de « troubles envahissants du développement », « retard mental » et « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes.

Concernant les indicateurs de recours aux soins, les enfants exposés à l'acide valproïque avaient un risque de recours à un orthophoniste presque 2 fois plus élevé que les enfants nés de mère ayant arrêté l'acide valproïque avant la grossesse (HR 1,7 [1,2-2,5]). Le risque de recours à un orthoptiste ou un psychiatre ne différait pas entre les deux groupes.

**Tableau 12. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse (comparaison aux enfants nés de mère ayant arrêté l'acide valproïque avant la grossesse) dans l'ensemble de la population d'étude**

	Enfants exposés à l'acide valproïque pendant la grossesse (N=991)		Enfants nés de mère ayant arrêté l'acide valproïque avant la grossesse (N=838)		IRR [IC 95%]	HR [IC 95%]*
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA		
<b>Diagnostic</b>						
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	50	13,5	24	8,0	<b>1,7 [1,0 - 2,7]<sup>a</sup></b>	1,5 [0,9 - 2,6]
Troubles envahissants du développement (F84)	17	4,5	7	2,3	2,0 [0,8 - 4,7]	1,8 [0,7 - 4,7]
Retard mental (F70-F79)	15	4,0	6	2,0	2,0 [0,8 - 5,2]	2,2 [0,8 - 6,0]
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	41	11,0	15	4,9	<b>2,2 [1,2 - 4,0]</b>	<b>2,0 [1,1 - 3,6]</b>
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	7	1,8	6	2,0	0,9 [0,3 - 2,8]	1,0 [0,3 - 3,2]
<b>Recours aux soins</b>						
Séance d'orthophonie	93	25,1	40	13,3	<b>1,9 [1,3 - 2,7]</b>	<b>1,7 [1,2 - 2,5]</b>
Consultation d'orthoptie	135	38,4	97	33,8	1,1 [0,9 - 1,5]	1,1 [0,8 - 1,4]
Consultation de psychiatrie	22	5,8	22	7,3	0,8 [0,4 - 1,4]	0,9 [0,5 - 1,8]

TI : Taux d'incidence IRR : incidence rate ratio HR : Hazard ratio IC95%: intervalle de confiance à 95%

\* Modèle de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, diagnostic de maladie psychiatrique hors tabac et alcool, antipsychotiques dans l'année précédant la grossesse, indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, ISRS pendant la grossesse, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance sauf :

- F70-F98 : âge gestationnel en 4 classes (moins de 32 SA, 32-34 SA, 35-36 SA, 37 SA ou plus)
- F84 : âge gestationnel en 2 classes (moins de 37 SA, 37 SA ou plus), indicateur de déséquilibre en 4 classes (0, 1-2, 3-4, 5 ou plus) et pas d'ajustement sur ISRS pendant la grossesse
- F70-F79 : âge gestationnel en 4 classes (moins de 32 SA, 32-34 SA, 35-36 SA, 37 SA ou plus)
- F80-F89 : âge gestationnel en 3 classes (moins de 35 SA, 35-36 SA, 37 SA ou plus)
- F90-F98 : âge gestationnel en 2 classes (moins de 37 SA, 37 SA ou plus), pas d'ajustement sur alcool et ISRS pendant la grossesse, poids de naissance en 3 classes (moins de 2500 g, 2500 - 2999 g, 3000 g ou plus)
- orthophonie : âge gestationnel en 4 classes (moins de 32 SA, 32-34 SA, 35-36 SA, 37 SA ou plus)
- psychiatrie : âge gestationnel en 3 classes (moins de 35 SA, 35-36 SA, 37 SA ou plus)

<sup>a</sup> p=0,04

### 2.2.2. Selon la période d'exposition pendant la grossesse

L'incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi parmi les enfants exposés à l'acide valproïque selon la période d'exposition pendant la grossesse en comparaison aux enfants non exposés est présentée dans le tableau 13.

Le risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi parmi les enfants exposés à l'acide valproïque différait selon la période d'exposition pendant la grossesse. Ainsi, comparé aux enfants non exposés ce risque était 5,5 fois plus élevé (HR 5,5 [4,0-7,4]) en cas d'exposition prolongée pendant la grossesse - c'est-à-dire durant le 1<sup>er</sup> trimestre ainsi qu'au moins le 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, 3 fois plus élevé (HR 3,0 [1,3-6,6]) en cas d'exposition au 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse exclusivement, et il n'était pas augmenté en cas d'exposition au 1<sup>er</sup> trimestre seul (HR 1,0 [0,4-2,6]). Toutefois il convient de noter que cette dernière estimation n'était basée que sur 4 cas au total parmi les enfants exposés au 1<sup>er</sup> trimestre seul.

L'exposition à l'acide valproïque prolongée pendant la grossesse - c'est-à-dire durant le 1<sup>er</sup> trimestre ainsi qu'au moins le 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse - était associée à un risque augmenté de « troubles envahissants du développement » (HR 7,0 [4,1-11,8]), de « retard mental » (HR 6,0 [3,2-11,1]) et de « troubles du développement psychologique » (HR 6,9 [4,9-9,7]). En revanche elle n'était pas associée de façon significative au risque de « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » (HR 2,2 [0,9-5,3]) - mais l'estimation était basée sur seulement 5 cas parmi les exposés.

L'exposition au 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse exclusivement était associée à un risque augmenté de « retard mental » (HR 6,8 [2,2-21,1]) et de « troubles du développement psychologique » (HR 4,4 [2,0-9,9]). En revanche elle n'était pas associée de façon significative au risque de « troubles envahissants du développement » (HR 3,4 [0,8-13,4]) - mais l'estimation était basée sur seulement 2 cas parmi les exposés. Aucun cas de « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » n'était survenu parmi les enfants exposés exclusivement au 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse.

L'exposition au 1<sup>er</sup> trimestre seul n'était associée au risque d'aucune des catégories diagnostiques étudiées – mais le nombre de cas observé était très limité.

Le risque de recours aux soins parmi les enfants exposés à l'acide valproïque différait selon la période d'exposition pendant la grossesse. Ainsi, comparé aux enfants non exposés les risques de recours à un orthophoniste ou un orthoptiste était plus élevé (HR 2,2 [1,8-2,8] et 1,3 [1,0-1,5] ( $p=0,03$ ), respectivement) en cas d'exposition prolongée pendant la grossesse - c'est-à-dire durant le 1<sup>er</sup> trimestre ainsi qu'au moins

le 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, alors que ces risques n'étaient pas augmentés en cas d'exposition au 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse exclusivement ou au 1<sup>er</sup> trimestre seul. Quelle que soit la période d'exposition pendant la grossesse, le risque de recours à un psychiatre ne différait pas entre les enfants exposés à l'acide valproïque et les enfants non exposés.

**Tableau 13. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon la période d'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse dans l'ensemble de la population d'étude (comparaison aux enfants non exposés)**

	Enfants non exposés (N=1 710 441)		Enfants exposés à l'acide valproïque au 1 <sup>er</sup> trimestre de grossesse exclusivement (N=232)			Enfants exposés à l'acide valproïque au 1 <sup>er</sup> trimestre et au 2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> trimestre de grossesse (N=601)			Enfants exposés à l'acide valproïque au 2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> trimestre de grossesse exclusivement (N=158)		
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA	HR [IC 95%]*	Nb de cas	TI pour 1000 PA	HR [IC 95%]*	Nb de cas	TI pour 1000 PA	HR [IC 95%]*
<b>Diagnostic</b>											
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	15 270	2,5	4	4,6	1,0 [0,4 - 2,6]	40	17,7	<b>5,5 [4,0 - 7,4]</b>	6	10,1	<b>3,0 [1,3 - 6,6]</b>
Troubles envahissants du développement (F84)	4 280	0,7	1	1,1	0,9 [0,1 - 6,7]	14	6,1	<b>7,0 [4,1 - 11,8]</b>	2	3,3	3,4 [0,8 - 13,4]
Retard mental (F70-F79)	3 398	0,6	2	2,3	2,5 [0,6 - 9,9]	10	4,3	<b>6,0 [3,2 - 11,1]</b>	3	5,0	<b>6,8 [2,2 - 21,1]</b>
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	10 010	1,6	2	2,3	0,8 [0,2 - 3,1]	33	14,5	<b>6,9 [4,9 - 9,7]</b>	6	10,0	<b>4,4 [2,0 - 9,9]</b>
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	4 398	0,7	2	2,3	1,5 [0,4 - 5,9]	5	2,2	2,2 [0,9 - 5,3]	0	0,0	-
<b>Recours aux soins</b>											
Séance d'orthophonie	72 012	11,9	17	19,9	1,3 [0,8 - 2,0]	70	31,3	<b>2,2 [1,8 - 2,8]</b>	6	9,9	0,7 [0,3 - 1,5]
Consultation d'orthoptie	203 489	35,6	24	29,3	0,8 [0,5 - 1,2]	98	46,5	<b>1,3 [1,0 - 1,5]<sup>a</sup></b>	13	22,2	0,7 [0,4 - 1,2]
Consultation de psychiatrie	22 365	3,7	5	5,8	1,2 [0,5 - 2,8]	14	6,0	1,3 [0,8 - 2,2]	3	5,0	1,2 [0,4 - 3,8]

TI : Taux d'incidence HR : Hazard ratio IC95%: intervalle de confiance à 95%

\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, diagnostic de maladie psychiatrique hors tabac et alcool, antipsychotiques dans l'année précédant la grossesse, indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, ISRS pendant la grossesse, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

<sup>a</sup> p=0,03

### 2.2.3. Selon la dose d'exposition pendant la grossesse

L'incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi parmi les enfants exposés à l'acide valproïque selon la dose pendant la grossesse en comparaison aux enfants non exposés est présentée dans le tableau 14 (selon la dose moyenne journalière) et dans le tableau 15 (selon la dose cumulée pendant la grossesse).

Le risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi parmi les enfants exposés à l'acide valproïque augmentait avec la dose d'exposition pendant la grossesse, qu'il s'agisse de la dose moyenne journalière (HR de 2,0 [1,0-4,0] ( $p=0,05$ ) pour le 1<sup>er</sup> tertile, 2,2 [1,2-4,2] pour le 2<sup>ème</sup> tertile et 6,5 [4,6-9,2] pour le 3<sup>ème</sup> tertile) ou de la dose cumulée (HR de 1,3 [0,6-2,9] pour le 1<sup>er</sup> tertile, 2,7 [1,5-4,7] pour le 2<sup>ème</sup> tertile et 7,6 [5,4-10,8] pour le 3<sup>ème</sup> tertile).

L'exposition à une dose élevée (3<sup>ème</sup> tertile) était associée à un risque augmenté de « troubles envahissants du développement », de « retard mental » et de « troubles du développement psychologique ». En revanche elle n'était pas associée de façon significative au risque de « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » - mais les estimations étaient basées sur seulement 4 cas pour la dose moyenne journalière et 3 cas pour la dose cumulée parmi les exposés.

L'exposition à une dose intermédiaire (2<sup>ème</sup> tertile) était associée à un risque augmenté de « troubles du développement psychologique » et, pour la dose cumulée, de « troubles envahissants du développement » et de « retard mental ». En revanche elle n'était pas associée de façon significative au risque de « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » - mais les estimations étaient basées sur un nombre limité de cas parmi les exposés.

L'exposition à une dose faible (1<sup>er</sup> tertile) était associée à un risque augmenté de retard mental et, pour la dose moyenne journalière, de « troubles du développement psychologique ». En revanche elle n'était pas associée de façon significative au risque des autres catégories diagnostiques étudiées – mais le nombre de cas était très limité.

Le risque de recours à un orthophoniste parmi les enfants exposés à l'acide valproïque augmentait avec la dose d'exposition pendant la grossesse, qu'il s'agisse de la dose moyenne journalière (HR de 0,8 [0,5-1,4] pour le 1<sup>er</sup> tertile, 1,4 [1,0-2,1] ( $p=0,05$ ) pour le 2<sup>ème</sup> tertile et 2,9 [2,2-3,8] pour le 3<sup>ème</sup> tertile) ou de la dose cumulée (HR de 0,8 [0,5-1,3] pour le 1<sup>er</sup> tertile, 1,2 [0,8-1,8] pour le 2<sup>ème</sup> tertile et 3,4 [2,6-4,4] pour le 3<sup>ème</sup> tertile). Le risque de recours à un orthoptiste parmi les enfants exposés à l'acide valproïque augmentait aussi avec la dose cumulée d'exposition pendant la grossesse (HR de 0,7 [0,5-1,1] pour le 1<sup>er</sup> tertile, 0,9

[0,6-1,2] pour le 2<sup>ème</sup> tertile et 1,6 [1,2-2,0] pour le 3<sup>ème</sup> tertile). Quelle que soit la dose d'exposition pendant la grossesse, le risque de recours à un psychiatre ne différait pas entre les enfants exposés à l'acide valproïque et les enfants non exposés.

**Tableau 14. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon la dose moyenne journalière d'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse dans l'ensemble de la population d'étude (comparaison aux enfants non exposés)**

	Enfants non exposés (N=1 710 441)		Enfants exposés à l'acide valproïque 1 <sup>er</sup> tertile de dose moyenne journalière (≤730 mg/j) (N=328)			Enfants exposés à l'acide valproïque 2 <sup>ème</sup> tertile de dose moyenne journalière (731 à 1100 mg/j) (N=327)			Enfants exposés à l'acide valproïque 3 <sup>ème</sup> tertile de dose moyenne journalière (>1100 mg/j) (N=336)		
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA	HR [IC 95%]*	Nb de cas	TI pour 1000 PA	HR [IC 95%]*	Nb de cas	TI pour 1000 PA	HR [IC 95%]*
<b>Diagnostic</b>											
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	15 270	2,5	8	6,7	<b>2,0 [1,0 - 4,0]<sup>a</sup></b>	10	7,8	<b>2,2 [1,2 - 4,2]</b>	32	25,8	<b>6,5 [4,6 - 9,2]</b>
Troubles envahissants du développement (F84)	4 280	0,7	2	1,7	<b>1,8 [0,5 - 7,2]</b>	3	2,3	2,5 [0,8 - 7,6]	12	9,3	<b>9,0 [5,1 - 16,0]</b>
Retard mental (F70-F79)	3 398	0,6	5	4,1	<b>5,9 [2,5 - 14,2]</b>	2	1,5	2,1 [0,5 - 8,4]	8	6,2	<b>7,1 [3,5 - 14,2]</b>
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	10 010	1,6	6	5,0	<b>2,3 [1,0 - 5,1]<sup>b</sup></b>	8	6,3	<b>2,8 [1,4 - 5,5]</b>	27	21,4	<b>8,4 [5,8 - 12,3]</b>
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	4 398	0,7	1	0,8	0,8 [0,1 - 5,6]	2	1,5	1,5 [0,4 - 5,8]	4	3,1	2,6 [1,0 - 6,8] <sup>d</sup>
<b>Recours aux soins</b>											
Séance d'orthophonie	72 012	11,9	14	11,6	0,8 [0,5 - 1,4]	28	22,3	<b>1,4 [1,0 - 2,1]<sup>c</sup></b>	51	41,3	<b>2,9 [2,2 - 3,8]</b>
Consultation d'orthoptie	203 489	35,6	39	34,0	1,0 [0,7 - 1,3]	44	36,8	1,0 [0,7 - 1,3]	52	44,4	1,2 [0,9 - 1,6]
Consultation de psychiatrie	22 365	3,7	7	5,8	1,3 [0,6 - 2,8]	6	4,7	1,0 [0,4 - 2,2]	9	7,0	1,4 [0,8 - 2,8]

TI : Taux d'incidence HR : Hazard ratio IC95%: intervalle de confiance à 95%

\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, diagnostic de maladie psychiatrique hors tabac et alcool, antipsychotiques dans l'année précédant la grossesse, indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, ISRS pendant la grossesse, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

<sup>a</sup> p=0,05

<sup>b</sup> p=0,04

<sup>c</sup> p=0,05

<sup>d</sup> p=0,06



**Tableau 15. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon la dose cumulée d'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse dans l'ensemble de la population d'étude (comparaison aux enfants non exposés)**

	Enfants non exposés (N=1 710 441)		Enfants exposés à l'acide valproïque 1 <sup>er</sup> tertile de dose cumulée (≤32 g) (N=330)			Enfants exposés à l'acide valproïque 2 <sup>ème</sup> tertile de dose cumulée (33 à 150 g) (N=332)			Enfants exposés à l'acide valproïque 3 <sup>ème</sup> tertile de dose cumulée (>150 g) (N=329)		
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA	HR [IC 95%]*	Nb de cas	TI pour 1000 PA	HR [IC 95%]*	Nb de cas	TI pour 1000 PA	HR [IC 95%]*
<b>Diagnostic</b>											
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	15 270	2,5	6	4,9	1,3 [0,6 - 2,9]	12	9,7	<b>2,7 [1,5 - 4,7]</b>	32	25,6	<b>7,6 [5,4 - 10,8]</b>
Troubles envahissants du développement (F84)	4 280	0,7	0	0,0		5	4,0	<b>4,0 [1,7 - 9,7]</b>	12	9,2	<b>10,5 [6,0 - 18,6]</b>
Retard mental (F70-F79)	3 398	0,6	4	3,3	<b>4,2 [1,6 - 11,1]</b>	3	2,4	<b>3,1 [1,0 - 9,5]<sup>a</sup></b>	8	6,1	<b>8,1 [4,0 - 16,3]</b>
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	10 010	1,6	4	3,3	1,3 [0,5 - 3,5]	10	8,0	<b>3,4 [1,8 - 6,3]</b>	27	21,3	<b>9,8 [6,7 - 14,4]</b>
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	4 398	0,7	1	0,8	0,7 [0,1 - 4,8]	3	2,4	2,1 [0,7 - 6,6]	3	2,3	2,3 [0,7 - 7,1]
<b>Recours aux soins</b>											
Séance d'orthophonie	72 012	11,9	14	11,5	0,8 [0,5 - 1,3]	22	17,8	1,2 [0,8 - 1,8]	57	46,0	<b>3,4 [2,6 - 4,4]</b>
Consultation d'orthoptie	203 489	35,6	30	25,5	0,7 [0,5 - 1,1]	38	32,0	0,9 [0,6 - 1,2]	67	58,2	<b>1,6 [1,2 - 2,0]</b>
Consultation de psychiatrie	22 365	3,7	7	5,7	1,3 [0,6 - 2,8]	4	3,2	0,7 [0,2 - 1,8]	11	8,4	1,7 [0,9 - 3,1]

TI : Taux d'incidence HR : Hazard ratio IC95%: intervalle de confiance à 95%

\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, diagnostic de maladie psychiatrique hors tabac et alcool, antipsychotiques dans l'année précédant la grossesse, indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, ISRS pendant la grossesse, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

<sup>a</sup> p=0,05

### 3. Exposition à la lamotrigine ou à la carbamazépine et risque de troubles neuro-développementaux précoces

#### 3.1. Caractéristiques des enfants exposés à la lamotrigine ou à la carbamazépine pendant la grossesse

Parmi les 2813 enfants exposés à la lamotrigine pendant la grossesse, 1586 étaient nés d'une mère sans maladie psychiatrique identifiée.

Parmi les 468 enfants exposés à la carbamazépine pendant la grossesse, 250 étaient nés d'une mère sans maladie psychiatrique identifiée.

##### 3.1.1. Caractéristiques sociodémographiques

Les caractéristiques sociodémographiques des mères des enfants exposés à la lamotrigine ou à la carbamazépine et de celles des enfants non exposés à un traitement antiépileptique ou des troubles bipolaires sont présentées dans le tableau 16, globalement pour l'ensemble de la population d'étude et pour le sous-groupe des mères sans maladie psychiatrique identifiée.

Dans l'ensemble de la population d'étude, les caractéristiques sociodémographiques des mères des enfants exposés à la lamotrigine étaient assez proches de celles des mères des enfants non exposés.

En revanche, les mères des enfants exposés à la carbamazépine étaient en moyenne plus âgées que les mères des enfants non exposés (31,7 ans *versus* 29,8 ans), avec une proportion plus élevée de femmes âgées de 35 ans ou plus (32,3% *versus* 18,9%). Par ailleurs, elles étaient plus souvent défavorisées sur le plan socioéconomique : la proportion de bénéficiaires de la CMU complémentaire était plus élevée (19,7% *versus* 15,8%), de même que la proportion ne touchant pas d'indemnités journalières de congé maternité (46,6% *versus* 38,6%) ; de plus, parmi les mères touchant des indemnités journalières de congé maternité une proportion plus élevée avaient un salaire mensuel inférieur à 1500€. Enfin, alors que plus du quart des enfants exposés à la carbamazépine (25,9%) étaient nés en 2011, ce n'était le cas que pour 18,8% des enfants non exposés.

Dans chacun des trois groupes, les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée avaient des caractéristiques sociodémographiques proches de ceux de l'ensemble de la population d'étude.

**Tableau 16. Caractéristiques sociodémographiques des mères\* selon l'exposition à la lamotrigine (LTG) ou à la carbamazépine (CBZ) pendant la grossesse dans l'ensemble de la population et dans le sous-groupe des mères sans maladie psychiatrique identifiée**

		Ensemble de la population			Mères sans maladie psychiatrique identifiée		
		Non exposées (N=1 707 707)	Exposées à la LTG (N=2813)	Exposées à la CBZ (N=468)	Non exposées (N=1 382 176)	Exposées à la LTG (N=1586)	Exposées à la CBZ (N=250)
Age en fin de grossesse (ans)	Moyenne (écart-type)	29,8 (5,3)	29,9 (5,1)	31,7 (5,6)	29,7 (5,2)	29,6 (4,9)	31,5 (5,4)
	moins de 25	276562 (16,2)	424 (15,1)	50 (10,7)	222716 (16,1)	245 (15,4)	26 (10,4)
	[25-30[	562201 (32,9)	916 (32,6)	111 (23,7)	465155 (33,7)	552 (34,8)	63 (25,2)
	[30-35[	546333 (32,0)	942 (33,5)	156 (33,3)	446451 (32,3)	523 (33,0)	90 (36,0)
	35 et plus	322611 (18,9)	531 (18,9)	151 (32,3)	247854 (17,9)	266 (16,8)	71 (28,4)
CMU-C		269355 (15,8)	446 (15,9)	92 (19,7)	198707 (14,4)	212 (13,4)	48 (19,2)
Salaire reconstitué à partir du montant des indemnités journalières de congé maternité	Manquant	658532 (38,6)	1157 (41,1)	218 (46,6)	529140 (38,3)	615 (38,8)	114 (45,6)
	< 1000 €**	75637 (7,2)	161 (9,7)	32 (12,8)	58639 (6,9)	95 (9,8)	18 (13,2)
	1000 - 1499 €**	156239 (14,9)	256 (15,5)	43 (17,2)	121642 (14,3)	133 (13,7)	21 (15,4)
	1500 - 1999 €**	348771 (33,2)	612 (37,0)	91 (36,4)	280141 (32,8)	356 (36,7)	52 (38,2)
	2000 - 2499 €**	222302 (21,2)	310 (18,7)	53 (21,2)	183598 (21,5)	198 (20,4)	33 (24,3)
	2500 - 2999 €**	118071 (11,3)	160 (9,7)	19 (7,6)	99420 (11,7)	92 (9,5)	6 (4,4)
	≥ 3000 €**	128155 (12,2)	157 (9,5)	12 (4,8)	109596 (12,8)	97 (10,0)	6 (4,4)
Année de fin de grossesse	2011	320569 (18,8)	490 (17,4)	121 (25,9)	257508 (18,6)	279 (17,6)	60 (24,0)
	2012	487668 (28,6)	778 (27,7)	134 (28,6)	393809 (28,5)	458 (28,9)	73 (29,2)
	2013	470309 (27,5)	793 (28,2)	134 (28,6)	381796 (27,6)	440 (27,7)	72 (28,8)
	2014	429161 (25,1)	752 (26,7)	79 (16,9)	349063 (25,3)	409 (25,8)	45 (18,0)

LTG : lamotrigine CBZ : carbamazépine

\* Sauf mention contraire, les chiffres indiqués correspondent aux effectifs (%)

\*\* % parmi les non manquants

### 3.1.2. Indicateurs de santé maternelle

Les indicateurs de santé maternelle des mères des enfants exposés à la lamotrigine ou à la carbamazépine et de celles des enfants non exposés à un traitement de l'épilepsie ou des troubles bipolaires sont présentés dans le tableau 17, globalement pour l'ensemble de la population d'étude et pour le sous-groupe des mères sans maladie psychiatrique identifiée.

Dans l'ensemble de la population d'étude, les mères des enfants exposés à la lamotrigine ou à la carbamazépine avaient plus souvent été supplémentées en acide folique que les mères des enfants non exposés (70,3% et 57,3% respectivement, *versus* 28,2%). Par ailleurs, elles étaient plus souvent consommatrices d'alcool (1,0% et 0,4% respectivement, *versus* 0,3%) ou de tabac (10,1% et 11,3% respectivement, *versus* 8,0%) selon les indicateurs retenus, et avaient plus souvent un diagnostic de pathologie psychiatrique (10,2% et 15,8% respectivement, *versus* 2,3%). Elles étaient plus souvent

utilisatrices d'antidépresseurs, d'antipsychotiques, d'anxiolytiques et d'hypnotiques, à la fois avant et pendant la grossesse.

Dans le sous-groupe des mères sans maladie psychiatrique identifiée, les mêmes différences étaient observées concernant la supplémentation en acide folique et l'utilisation d'anxiolytiques pendant la grossesse. Cependant, la proportion de mères consommatrices de tabac selon l'indicateur retenu ne différait pas selon l'exposition à la lamotrigine ou à la carbamazépine ; de plus, la proportion de mères consommatrices d'alcool selon l'indicateur retenu, ou avec un diagnostic de pathologie psychiatrique ou une utilisation d'antidépresseurs, d'antipsychotiques, d'anxiolytiques ou d'hypnotiques avant ou pendant la grossesse (à l'exception de l'utilisation d'anxiolytiques pendant la grossesse) était inférieure à 1% quel que soit le statut d'exposition à la lamotrigine ou à la carbamazépine pendant la grossesse.

**Tableau 17. Indicateurs de santé maternelle\* selon l'exposition à la lamotrigine (LTG) ou à la carbamazépine (CBZ) pendant la grossesse dans l'ensemble de la population et dans le sous-groupe des mères sans maladie psychiatrique identifiée**

	Ensemble de la population			Mères sans maladie psychiatrique identifiée			
	Non exposées (N=1 707 707)	Exposées à la LTG (N=2813)	Exposées à la CBZ (N=468)	Non exposées (N=1 382 176)	Exposées à la LTG (N=1586)	Exposées à la CBZ (N=250)	
Acide folique	481472 (28,2)	1978 (70,3)	268 (57,3)	386858 (28,0)	1142 (72,0)	152 (60,8)	
Indicateur de consommation d'alcool	5323 (0,3)	27 (1,0)	2 (0,4)	1141 (0,1)	3 (0,2)	0 (0,0)	
Indicateur de consommation de tabac	137307 (8,0)	283 (10,1)	53 (11,3)	89577 (6,5)	109 (6,9)	14 (5,6)	
Diagnostic de maladie psychiatrique hors tabac et alcool	39711 (2,3)	287 (10,2)	74 (15,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Antidépresseurs avant la grossesse	104264 (6,1)	399 (14,2)	84 (17,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Antidépresseurs pendant la grossesse	37211 (2,2)	239 (8,5)	67 (14,3)	3921 (0,3)	8 (0,5)	4 (1,6)	
ISRS pendant la grossesse	26253 (1,5)	168 (6,0)	36 (7,7)	2312 (0,2)	5 (0,3)	1 (0,4)	
Antipsychotiques avant la grossesse	10119 (0,6)	131 (4,7)	32 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Antipsychotiques pendant la grossesse	8547 (0,5)	77 (2,7)	24 (5,1)	4509 (0,3)	8 (0,5)	2 (0,8)	
Anxiolytiques avant la grossesse	241466 (14,1)	980 (34,8)	176 (37,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Anxiolytiques pendant la grossesse	104506 (6,1)	675 (24,0)	120 (25,6)	44033 (3,2)	193 (12,2)	23 (9,2)	
Hypnotiques avant la grossesse	67995 (4,0)	246 (8,7)	44 (9,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Hypnotiques pendant la grossesse	17660 (1,0)	94 (3,3)	28 (6,0)	3407 (0,2)	3 (0,2)	4 (1,6)	
	0	1406105 (82,3)	1640 (58,3)	263 (56,2)	1382176 (100,0)	1586 (100,0)	250 (100,0)
Indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique	1	184257 (10,8)	658 (23,4)	107 (22,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	2	67132 (3,9)	247 (8,8)	34 (7,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
(nombre de classes ATC de psychotropes)	3	27313 (1,6)	106 (3,8)	26 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	4	11939 (0,7)	71 (2,5)	11 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	≥5	10961 (0,7)	91 (3,4)	27 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

LTG : lamotrigine CBZ : carbamazépine

\* Sauf mention contraire, les chiffres indiqués correspondent aux effectifs (%)

### 3.1.3. Caractéristiques du nouveau-né

Les caractéristiques néonatales des enfants exposés à la lamotrigine ou à la carbamazépine et des enfants non exposés à un traitement antiépileptique ou des troubles bipolaires sont présentées dans le tableau 18, globalement pour l'ensemble de la population d'étude et pour le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée.

Dans l'ensemble de la population, les enfants exposés à la lamotrigine ou à la carbamazépine ne différaient pas notablement des enfants non exposés en termes d'âge gestationnel, de sexe ou de poids de naissance. La proportion d'enfants avec un diagnostic de pathologie néonatale était du même ordre de grandeur parmi les enfants exposés à la lamotrigine ou à la carbamazépine (12,4% et 12,6%) et les enfants non exposés (13,0%) ; il s'agissait dans la grande majorité des cas d'un diagnostic d'hypoxie néonatale.

Dans chacun des trois groupes, les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée avaient des caractéristiques néonatales très proches de ceux de l'ensemble de la population d'étude.

**Tableau 18. Caractéristiques du nouveau-né\* selon l'exposition à la lamotrigine (LTG) ou à la carbamazépine (CBZ) pendant la grossesse dans l'ensemble de la population et dans le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée**

	Ensemble de la population			Enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée			
	Non exposés (N=1 707 707)	Exposés à la LTG (N=2813)	Exposés à la CBZ (N=468)	Non exposés (N=1 382 176)	Exposés à la LTG (N=1586)	Exposés à la CBZ (N=250)	
Moyenne (écart-type)	39,1 (1,7)	39,0 (1,7)	39,1 (1,8)	39,2 (1,7)	39,1 (1,6)	39,1 (1,5)	
Age gestationnel	22 - 26 SA	2036 (0,1)	2 (0,1)	0 (0,0)	1572 (0,1)	2 (0,1)	0 (0,0)
	27 - 31 SA	8556 (0,5)	9 (0,3)	3 (0,6)	6630 (0,5)	3 (0,2)	1 (0,4)
	32 - 34 SA	20570 (1,2)	40 (1,4)	7 (1,5)	15964 (1,2)	22 (1,4)	3 (1,2)
	35 - 36 SA	59829 (3,5)	124 (4,4)	12 (2,6)	46449 (3,4)	67 (4,2)	4 (1,6)
	≥ 37 SA	1616716 (94,7)	2638 (93,8)	446 (95,3)	1311561 (94,9)	1492 (94,1)	242 (96,8)
Sexe	Garçons	872574 (51,1)	1471 (52,3)	243 (51,9)	706715 (51,1)	840 (53,0)	125 (50,0)
	Moyenne (écart-type)	3289 (513)	3262 (515)	3274 (542)	3297 (509)	3284 (512)	3289 (501)
Poids	< 2500 g	91172 (5,3)	172 (6,1)	31 (6,6)	70057 (5,1)	86 (5,4)	16 (6,4)
	2500 - 2999 g	336871 (19,7)	606 (21,5)	103 (22,0)	267142 (19,3)	334 (21,1)	54 (21,6)
	3000 - 3499 g	703363 (41,2)	1156 (41,1)	176 (37,6)	572224 (41,4)	654 (41,2)	89 (35,6)
	≥ 3500 g	576301 (33,7)	879 (31,2)	158 (33,8)	472753 (34,2)	512 (32,3)	91 (36,4)
Petit poids pour l'âge gestationnel	167016 (9,8)	284 (10,1)	48 (10,3)	131174 (9,5)	152 (9,6)	26 (10,4)	
Pathologie néonatale	221770 (13,0)	349 (12,4)	59 (12,6)	179462 (13,0)	187 (11,8)	30 (12,0)	

LTG : lamotrigine    CBZ : carbamazépine

\* Sauf mention contraire, les chiffres indiqués correspondent aux effectifs (%)

### 3.2. Risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition *in utero* à la lamotrigine en monothérapie

#### 3.2.1. Dans l'ensemble de la population d'étude

L'incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi parmi les enfants exposés à la lamotrigine pendant la grossesse en comparaison aux enfants non exposés pour l'ensemble de la population d'étude est présentée dans le tableau 19.

L'incidence des diagnostics de troubles mentaux et du comportement (toutes catégories de diagnostics confondues) au cours du suivi était plus élevée parmi les enfants exposés à la lamotrigine pendant la grossesse que parmi les enfants non exposés (taux d'incidence pour 100 000 personnes-années [TI] : 4,7 *versus* 2,5 ; incidence rate ratio [IRR] : 1,9, IC95% : [1,4-2,5]). Cette différence concernait les catégories de diagnostics « retard mental » (TI 1,5 *versus* 0,6 ; IRR 2,7 [1,6-4,5]) et « troubles du développement psychologique » (TI 2,7 *versus* 1,6 ; IRR 1,6 [1,1-2,4]). En revanche, l'incidence des diagnostics des catégories « troubles envahissants du développement » et « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » ne différait pas significativement entre les enfants exposés à la lamotrigine et les enfants non exposés.

Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né, les enfants exposés à la lamotrigine pendant la grossesse avaient un risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi 1,6 fois plus élevé que les enfants non exposés (hazard ratio [HR] 1,6 ; IC95% : [1,2-2,1]). Le risque de « retard mental » était 2,4 fois plus élevé parmi les enfants exposés à la lamotrigine comparé aux enfants non exposés (HR 2,4 [1,4-4,0]) et le risque de « troubles du développement psychologique » 1,5 fois plus élevé (HR 1,5 [1,0-2,1]). En revanche, les risques de « troubles envahissants du développement » et de « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes.

L'incidence des recours à un orthophoniste, un orthoptiste ou un psychiatre dans l'ensemble de la population d'étude était plus élevée parmi les enfants exposés à la lamotrigine pendant la grossesse que parmi les enfants non exposés (orthophoniste : TI 14,9 *versus* 11,8 ; IRR 1,3 [1,1-1,5] ; orthoptiste : TI 44,1 *versus* 35,6 ; IRR 1,2 [1,1-1,4] ; psychiatre : TI 4,9 *versus* 3,6 ; IRR 1,3 [1,0-1,8] ( $p=0,04$ )). Cependant, après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né, seul le risque de recours à un orthoptiste restait significativement augmenté parmi les enfants exposés à la lamotrigine.

Le risque de recours à un psychiatre ne différait pas entre les enfants exposés à la lamotrigine pendant la grossesse et les enfants non exposés.

**Tableau 19. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon l'exposition à la lamotrigine (LTG) pendant la grossesse (comparaison aux enfants non exposés) dans l'ensemble de la population d'étude**

	Enfants exposés à la LTG pendant la grossesse (N=2813)		Enfants non exposés (N=1 707 707)		IRR [IC 95%]	HR [IC 95%]*
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA		
<b>Diagnostic</b>						
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	47	4,7	15 165	2,5	<b>1,9 [1,4 - 2,5]</b>	<b>1,6 [1,2 - 2,1]</b>
Troubles envahissants du développement (F84)	10	1,0	4 254	0,7	1,4 [0,8 - 2,6]	1,3 [0,7 - 2,4]
Retard mental (F70-F79)	15	1,5	3 385	0,6	<b>2,7 [1,6 - 4,5]</b>	<b>2,4 [1,4 - 4,0]</b>
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	27	2,7	9 949	1,6	<b>1,6 [1,1 - 2,4]</b>	<b>1,5 [1,0 - 2,1]<sup>b</sup></b>
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	10	1,0	4 352	0,7	1,4 [0,7 - 2,6]	1,0 [0,6 - 1,9]
<b>Recours aux soins</b>						
Séance d'orthophonie	149	14,9	71 832	11,8	<b>1,3 [1,1 - 1,5]</b>	1,2 [1,0 - 1,4] <sup>c</sup>
Consultation d'orthoptie	410	44,1	203 120	35,6	<b>1,2 [1,1 - 1,4]</b>	<b>1,1 [1,0 - 1,2]<sup>d</sup></b>
Consultation de psychiatrie	49	4,9	22 261	3,6	<b>1,3 [1,0 - 1,8]<sup>a</sup></b>	1,0 [0,7 - 1,3]

LTG : lamotrigine TI : Taux d'incidence IRR : incidence rate ratio HR : Hazard ratio

IC95%: intervalle de confiance à 95%

\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, diagnostic de maladie psychiatrique hors tabac et alcool, antipsychotiques dans l'année précédant la grossesse, indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, ISRS pendant la grossesse, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

<sup>a</sup> p=0,04

<sup>b</sup> p=0,05

<sup>c</sup> p=0,07

<sup>d</sup> p=0,02

### 3.2.2. Parmi les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée

L'incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi parmi les enfants exposés à la lamotrigine pendant la grossesse en comparaison aux enfants non exposés pour le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée est présentée dans le tableau 20.

Dans le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée, le risque de diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi ne différait pas significativement entre les enfants exposés à la lamotrigine et les enfants non exposés en analyse multivariée, ni globalement ni en considérant chaque catégorie de diagnostic de troubles mentaux et du comportement séparément. Toutefois, ces estimations n'étaient basées que sur 17 cas au total parmi les enfants exposés à la lamotrigine.

Concernant les indicateurs de recours aux soins, dans le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée le risque de recours à un orthophoniste était 1,3 fois plus élevé parmi les enfants exposés à la lamotrigine comparé aux enfants non exposés (HR 1,3 [1,0-1,6] ( $p=0,03$ )). En revanche, le risque de recours à un orthoptiste ou un psychiatre ne différait pas significativement entre les deux groupes.



**Tableau 20. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon l'exposition à la lamotrigine (LTG) pendant la grossesse (comparaison aux enfants non exposés à un antiépileptique pendant la grossesse) parmi les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée**

	Enfants exposés à la LTG pendant la grossesse (N=1586)		Enfants non exposés (N=1 382 176)		IRR [IC 95%]	HR [IC 95%]*
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA		
<b>Diagnostic</b>						
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	17	3,0	11 010	2,2	1,3 [0,8 - 2,2]	1,4 [0,9 - 2,2]
Troubles envahissants du développement (F84)	5	0,9	3 131	0,6	1,4 [0,6 - 3,3]	1,4 [0,6 - 3,5]
Retard mental (F70-F79)	4	0,7	2 544	0,5	1,4 [0,5 - 3,6]	1,4 [0,5 - 3,8]
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	12	2,1	7 315	1,5	1,4 [0,8 - 2,5]	1,5 [0,8 - 2,6]
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	1	0,2	2 974	0,6	0,3 [0,0 - 2,1]	0,3 [0,0 - 2,1]
<b>Recours aux soins</b>						
Séance d'orthophonie	85	15,1	55 527	11,3	<b>1,3 [1,1 - 1,6]</b>	<b>1,3 [1,0 - 1,6]<sup>p</sup></b>
Consultation d'orthoptie	214	40,5	162 414	35,3	<b>1,1 [1,0 - 1,3]<sup>a</sup></b>	1,1 [0,9 - 1,2]
Consultation de psychiatrie	17	3,0	16 015	3,3	0,9 [0,6 - 1,5]	0,8 [0,5 - 1,3]

LTG : lamotrigine TI : Taux d'incidence IRR : incidence rate ratio HR : Hazard ratio

IC95%: intervalle de confiance à 95%

\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

<sup>a</sup> p=0,04

<sup>b</sup> p=0,03

### 3.3. Risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition *in utero* à la carbamazépine en monothérapie

#### 3.3.1. Dans l'ensemble de la population d'étude

L'incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi parmi les enfants exposés à la carbamazépine pendant la grossesse en comparaison aux enfants non exposés pour l'ensemble de la population d'étude est présentée dans le tableau 21.

L'incidence des diagnostics de troubles mentaux et du comportement (toutes catégories de diagnostics confondues) au cours du suivi était plus élevée parmi les enfants exposés à la carbamazépine pendant la grossesse que parmi les enfants non exposés (taux d'incidence pour 100 000 personnes-années [TI] : 6,3 *versus* 2,5 ; incidence rate ratio [IRR] : 2,5, IC95% : [1,4-4,6]). Cette différence concernait les catégories de diagnostics « troubles du développement psychologique » (TI 4,6 *versus* 1,6 ; IRR 2,8 [1,4-5,6]) et « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » (TI 3,4 *versus* 0,7 ; IRR 4,8 [2,2-10,7]). En revanche, l'incidence des diagnostics des catégories « troubles envahissants du développement » et « retard mental » ne différait pas significativement entre les enfants exposés à la carbamazépine et les enfants non exposés.

Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né, le risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi était plus élevé parmi les enfants exposés à la carbamazépine pendant la grossesse comparé aux enfants non exposés (hazard ratio [HR] 1,9 ; IC95% : [1,0-3,4] ( $p=0,04$ )). Le risque de « troubles du développement psychologique » était 2 fois plus élevé parmi les enfants exposés à la carbamazépine comparé aux enfants non exposés (HR 2,0 [1,0-4,1] ( $p=0,05$ )), et le risque de « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » 3,2 fois plus élevé (HR 3,2 [1,4-7,1]). En revanche, les risques de « troubles envahissants du développement » et de « retard mental » n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes. Toutefois ces estimations n'étaient basées que sur 11 cas de troubles mentaux et du comportement au total parmi les enfants exposés à la carbamazépine.

L'incidence des recours à un orthophoniste, un orthoptiste ou un psychiatre dans l'ensemble de la population d'étude ne différait pas entre les enfants exposés à la carbamazépine pendant la grossesse et les enfants non exposés (suivi par un orthophoniste : TI 16,7 *versus* 11,8 ; IRR 1,4 [1,0-2,0] ( $p=0,07$ ) ; suivi par un orthoptiste : TI 42,0 *versus* 35,6 ; IRR 1,2 [0,9-1,5] ; suivi par un psychiatre : 6,3 *versus* 3,6 ; IRR 1,7 [1,0-3,1] ( $p=0,07$ )). Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de

santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né, le risque de recours à un orthophoniste, un orthoptiste ou un psychiatre ne différerait pas significativement entre les enfants exposés à la carbamazépine et les enfants non exposés.

**Tableau 21. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon l'exposition à la carbamazépine (CBZ) pendant la grossesse (comparaison aux enfants non exposés) dans l'ensemble de la population d'étude**

	Enfants exposés à la CBZ pendant la grossesse (N=468)		Enfants non exposés (N=1 707 707)		IRR [IC 95%]	HR [IC 95%]*
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA		
<b>Diagnostic</b>						
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	11	6,3	15 165	2,5	<b>2,5 [1,4 - 4,6]</b>	<b>1,9 [1,0 - 3,4]<sup>c</sup></b>
Troubles envahissants du développement (F84)	3	1,7	4 254	0,7	2,4 [0,8 - 7,6]	1,7 [0,5 - 5,2]
Retard mental (F70-F79)	2	1,1	3 385	0,6	2,1 [0,5 - 8,2]	1,6 [0,4 - 6,6]
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	8	4,6	9 949	1,6	<b>2,8 [1,4 - 5,6]</b>	<b>2,0 [1,0 - 4,1]<sup>d</sup></b>
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	6	3,4	4 352	0,7	<b>4,8 [2,2 - 10,7]</b>	<b>3,2 [1,4 - 7,1]</b>
<b>Recours aux soins</b>						
Séance d'orthophonie	29	16,7	71 832	11,8	1,4 [1,0 - 2,0] <sup>a</sup>	1,2 [0,8 - 1,7]
Consultation d'orthoptie	68	42,0	203 120	35,6	1,2 [0,9 - 1,5]	1,1 [0,9 - 1,4]
Consultation de psychiatrie	11	6,3	22 261	3,6	1,7 [1,0 - 3,1] <sup>b</sup>	1,1 [0,6 - 2,0]

CBZ : carbamazépine TI : Taux d'incidence IRR : incidence rate ratio HR : Hazard ratio  
IC95%: intervalle de confiance à 95%

\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, diagnostic de maladie psychiatrique hors tabac et alcool, antipsychotiques dans l'année précédant la grossesse, indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, ISRS pendant la grossesse, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

<sup>a</sup> p=0,07

<sup>b</sup> p=0,07

<sup>c</sup> p=0,04

<sup>d</sup> p=0,05

### 3.3.2. Parmi les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée

L'incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi parmi les enfants exposés à la carbamazépine pendant la grossesse en comparaison aux enfants non exposés pour le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée est présentée dans le tableau 22.

Dans le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée, le risque de diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi ne différait pas significativement entre les enfants exposés à la carbamazépine et les enfants non exposés en analyse multivariée, ni globalement ni en considérant chaque catégorie de diagnostic de troubles mentaux et du comportement séparément. Toutefois il convient de noter que ces estimations n'étaient basées que sur 2 cas de troubles mentaux et du comportement au total parmi les enfants exposés à la carbamazépine.

Concernant les indicateurs de recours aux soins, dans le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée le risque de recours à un orthophoniste, un orthoptiste ou un psychiatre ne différait pas significativement entre les enfants exposés à la carbamazépine et les enfants non exposés.

**Tableau 22. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon l'exposition à la carbamazépine (CBZ) pendant la grossesse (comparaison aux enfants non exposés à un antiépileptique pendant la grossesse) parmi les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée**

	Enfants exposés à la CBZ pendant la grossesse (N=250)		Enfants non exposés (N=1 382 176)		IRR [IC 95%]	HR [IC 95%]*
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA		
<b>Diagnostic</b>						
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	2	2,2	11 010	2,2	1,0 [0,2 - 3,9]	0,9 [0,2 - 3,7]
Troubles envahissants du développement (F84)	0	0,0	3 131	0,6	-	-
Retard mental (F70-F79)	1	1,1	2 544	0,5	2,1 [0,3 - 14,8]	2,0 [0,3 - 14,2]
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	1	1,1	7 315	1,5	0,7 [0,1 - 5,1]	0,7 [0,1 - 4,8]
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	0	0,0	2 974	0,6	-	-
<b>Recours aux soins</b>						
Séance d'orthophonie	12	13,0	55 527	11,3	1,1 [0,7 - 2,0]	1,1 [0,6 - 1,9]
Consultation d'orthoptie	38	45,4	162 414	35,3	1,3 [0,9 - 1,8]	1,3 [0,9 - 1,7]
Consultation de psychiatrie	4	4,3	16 015	3,3	1,3 [0,5 - 3,5]	1,2 [0,4 - 3,2]

CBZ : carbamazépine TI : Taux d'incidence IRR : incidence rate ratio HR : Hazard ratio

IC95%: intervalle de confiance à 95%

\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

#### **4. Exposition aux autres traitements antiépileptiques et risque de troubles neuro-développementaux précoces**

##### 4.1. Caractéristiques des enfants exposés aux autres traitements antiépileptiques pendant la grossesse

###### 4.1.1. Caractéristiques sociodémographiques

Les caractéristiques sociodémographiques des mères selon l'exposition à un autre traitement antiépileptique d'intérêt sont présentées dans le tableau 23 pour l'ensemble de la population d'étude, et en annexe I dans le tableau 23bis pour le sous-groupe des mères sans maladie psychiatrique identifiée.

Généralement, les mères des enfants exposés aux autres traitements antiépileptiques (à l'exception du lévétiracétam) étaient en moyenne plus âgées que les mères des enfants non exposés, avec une proportion plus élevée de femmes âgées de 35 ans ou plus au moment de la grossesse. Par ailleurs, elles étaient plus souvent défavorisées sur le plan socioéconomique (particulièrement pour le phénobarbital). La distribution des années de fin de grossesse était variable selon les groupes.

Dans chacun des groupes, les mères sans maladie psychiatrique identifiée avaient des caractéristiques sociodémographiques proches de celles de l'ensemble de la population d'étude.

**Tableau 23. Caractéristiques sociodémographiques des mères\* selon l'exposition aux autres traitements antiépileptiques pendant la grossesse dans l'ensemble de la population**

	Non exposées (N=1 710 441)	Exposées au clonazepam (N=1246)	Exposées à la gabapentine (N=378)	Exposées au lévétiracétam (N=621)	Exposées à l'oxcarbazépine (N=143)	Exposées au phénobarbital (N=84)	Exposées à la prégabaline (N=1627)	Exposées au topiramate (N=477)	
Moyenne (écart-type)	29,8 (5,3)	32,1 (5,5)	32,2 (5,5)	29,3 (5,3)	30,6 (5,7)	31,4 (6,6)	32,3 (5,7)	30,5 (5,3)	
Age en fin de grossesse (ans)	moins de 25	276843 (16,2)	118 (9,5)	32 (8,5)	119 (19,2)	23 (16,1)	18 (21,4)	139 (8,5)	66 (13,8)
	[25-30[	562803 (32,9)	302 (24,2)	90 (23,8)	212 (34,1)	32 (22,4)	15 (17,9)	414 (25,4)	144 (30,2)
	[30-35[	547199 (32,0)	380 (30,5)	125 (33,1)	181 (29,1)	52 (36,4)	20 (23,8)	495 (30,4)	153 (32,1)
	35 et plus	323596 (18,9)	446 (35,8)	131 (34,7)	109 (17,6)	36 (25,2)	31 (36,9)	579 (35,6)	114 (23,9)
CMU-C	270199 (15,8)	303 (24,3)	82 (21,7)	134 (21,6)	36 (25,2)	27 (32,1)	404 (24,8)	79 (16,6)	
Salaire reconstitué à partir du montant des indemnités journalières de congé maternité	Manquant	660198 (38,6)	577 (46,3)	162 (42,9)	264 (42,5)	67 (46,9)	50 (59,5)	701 (43,1)	190 (39,8)
	< 1000 €**	75800 (7,2)	58 (8,7)	17 (7,9)	43 (12,0)	7 (9,2)	6 (17,6)	117 (12,6)	27 (9,4)
	1000 - 1499 €**	156470 (14,9)	126 (18,8)	50 (23,1)	73 (20,4)	18 (23,7)	9 (26,5)	177 (19,1)	63 (22,0)
	1500 - 1999 €**	349119 (33,2)	216 (32,3)	81 (37,5)	118 (33,1)	26 (34,2)	10 (29,4)	366 (39,5)	103 (35,9)
	2000 - 2499 €**	222451 (21,2)	135 (20,2)	34 (15,7)	56 (15,7)	17 (22,4)	7 (20,6)	136 (14,7)	61 (21,3)
	2500 - 2999 €**	118169 (11,3)	48 (7,2)	19 (8,8)	37 (10,4)	5 (6,6)	1 (2,9)	74 (8,0)	16 (5,6)
≥ 3000 €**	128234 (12,2)	86 (12,9)	15 (6,9)	30 (8,4)	3 (3,9)	1 (2,9)	56 (6,0)	17 (5,9)	
Année de fin de grossesse	2011	321046 (18,8)	601 (48,2)	59 (15,6)	90 (14,5)	32 (22,4)	15 (17,9)	230 (14,1)	93 (19,5)
	2012	488371 (28,6)	500 (40,1)	90 (23,8)	147 (23,7)	50 (35,0)	32 (38,1)	412 (25,3)	118 (24,7)
	2013	471047 (27,5)	83 (6,7)	116 (30,7)	202 (32,5)	27 (18,9)	23 (27,4)	465 (28,6)	128 (26,8)
	2014	429977 (25,1)	62 (5,0)	113 (29,9)	182 (29,3)	34 (23,8)	14 (16,7)	520 (32,0)	138 (28,9)

\* Sauf mention contraire, les chiffres indiqués correspondent aux effectifs (%)

\*\* % parmi les non manquants

#### 4.1.2. Indicateurs de santé maternelle

Les indicateurs de santé maternelle des mères selon l'exposition à un autre traitement antiépileptique d'intérêt sont présentés dans le tableau 24 pour l'ensemble de la population d'étude, et en annexe I dans le tableau 24bis pour le sous-groupe des mères sans maladie psychiatrique identifiée.

Généralement, les mères des enfants exposés aux autres traitements antiépileptiques (à l'exception de la prégabaline) avaient plus souvent été supplémentées en acide folique que les mères des enfants non exposés. Par ailleurs, elles étaient plus souvent consommatrices d'alcool ou de tabac selon les indicateurs retenus, et avaient plus souvent un diagnostic de pathologie psychiatrique. Elles étaient plus souvent utilisatrices d'antidépresseurs, d'antipsychotiques, d'anxiolytiques et d'hypnotiques, à la fois avant et pendant la grossesse.

Dans le sous-groupe des mères sans maladie psychiatrique identifiée, les mêmes différences étaient observées concernant la supplémentation en acide folique et l'utilisation d'anxiolytiques pendant la grossesse. Cependant, la proportion de mères consommatrices de tabac selon l'indicateur retenu différait peu selon l'exposition à un autre traitement antiépileptique d'intérêt ; de plus, la proportion de mères consommatrices d'alcool selon l'indicateur retenu, ou avec un diagnostic de pathologie psychiatrique ou une utilisation d'antidépresseurs, d'antipsychotiques ou d'hypnotiques avant ou pendant la grossesse était inférieure à 2% quel que soit le statut d'exposition à un autre traitement antiépileptique pendant la grossesse.



**Tableau 24. Indicateurs de santé maternelle\* selon l'exposition aux autres traitements antiépileptiques pendant la grossesse dans l'ensemble de la population**

	Non exposées (N=1 710 441)	Exposées au clonazepam (N=1246)	Exposées à la gabapentine (N=378)	Exposées au lévétiracétam (N=621)	Exposées à l'oxcarbazépine (N=143)	Exposées au phénobarbital (N=84)	Exposées à la prégabaline (N=1627)	Exposées au topiramate (N=477)	
Acide folique	482209 (28,2)	360 (28,9)	139 (36,8)	396 (63,8)	89 (62,2)	32 (38,1)	440 (27,0)	179 (37,5)	
Indicateur de consommation d'alcool	5503 (0,3)	35 (2,8)	6 (1,6)	13 (2,1)	1 (0,7)	2 (2,4)	21 (1,3)	7 (1,5)	
Indicateur de consommation de tabac	137968 (8,1)	165 (13,2)	66 (17,5)	69 (11,1)	13 (9,1)	8 (9,5)	257 (15,8)	43 (9,0)	
Diagnostic de maladie psychiatrique hors tabac et alcool	41553 (2,4)	216 (17,3)	43 (11,4)	51 (8,2)	36 (25,2)	15 (17,9)	169 (10,4)	54 (11,3)	
Antidépresseurs avant la grossesse	105848 (6,2)	494 (39,6)	143 (37,8)	68 (11,0)	37 (25,9)	13 (15,5)	603 (37,1)	185 (38,8)	
Antidépresseurs pendant la grossesse	38561 (2,3)	393 (31,5)	100 (26,5)	30 (4,8)	29 (20,3)	7 (8,3)	422 (25,9)	113 (23,7)	
ISRS pendant la grossesse	27188 (1,6)	201 (16,1)	42 (11,1)	23 (3,7)	22 (15,4)	5 (6,0)	172 (10,6)	55 (11,5)	
Antipsychotiques avant la grossesse	12497 (0,7)	123 (9,9)	24 (6,3)	15 (2,4)	31 (21,7)	6 (7,1)	79 (4,9)	30 (6,3)	
Antipsychotiques pendant la grossesse	11281 (0,7)	109 (8,7)	17 (4,5)	8 (1,3)	24 (16,8)	5 (6,0)	67 (4,1)	27 (5,7)	
Anxiolytiques avant la grossesse	243326 (14,2)	522 (41,9)	150 (39,7)	232 (37,4)	59 (41,3)	28 (33,3)	659 (40,5)	188 (39,4)	
Anxiolytiques pendant la grossesse	106177 (6,2)	389 (31,2)	112 (29,6)	173 (27,9)	50 (35,0)	23 (27,4)	429 (26,4)	103 (21,6)	
Hypnotiques avant la grossesse	69084 (4,0)	287 (23,0)	72 (19,0)	57 (9,2)	20 (14,0)	12 (14,3)	315 (19,4)	71 (14,9)	
Hypnotiques pendant la grossesse	18314 (1,1)	157 (12,6)	32 (8,5)	28 (4,5)	15 (10,5)	4 (4,8)	149 (9,2)	34 (7,1)	
Indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique (nombre de classes ATC de psychotropes)	0	1406243 (82,2)	492 (39,5)	157 (41,5)	366 (58,9)	65 (45,5)	53 (63,1)	701 (43,1)	217 (45,5)
	1	184570 (10,8)	283 (22,7)	91 (24,1)	138 (22,2)	33 (23,1)	10 (11,9)	355 (21,8)	92 (19,3)
	2	67558 (3,9)	149 (12,0)	49 (13,0)	54 (8,7)	14 (9,8)	8 (9,5)	227 (14,0)	69 (14,5)
	3	27762 (1,6)	102 (8,2)	40 (10,6)	28 (4,5)	5 (3,5)	4 (4,8)	133 (8,2)	36 (7,5)
	4	12338 (0,7)	81 (6,5)	14 (3,7)	11 (1,8)	4 (2,8)	5 (6,0)	83 (5,1)	32 (6,7)
	≥5	11970 (0,7)	139 (11,2)	27 (7,2)	24 (3,9)	22 (15,4)	4 (4,8)	128 (7,9)	31 (6,5)

\* Sauf mention contraire, les chiffres indiqués correspondent aux effectifs (%)

#### 4.1.3. Caractéristiques du nouveau-né

Les caractéristiques néonatales des enfants selon l'exposition à un autre traitement antiépileptique d'intérêt sont présentées dans le tableau 25 pour l'ensemble de la population d'étude, et en annexe I dans le tableau 25bis pour le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée.

Généralement, les enfants exposés aux autres traitements antiépileptiques ne différaient pas notablement des enfants non exposés en termes de sexe. Toutefois, ils tendaient à être plus souvent nés prématurément et à avoir plus souvent un poids inférieur à 2500 g à la naissance et un petit poids pour l'âge gestationnel. La proportion d'enfants avec un diagnostic de pathologie néonatale était du même ordre de grandeur parmi les enfants exposés aux autres traitements antiépileptiques et les enfants non exposés ; il s'agissait dans la grande majorité des cas d'un diagnostic d'hypoxie néonatale.

Dans chacun des groupes, les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée avaient des caractéristiques néonatales proches de ceux de l'ensemble de la population d'étude.

**Tableau 25. Caractéristiques du nouveau-né\* selon l'exposition aux autres traitements antiépileptiques pendant la grossesse dans l'ensemble de la population**

	Non exposés (N=1 710 441)	Exposés au clonazepam (N=1246)	Exposés à la gabapentine (N=378)	Exposés au lévétiracétam (N=621)	Exposés à l'oxcarbazépine (N=143)	Exposés au phénobarbital (N=84)	Exposés à la prégabaline (N=1627)	Exposés au topiramate (N=477)	
	Moyenne (écart-type)	39,1 (1,7)	38,9 (1,9)	38,6 (2,1)	38,9 (2,0)	38,8 (1,9)	38,8 (2,0)	38,9 (1,9)	39,0 (2,1)
Age gestationnel	22 - 26 SA	2041 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,7)	0 (0,0)	3 (0,2)	1 (0,2)
	27 - 31 SA	8584 (0,5)	9 (0,7)	2 (0,5)	6 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	9 (0,6)	6 (1,3)
	32 - 34 SA	20638 (1,2)	28 (2,2)	23 (6,1)	11 (1,8)	3 (2,1)	1 (1,2)	37 (2,3)	10 (2,1)
	35 - 36 SA	59992 (3,5)	55 (4,4)	21 (5,6)	33 (5,3)	6 (4,2)	3 (3,6)	61 (3,7)	19 (4,0)
	≥ 37 SA	1619186 (94,7)	1153 (92,5)	332 (87,8)	570 (91,8)	133 (93,0)	79 (94,0)	1517 (93,2)	441 (92,5)
Sexe	Garçons	873972 (51,1)	597 (47,9)	206 (54,5)	292 (47,0)	65 (45,5)	43 (51,2)	847 (52,1)	254 (53,2)
	Moyenne (écart-type)	3288 (513)	3220 (553)	3190 (600)	3152 (540)	3218 (597)	3087 (593)	3263 (563)	3257 (579)
Poids	< 2500 g	91455 (5,3)	105 (8,4)	47 (12,4)	60 (9,7)	12 (8,4)	12 (14,3)	118 (7,3)	32 (6,7)
	2500 - 2999 g	337541 (19,7)	278 (22,3)	73 (19,3)	152 (24,5)	30 (21,0)	20 (23,8)	324 (19,9)	90 (18,9)
	3000 - 3499 g	704348 (41,2)	485 (38,9)	140 (37,0)	251 (40,4)	60 (42,0)	35 (41,7)	630 (38,7)	203 (42,6)
	≥ 3500 g	577097 (33,7)	378 (30,3)	118 (31,2)	158 (25,4)	41 (28,7)	17 (20,2)	555 (34,1)	152 (31,9)
Petit poids pour l'âge gestationnel	167376 (9,8)	159 (12,8)	45 (11,9)	82 (13,2)	14 (9,8)	17 (20,2)	177 (10,9)	55 (11,5)	
Pathologie néonatale	222201 (13,0)	197 (15,8)	53 (14,0)	85 (13,7)	17 (11,9)	9 (10,7)	231 (14,2)	74 (15,5)	

\* Sauf mention contraire, les chiffres indiqués correspondent aux effectifs (%)

#### 4.2. Risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition *in utero* au clonazepam en monothérapie

L'incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi parmi les enfants exposés au clonazepam pendant la grossesse en comparaison aux enfants non exposés est présentée dans le tableau 26 pour l'ensemble de la population d'étude, et en annexe I dans le tableau 26bis pour le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée.

Dans l'ensemble de la population d'étude, l'incidence des diagnostics de troubles mentaux et du comportement (toutes catégories de diagnostics confondues) au cours du suivi était plus élevée parmi les enfants exposés au clonazepam pendant la grossesse que parmi les enfants non exposés. Cette différence concernait les catégories de diagnostics « troubles envahissants du développement », « troubles du développement psychologique » et « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence ». En revanche, l'incidence du retard mental ne différait pas significativement entre les enfants exposés au clonazepam et les enfants non exposés. Toutefois cette dernière estimation était basée sur un nombre de cas limité parmi les exposés. Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né, le risque de diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi ne différait pas significativement entre les enfants exposés au clonazepam pendant la grossesse et les enfants non exposés, ni globalement ni en considérant séparément les différentes catégories de troubles mentaux et du comportement.

De même, dans le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée, le risque de diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi ne différait pas significativement en analyse multivariée entre les enfants exposés au clonazepam et les enfants non exposés (mais seulement 5 cas de troubles mentaux et du comportement au total parmi les exposés).

L'incidence des recours à un orthophoniste ou un psychiatre dans l'ensemble de la population d'étude était plus élevée parmi les enfants exposés au clonazepam pendant la grossesse comparé aux enfants non exposés. En revanche, l'incidence des recours à un orthoptiste ne différait pas entre les deux groupes. Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né, le risque de recours à un orthophoniste, un orthoptiste ou un psychiatre ne différait pas significativement entre les enfants exposés au clonazepam et les enfants non exposés.

De même, dans le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée le risque de recours à un orthophoniste, un orthoptiste ou un psychiatre ne différait pas significativement entre les enfants exposés au clonazepam et les enfants non exposés.

**Tableau 26. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon l'exposition au clonazepam pendant la grossesse (comparaison aux enfants non exposés)**

	Ensemble de la population				IRR [IC 95%]	HR [IC 95%]*	Enfants nés de
	Enfants exposés au clonazepam pendant la grossesse (N=1246)		Enfants non exposés (N=1 710 441)				mère sans
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA			maladie psychiatrique identifiée
<b>Diagnostic</b>							
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	28	5,1	15 270	2,5	<b>2,0 [1,4 - 2,9]</b>	1,1 [0,8 - 1,6]	0,9 [0,4 - 2,2]
Troubles envahissants du développement (F84)	8	1,4	4 280	0,7	<b>2,0 [1,0 - 4,1]<sup>a</sup></b>	1,1 [0,5 - 2,1]	1,1 [0,3 - 4,5]
Retard mental (F70-F79)	3	0,5	3 398	0,6	1,0 [0,3 - 3,0]	0,6 [0,2 - 1,9]	1,7 [0,4 - 6,6]
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	18	3,2	10 010	1,6	<b>2,0 [1,2 - 3,1]</b>	1,1 [0,7 - 1,7]	1,3 [0,5 - 3,1]
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	12	2,2	4 398	0,7	<b>3,0 [1,7 - 5,3]</b>	1,4 [0,8 - 2,5]	-
<b>Recours aux soins</b>							
Séance d'orthophonie	97	17,7	72 012	11,9	<b>1,5 [1,2 - 1,8]</b>	0,9 [0,7 - 1,1]	0,8 [0,6 - 1,2]
Consultation d'orthoptie	186	36,1	203 489	35,6	1,0 [0,9 - 1,2]	1,0 [0,8 - 1,1]	0,9 [0,7 - 1,2]
Consultation de psychiatrie	44	8,0	22 365	3,7	<b>2,2 [1,6 - 2,9]</b>	1,2 [0,9 - 1,7]	1,2 [0,7 - 2,3]

TI : Taux d'incidence

IRR : incidence rate ratio

HR : Hazard ratio

IC95%: intervalle de confiance à 95%

\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, diagnostic de maladie psychiatrique hors tabac et alcool, antipsychotiques dans l'année précédant la grossesse, indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, ISRS pendant la grossesse, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

\*\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

<sup>a</sup> p=0,04

#### 4.3. Risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition *in utero* à la gabapentine en monothérapie

L'incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi parmi les enfants exposés à la gabapentine pendant la grossesse en comparaison aux enfants non exposés est présentée dans le tableau 27 pour l'ensemble de la population d'étude, et en annexe I dans le tableau 27bis pour le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée.

Dans l'ensemble de la population d'étude, l'incidence des diagnostics de troubles mentaux et du comportement (toutes catégories de diagnostics confondues) au cours du suivi ne différait pas selon l'exposition à la gabapentine pendant la grossesse. Cependant, l'incidence des diagnostics de la catégorie « troubles envahissants du développement » était plus élevée parmi les enfants exposés à la gabapentine comparé aux non exposés. Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né, le risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi ne différait pas significativement entre les enfants exposés à la gabapentine pendant la grossesse et les enfants non exposés. Toutefois il convient de noter que ces estimations n'étaient basées que sur 4 cas au total parmi les enfants exposés à la gabapentine.

De même, dans le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée, le risque de diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi ne différait pas significativement en analyse multivariée entre les enfants exposés à la gabapentine et les enfants non exposés (mais seulement 2 cas de troubles mentaux et du comportement au total parmi les exposés).

L'incidence des recours à un orthophoniste, un orthoptiste ou un psychiatre dans l'ensemble de la population d'étude ne différait pas entre les enfants exposés à la gabapentine pendant la grossesse et les enfants non exposés. Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né, le risque de recours à un orthophoniste, un orthoptiste ou un psychiatre ne différait pas significativement entre les enfants exposés à la gabapentine et les enfants non exposés.

De même, dans le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée le risque de recours à un orthophoniste, un orthoptiste ou un psychiatre ne différait pas significativement entre les enfants exposés à la gabapentine et les enfants non exposés.

**Tableau 27. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon l'exposition à la gabapentine pendant la grossesse (comparaison aux enfants non exposés)**

	Ensemble de la population				IRR [IC 95%]	HR [IC 95%]*	Enfants nés de
	Enfants exposés à la gabapentine pendant la grossesse (N=378)		Enfants non exposés (N=1 710 441)				mère sans
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA			maladie psychiatrique identifiée
<b>Diagnostic</b>							HR [IC 95%**
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	4	3,1	15 270	2,5	1,2 [0,5 - 3,3]	0,8 [0,3 - 2,1]	1,4 [0,4 - 5,7]
Troubles envahissants du développement (F84)	3	2,3	4 280	0,7	<b>3,3 [1,1 - 10,3]</b>	2,3 [0,8 - 7,3]	2,7 [0,4 - 19,2]
Retard mental (F70-F79)	0	0,0	3 398	0,6	-	-	-
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	4	3,1	10 010	1,6	1,9 [0,7 - 5,0]	1,3 [0,5 - 3,3]	2,2 [0,5 - 8,6]
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	0	0,0	4 398	0,7	-	-	-
<b>Recours aux soins</b>							
Séance d'orthophonie	11	8,5	72 012	11,9	0,7 [0,4 - 1,3]	0,6 [0,4 - 1,2]	0,9 [0,4 - 2,1]
Consultation d'orthoptie	42	35,1	203 489	35,6	1,0 [0,7 - 1,3]	0,9 [0,7 - 1,2]	1,1 [0,7 - 1,7]
Consultation de psychiatrie	6	4,6	22 365	3,7	1,3 [0,6 - 2,8]	0,9 [0,4 - 2,0]	1,7 [0,5 - 5,3]

TI : Taux d'incidence

IRR : incidence rate ratio

HR : Hazard ratio

IC95%: intervalle de confiance à 95%

\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, diagnostic de maladie psychiatrique hors tabac et alcool, antipsychotiques dans l'année précédant la grossesse, indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, ISRS pendant la grossesse, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

\*\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

#### 4.4. Risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition *in utero* au lévétiracétam en monothérapie

L'incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi parmi les enfants exposés au lévétiracétam pendant la grossesse en comparaison aux enfants non exposés est présentée dans le tableau 28 pour l'ensemble de la population d'étude, et en annexe I dans le tableau 28bis pour le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée.

Dans l'ensemble de la population d'étude, l'incidence des diagnostics de troubles mentaux et du comportement (toutes catégories de diagnostics confondues) au cours du suivi ne différait pas selon l'exposition au lévétiracétam pendant la grossesse. Cependant, l'incidence des diagnostics de la catégorie « troubles envahissants du développement » était plus élevée parmi les enfants exposés au lévétiracétam comparé aux non exposés. Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né, le risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi ne différait pas significativement entre les enfants exposés au lévétiracétam pendant la grossesse et les enfants non exposés. Toutefois il convient de noter que ces estimations n'étaient basées que sur 8 cas au total parmi les enfants exposés au lévétiracétam.

De même, dans le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée, le risque de diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi ne différait pas significativement en analyse multivariée entre les enfants exposés au lévétiracétam et les enfants non exposés (mais seulement 4 cas de troubles mentaux et du comportement au total parmi les exposés).

Dans l'ensemble de la population d'étude, l'incidence des recours à un orthoptiste était plus élevée parmi les enfants exposés au lévétiracétam pendant la grossesse comparé aux enfants non exposés. En revanche, l'incidence des recours à un orthophoniste ou un psychiatre ne différait pas entre les enfants exposés au lévétiracétam pendant la grossesse et les enfants non exposés. Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né, les enfants exposés au lévétiracétam pendant la grossesse avaient un risque de recours à un orthoptiste 1,2 fois plus élevé que les enfants non exposés (HR 1,2 [1,0-1,5] ( $p=0,03$ )). En revanche, le risque de recours à un orthophoniste ou un psychiatre ne différait pas significativement entre les deux groupes.

Dans le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée, les enfants exposés au lévétiracétam pendant la grossesse avaient un risque de recours à un orthoptiste 1,3 fois plus élevé que les enfants non exposés (HR 1,3 [1,0-1,7] ( $p=0,04$ )) et un risque de recours à un psychiatre 2 fois plus élevé



(HR 2,0 [1,0-4,1] ( $p=0,04$ )). En revanche, le risque de recours à un orthophoniste ne différait pas significativement entre les deux groupes.

**Tableau 28. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon l'exposition au lévétiracétam pendant la grossesse (comparaison aux enfants non exposés)**

	Ensemble de la population				IRR [IC 95%]	HR [IC 95%]*	Enfants nés de
	Enfants exposés au		Enfants non exposés				mère sans
	Nb de	TI	Nb de	TI			maladie
	cas	pour 1000 PA	cas	pour 1000 PA		psychiatrique	
	la grossesse (N=621)		(N=1 710 441)			identifiée	HR [IC 95%**]
<b>Diagnostic</b>							
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	8	3,7	15 270	2,5	1,5 [0,7 - 3,0]	1,2 [0,6 - 2,4]	1,5 [0,6 - 4,1]
Troubles envahissants du développement (F84)	4	1,8	4 280	0,7	<b>2,6 [1,0 - 7,0]<sup>a</sup></b>	2,5 [0,9 - 6,6]	3,0 [0,8 - 12,2]
Retard mental (F70-F79)	1	0,5	3 398	0,6	0,8 [0,1 - 5,9]	0,7 [0,1 - 4,9]	-
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	5	2,3	10 010	1,6	1,4 [0,6 - 3,4]	1,2 [0,5 - 2,9]	1,2 [0,3 - 4,8]
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	3	1,4	4 398	0,7	1,9 [0,6 - 6,0]	1,3 [0,4 - 4,1]	2,6 [0,7 - 10,4]
<b>Recours aux soins</b>							
Séance d'orthophonie	22	10,2	72 012	11,9	0,9 [0,6 - 1,3]	0,8 [0,6 - 1,3]	1,2 [0,7 - 2,0]
Consultation d'orthoptie	95	48,4	203 489	35,6	<b>1,4 [1,1 - 1,7]</b>	<b>1,2 [1,0 - 1,5]<sup>b</sup></b>	<b>1,3 [1,0 - 1,7]<sup>c</sup></b>
Consultation de psychiatrie	12	5,6	22 365	3,7	1,5 [0,9 - 2,7]	1,2 [0,7 - 2,2]	<b>2,0 [1,0 - 4,1]<sup>d</sup></b>

TI : Taux d'incidence

IRR : incidence rate ratio

HR : Hazard ratio

IC95%: intervalle de confiance à 95%

\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, diagnostic de maladie psychiatrique hors tabac et alcool, antipsychotiques dans l'année précédant la grossesse, indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, ISRS pendant la grossesse, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

\*\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

<sup>a</sup>  $p=0,05$

<sup>b</sup>  $p=0,03$

<sup>c</sup>  $p=0,04$

<sup>d</sup>  $p=0,04$

#### 4.5. Risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition *in utero* à l'oxcarbazépine en monothérapie

L'incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi parmi les enfants exposés à l'oxcarbazépine pendant la grossesse en comparaison aux enfants non exposés est présentée dans le tableau 29 pour l'ensemble de la population d'étude, et en annexe I dans le tableau 29bis pour le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée.

Dans l'ensemble de la population d'étude, l'incidence des diagnostics de troubles mentaux et du comportement (toutes catégories de diagnostics confondues) au cours du suivi ne différait pas entre les enfants exposés à l'oxcarbazépine pendant la grossesse et les enfants non exposés. Cependant, l'incidence des « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » était plus élevée parmi les enfants exposés à l'oxcarbazépine comparé aux enfants non exposés. Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né, le risque de diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi ne différait pas significativement entre les enfants exposés à l'oxcarbazépine pendant la grossesse et les enfants non exposés, ni globalement ni en considérant séparément les différentes catégories de troubles mentaux et du comportement. Toutefois il convient de noter que ces estimations étaient basées sur seulement 3 cas au total parmi les exposés.

Dans le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée, aucun diagnostic de troubles mentaux et comportementaux n'était survenu au cours du suivi parmi les enfants exposés à l'oxcarbazépine.

L'incidence des recours à un orthophoniste ou un orthoptiste dans l'ensemble de la population d'étude était plus élevée parmi les enfants exposés à l'oxcarbazépine pendant la grossesse comparé aux enfants non exposés. En revanche, l'incidence des recours à un psychiatre ne différait pas entre les deux groupes. Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né, alors que le risque de recours à un orthophoniste ou un psychiatre ne différait pas significativement entre les enfants exposés à l'oxcarbazépine et les enfants non exposés, le risque de recours à un orthoptiste restait plus élevé parmi les enfants exposés à l'oxcarbazépine.

Dans le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée le risque de recours à un orthophoniste, un orthoptiste ou un psychiatre ne différait pas significativement entre les enfants exposés à l'oxcarbazépine et les enfants non exposés.

**Tableau 29. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon l'exposition à l'oxcarbazépine pendant la grossesse (comparaison aux enfants non exposés)**

	Ensemble de la population				IRR [IC 95%]	HR [IC 95%]*	Enfants nés de
	Enfants exposés à l'oxcarbazépine pendant la grossesse (N=143)		Enfants non exposés (N=1 710 441)				mère sans
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA			maladie psychiatrique identifiée
<b>Diagnostic</b>							
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	3	5,6	15 270	2,5	2,3 [0,7 - 7,0]	1,4 [0,5 - 4,4]	-
Troubles envahissants du développement (F84)	1	1,9	4 280	0,7	2,7 [0,4 - 18,8]	1,7 [0,2 - 12,4]	-
Retard mental (F70-F79)	0	0,0	3 398	0,6	-	-	-
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	1	1,9	10 010	1,6	1,1 [0,2 - 8,0]	0,7 [0,1 - 5,3]	-
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	2	3,7	4 398	0,7	<b>5,2 [1,3 - 20,8]</b>	2,7 [0,7 - 10,7]	-
<b>Recours aux soins</b>							
Séance d'orthophonie	13	24,6	72 012	11,9	<b>2,1 [1,2 - 3,6]</b>	1,7 [1,0 - 2,9] <sup>a</sup>	1,3 [0,5 - 3,5]
Consultation d'orthoptie	31	64,7	203 489	35,6	<b>1,8 [1,3 - 2,6]</b>	<b>1,7 [1,2 - 2,4]</b>	1,2 [0,6 - 2,3]
Consultation de psychiatrie	3	5,6	22 365	3,7	1,5 [0,5 - 4,7]	0,9 [0,3 - 2,7]	2,5 [0,6 - 10,0]

TI : Taux d'incidence

IRR : incidence rate ratio

HR : Hazard ratio

IC95%: intervalle de confiance à 95%

\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, diagnostic de maladie psychiatrique hors tabac et alcool, antipsychotiques dans l'année précédant la grossesse, indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, ISRS pendant la grossesse, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

\*\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

<sup>a</sup> p=0,06

#### 4.6. Risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition *in utero* au phénobarbital en monothérapie

L'incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi parmi les enfants exposés au phénobarbital pendant la grossesse en comparaison aux enfants non exposés est présentée dans le tableau 30 pour l'ensemble de la population d'étude, et en annexe I dans le tableau 30bis pour le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée.

Dans l'ensemble de la population d'étude, l'incidence des diagnostics de troubles mentaux et du comportement (toutes catégories de diagnostics confondues) au cours du suivi ne différait pas selon l'exposition au phénobarbital pendant la grossesse. Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né, le risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi ne différait pas significativement entre les enfants exposés au phénobarbital pendant la grossesse et les enfants non exposés. Toutefois ces estimations n'étaient basées que sur 2 cas au total parmi les enfants exposés au phénobarbital.

Dans le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée, le risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi ne différait pas significativement en analyse multivariée entre les enfants exposés au phénobarbital et les enfants non exposés (mais seulement 1 cas de troubles mentaux et du comportement au total parmi les exposés). Cependant, le risque de « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » était plus élevé parmi les enfants exposés au phénobarbital comparé aux enfants non exposés.

L'incidence des recours à un orthophoniste, un orthoptiste ou un psychiatre dans l'ensemble de la population d'étude ne différait pas entre les enfants exposés au phénobarbital pendant la grossesse et les enfants non exposés. Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né, le risque de recours à un orthophoniste, un orthoptiste ou un psychiatre ne différait pas significativement entre les enfants exposés au phénobarbital et les enfants non exposés.

De même, dans le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée le risque de recours à un orthophoniste, un orthoptiste ou un psychiatre ne différait pas significativement entre les enfants exposés au phénobarbital et les enfants non exposés.

**Tableau 30. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon l'exposition au phénobarbital pendant la grossesse (comparaison aux enfants non exposés)**

	Ensemble de la population				Enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée		
	Enfants exposés au phénobarbital pendant la grossesse (N=84)		Enfants non exposés (N=1 710 441)		IRR [IC 95%]	HR [IC 95%]*	HR [IC 95%**]
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA			
<b>Diagnostic</b>							
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	2	6,1	15 270	2,5	2,4 [0,6 - 9,7]	1,2 [0,3 - 5,0]	2,0 [0,3 - 14,0]
Troubles envahissants du développement (F84)	0	0,0	4 280	0,7	-	-	-
Retard mental (F70-F79)	1	3,0	3 398	0,6	5,5 [0,8 - 38,9]	3,0 [0,4 - 21,4]	-
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	1	3,0	10 010	1,6	1,9 [0,3 - 13,2]	0,9 [0,1 - 6,7]	-
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	1	3,0	4 398	0,7	4,2 [0,6 - 30,0]	2,1 [0,3 - 14,9]	<b>7,6 [1,1 - 53,6]</b>
<b>Recours aux soins</b>							
Séance d'orthophonie	7	21,7	72 012	11,9	1,8 [0,9 - 3,8]	1,5 [0,7 - 3,2]	1,4 [0,4 - 4,2]
Consultation d'orthoptie	10	32,8	203 489	35,6	0,9 [0,5 - 1,7]	0,9 [0,5 - 1,7]	1,0 [0,4 - 2,2]
Consultation de psychiatrie	2	6,1	22 365	3,7	1,7 [0,4 - 6,7]	1,2 [0,3 - 4,7]	3,1 [0,8 - 12,2]

TI : Taux d'incidence

IRR : incidence rate ratio

HR : Hazard ratio

IC95%: intervalle de confiance à 95%

\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, diagnostic de maladie psychiatrique hors tabac et alcool, antipsychotiques dans l'année précédant la grossesse, indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, ISRS pendant la grossesse, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

\*\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

#### 4.7. Risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition *in utero* à la prégabaline en monothérapie

L'incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi parmi les enfants exposés à la prégabaline pendant la grossesse en comparaison aux enfants non exposés est présentée dans le tableau 31 pour l'ensemble de la population d'étude, et en annexe I dans le tableau 31bis pour le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée.

Dans l'ensemble de la population d'étude, l'incidence des diagnostics de troubles mentaux et du comportement (toutes catégories de diagnostics confondues) au cours du suivi était 2 fois plus élevée parmi les enfants exposés à la prégabaline pendant la grossesse comparé aux enfants non exposés. Cette différence concernait le « retard mental », les « troubles du développement psychologique », et les « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence ». Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né, les enfants exposés à la prégabaline pendant la grossesse avaient un risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi 1,5 fois plus élevé que les enfants non exposés (HR 1,5 [1,0-2,1] ( $p=0,04$ )). En revanche, les risques des différentes catégories de troubles mentaux et du comportement ne différaient pas significativement entre les deux groupes.

Dans le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée, le risque de « retard mental » était 3 fois plus élevé en analyse multivariée parmi les enfants exposés à la prégabaline pendant la grossesse comparé aux enfants non exposés.

L'incidence des recours à un orthoptiste dans l'ensemble de la population d'étude était plus élevée parmi les enfants exposés à la prégabaline pendant la grossesse comparé aux enfants non exposés. En revanche, l'incidence des recours à un orthophoniste ou un psychiatre ne différait pas entre les deux groupes. Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né, alors que le risque de recours à un orthophoniste ou un psychiatre ne différait pas significativement entre les enfants exposés à la prégabaline et les enfants non exposés, le risque de recours à un orthoptiste restait plus élevé parmi les enfants exposés à la prégabaline.

Dans le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée le risque de recours à un orthoptiste était également plus élevé parmi les enfants exposés à la prégabaline que parmi les enfants non exposés.

**Tableau 31. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon l'exposition à la prégabaline pendant la grossesse (comparaison aux enfants non exposés)**

	Ensemble de la population				IRR [IC 95%]	HR [IC 95%]*	Enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée
	Enfants exposés à la prégabaline pendant la grossesse (N=1627)		Enfants non exposés (N=1 710 441)				HR [IC 95%**]
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA			
<b>Diagnostic</b>							
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	28	5,0	15 270	2,5	<b>2,0 [1,4 - 2,9]</b>	<b>1,5 [1,0 - 2,1]<sup>a</sup></b>	1,3 [0,6 - 2,7]
Troubles envahissants du développement (F84)	7	1,2	4 280	0,7	1,8 [0,9 - 3,8]	1,4 [0,7 - 2,9]	0,7 [0,1 - 4,8]
Retard mental (F70-F79)	7	1,2	3 398	0,6	<b>2,3 [1,1 - 4,7]</b>	1,7 [0,8 - 3,6]	<b>3,1 [1,2 - 8,3]</b>
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	16	2,9	10 010	1,6	<b>1,8 [1,1 - 2,9]</b>	1,3 [0,8 - 2,2]	1,1 [0,4 - 3,0]
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	9	1,6	4 398	0,7	<b>2,2 [1,2 - 4,3]</b>	1,4 [0,8 - 2,8]	1,4 [0,3 - 5,5]
<b>Recours aux soins</b>							
Séance d'orthophonie	61	11,0	72 012	11,9	0,9 [0,7 - 1,2]	0,9 [0,7 - 1,2]	1,0 [0,7 - 1,5]
Consultation d'orthoptie	225	43,3	203 489	35,6	<b>1,2 [1,1 - 1,4]</b>	<b>1,2 [1,1 - 1,4]</b>	<b>1,4 [1,1 - 1,6]</b>
Consultation de psychiatrie	23	4,1	22 365	3,7	1,1 [0,7 - 1,7]	0,9 [0,6 - 1,3]	1,0 [0,5 - 2,1]

TI : Taux d'incidence

IRR : incidence rate ratio

HR : Hazard ratio

IC95%: intervalle de confiance à 95%

\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, diagnostic de maladie psychiatrique hors tabac et alcool, antipsychotiques dans l'année précédant la grossesse, indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, ISRS pendant la grossesse, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

\*\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

<sup>a</sup> p=0,04

#### 4.8. Risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition *in utero* au topiramate en monothérapie

L'incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi parmi les enfants exposés au topiramate pendant la grossesse en comparaison aux enfants non exposés est présentée dans le tableau 32 pour l'ensemble de la population d'étude, et en annexe I dans le tableau 32bis pour le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée.

Dans l'ensemble de la population d'étude, l'incidence des diagnostics de troubles mentaux et du comportement (toutes catégories de diagnostics confondues) au cours du suivi ne différait pas significativement entre les enfants exposés au topiramate pendant la grossesse et les enfants non exposés. Cependant l'incidence des « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » était plus élevée parmi les enfants exposés au topiramate. Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né, le risque de diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi ne différait pas significativement entre les enfants exposés au topiramate pendant la grossesse et les enfants non exposés, ni globalement ni en considérant séparément les différentes catégories de troubles mentaux et du comportement. Toutefois ces estimations n'étaient basées que sur 7 cas au total parmi les exposés.

Dans le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée, le risque de diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi ne différait pas significativement en analyse multivariée entre les enfants exposés au topiramate et les enfants non exposés (mais seulement 1 cas de troubles mentaux et du comportement au total parmi les exposés).

L'incidence des recours à un orthophoniste ou un psychiatre dans l'ensemble de la population d'étude était plus élevée parmi les enfants exposés au topiramate pendant la grossesse comparé aux enfants non exposés. En revanche, l'incidence des recours à un orthoptiste ne différait pas entre les deux groupes. Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né, le risque de recours à un orthophoniste était 1,4 fois plus élevé parmi les enfants exposés au topiramate que parmi les enfants non exposés (HR 1,4 [1,0-2,0] ( $p=0,03$ )). En revanche, le risque de recours à un orthoptiste ou un psychiatre ne différait pas significativement entre les deux groupes.

Dans le sous-groupe des enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée le risque de recours à un orthophoniste, un orthoptiste ou un psychiatre ne différait pas significativement entre les enfants exposés au topiramate et les enfants non exposés.



**Tableau 32. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon l'exposition au topiramate pendant la grossesse (comparaison aux enfants non exposés)**

	Ensemble de la population				IRR [IC 95%]	HR [IC 95%]*	Enfants nés de
	Enfants exposés au topiramate pendant la grossesse (N=477)		Enfants non exposés (N=1 710 441)				mère sans
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA			maladie psychiatrique identifiée
<b>Diagnostic</b>							HR [IC 95%**
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	7	4,1	15 270	2,5	1,6 [0,8 - 3,4]	1,2 [0,6 - 2,6]	0,5 [0,1 - 3,7]
Troubles envahissants du développement (F84)	1	0,6	4 280	0,7	0,8 [0,1 - 5,9]	0,7 [0,1 - 4,7]	-
Retard mental (F70-F79)	2	1,2	3 398	0,6	2,1 [0,5 - 8,4]	1,7 [0,4 - 6,8]	2,2 [0,3 - 15,9]
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	3	1,7	10 010	1,6	1,1 [0,3 - 3,3]	0,8 [0,3 - 2,6]	-
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	4	2,3	4 398	0,7	<b>3,2 [1,2 - 8,7]</b>	2,1 [0,8 - 5,7]	-
<b>Recours aux soins</b>							
Séance d'orthophonie	33	19,4	72 012	11,9	<b>1,6 [1,2 - 2,3]</b>	<b>1,4 [1,0 - 2,0]<sup>b</sup></b>	1,5 [0,9 - 2,6]
Consultation d'orthoptie	70	44,5	203 489	35,6	1,2 [1,0 - 1,6] <sup>a</sup>	1,2 [0,9 - 1,5]	1,2 [0,8 - 1,7]
Consultation de psychiatrie	13	7,6	22 365	3,7	<b>2,1 [1,2 - 3,6]</b>	1,5 [0,9 - 2,5]	1,2 [0,4 - 3,7]

TI : Taux d'incidence

IRR : incidence rate ratio

HR : Hazard ratio

IC95%: intervalle de confiance à 95%

\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, diagnostic de maladie psychiatrique hors tabac et alcool, antipsychotiques dans l'année précédant la grossesse, indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, ISRS pendant la grossesse, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

\*\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

<sup>a</sup> p=0,06

<sup>b</sup> p=0,03

## DISCUSSION

### Synthèse des principaux résultats

Cette étude, qui porte sur plus de 1,7 million d'enfants, dont près de 9000 exposés à un traitement médicamenteux à propriété antiépileptique en monothérapie pendant la grossesse, apporte de nouvelles informations sur les risques de troubles neuro-développementaux précoces associés à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque utilisé dans l'épilepsie et aux principaux autres traitements antiépileptiques en France.

Les résultats mettent en évidence un risque marqué de troubles neuro-développementaux précoces en lien avec l'exposition à l'acide valproïque indiqué dans l'épilepsie pendant la grossesse. En effet, à un âge moyen de 3,6 ans, parmi les enfants exposés le risque d'avoir eu un diagnostic de « troubles mentaux et du comportement » lors d'une hospitalisation ou pour une reconnaissance d'affection de longue durée apparaît de l'ordre de 4 à 5 fois plus élevé que parmi les enfants dont la mère n'a pas reçu d'antiépileptique pendant la grossesse. Cette augmentation de risque concerne plus spécifiquement les catégories diagnostiques de « troubles envahissants du développement » (dont les troubles du spectre autistique), de « retard mental » et de « troubles du développement psychologique » (dont les troubles des fonctions cognitives et de leurs acquisitions). De plus, le risque de recours à un orthophoniste apparaît de l'ordre de 2 fois plus élevé. Ces augmentations de risque persistent en l'absence de maladie psychiatrique maternelle.

De plus, le risque de troubles neuro-développementaux précoces augmente avec la dose d'exposition à l'acide valproïque. Ainsi, le risque de diagnostic de troubles mentaux et du comportement apparaît jusqu'à 8 à 10 fois plus élevé parmi les enfants exposés aux doses les plus fortes comparé aux enfants non exposés, et le risque de recours à un orthophoniste jusqu'à plus de 3 fois plus élevé. En outre, parmi les enfants exposés aux doses les plus fortes le risque de recours à un orthoptiste apparaît presque 2 fois plus élevé que parmi les enfants non exposés.

Par ailleurs, les résultats suggèrent que le niveau de risque de troubles neuro-développementaux précoces diffère selon la période d'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse. En effet, alors que le risque est augmenté pour les enfants exposés au cours du deuxième et/ou du troisième trimestre de grossesse, il n'apparaît pas statistiquement différent de celui des enfants non exposés en cas d'exposition limitée au seul premier trimestre. Toutefois, une augmentation de risque associée à une exposition limitée au premier trimestre de grossesse ne peut être exclue.

Pour les autres médicaments de l'épilepsie, le risque de troubles neuro-développementaux précoces apparaît beaucoup moins marqué que pour l'acide valproïque, avec des différences en fonction des substances.

Le risque de diagnostic de troubles mentaux et du comportement parmi les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine (principale alternative à l'acide valproïque) est de l'ordre de 3 fois moins élevé comparé aux enfants exposés à l'acide valproïque. Comparé aux enfants non exposés, l'exposition à la lamotrigine apparaît cependant associée à un risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement augmenté de 1,6 fois, avec en particulier une augmentation du risque de « retard mental » et de « troubles du développement psychologique ». Fait important, ces associations ne persistent pas lorsque l'analyse est restreinte aux enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée, suggérant que l'augmentation du risque de troubles neuro-développementaux pourrait être expliquée non pas par l'exposition à la lamotrigine mais plutôt par un effet de la maladie psychiatrique maternelle et/ou des caractéristiques qui lui sont associées.

Les résultats font apparaître des associations avec le risque de troubles neuro-développementaux précoces pour certains autres médicaments antiépileptiques :

- L'exposition à la prégabaline apparaît associée à un risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement augmenté de 1,5 fois, avec en particulier une augmentation du risque de « retard mental » (mais de façon non statistiquement significative) et de recours à un orthoptiste. L'association avec le risque de retard mental se renforce et celle avec le recours à un orthoptiste persiste en l'absence de maladie psychiatrique maternelle ;
- L'exposition à la carbamazépine apparaît associée à un risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement augmenté de presque 2 fois, avec en particulier un risque de « troubles du développement psychologique » augmenté de 2 fois et un risque de « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » augmenté de plus de 3 fois. Cependant, lorsque l'analyse est restreinte aux enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée les associations avec le risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement et le risque de « troubles du développement psychologique » ne persistent pas et aucun cas de « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » n'est observé ;
- L'exposition au phénobarbital apparaît associée à un risque de diagnostic de « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » augmenté de 7 à 8 fois parmi les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée. Cependant, ce résultat doit être interprété avec une grande prudence car il repose sur 1 seul cas parmi les enfants exposés ;
- L'exposition au lévétiracétam apparaît associée à un risque de recours à un orthoptiste augmenté de 1,3 fois et un risque de recours à un psychiatre augmenté de 2 fois parmi les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée, mais ces associations sont à la limite de la significativité et aucune association avec un risque augmenté de diagnostic de troubles mentaux et du comportement n'a été retrouvée ;

- L'exposition à l'oxcarbazépine apparaît associée à un risque de recours à un orthoptiste augmenté de presque 2 fois, mais cette association est isolée et ne persiste pas lorsque l'analyse est restreinte aux enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée ;
- L'exposition au topiramate apparaît associée à un risque de recours à un orthophoniste augmenté de 1,4 fois, mais cette association est isolée et ne persiste pas lorsque l'analyse est restreinte aux enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée.

En revanche, l'exposition *in utero* au clonazepam ou à la gabapentine n'apparaît pas associée au risque de troubles neuro-développementaux. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence du fait du nombre souvent limité de cas parmi les enfants exposés.

### **Mise en perspective avec les données de la littérature**

Concernant l'acide valproïque, ces résultats viennent confirmer les données existantes tant sur le niveau d'augmentation du risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition pendant la grossesse que sur la nature de ces troubles et sur le caractère dose-dépendant du risque. Ainsi, plusieurs études ont mis en évidence une augmentation de 5 à 7 fois du risque d'autisme (ou de troubles du spectre de l'autisme) (Rasalam 2005, Bromley 2008 et 2013, Cummings 2011 et 2013, Meador 2013, Christensen 2013), une augmentation de 4 à 8 fois du risque de besoins éducatifs particuliers (Adab 2001, Baker 2015), et une augmentation de 2 à 3 fois du risque de retard de développement du langage (Dean 2002, Nadebaum 2011, Veiby 2013) en lien avec l'exposition *in utero* à l'acide valproïque. De plus, des scores de QI, d'attention et de mémoire diminués ont été rapportés parmi des enfants âgés de 6 ans exposés *in utero* à l'acide valproïque (Meador 2013). Plusieurs études ont également suggéré que l'acide valproïque pris pendant la grossesse était associé à des troubles du comportement socio-adaptatif, les enfants exposés présentant des scores de sociabilité et de communication significativement réduits (Vinten 2009, Deshmuck 2016) ou encore un risque de troubles de déficit d'attention/hyperactivité plus élevé (Cohen 2011) que la population générale. Par ailleurs, deux études récentes suggèrent un impact négatif d'une exposition *in utero* à l'acide valproïque sur les performances scolaires chez les enfants de 6 ans (Lacey 2018) et les adolescents (Elkjaer 2018). L'existence d'une relation dose-effet a été rapportée dans la plupart des études publiées (Bromley 2014, 2017), l'une d'entre elles suggérant même un effet seuil, avec une absence d'effet pour des doses inférieures à 800mg/jour (Baker 2015).

Par ailleurs, la présente étude apporte des informations nouvelles sur l'hétérogénéité du niveau de risque de troubles neuro-développementaux précoces selon la période d'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse. En effet, les données disponibles fournissent des résultats contradictoires sur la période de la grossesse au cours de laquelle l'exposition à l'acide valproïque augmente le risque de troubles neuro-développementaux. Si certaines études suggèrent que l'augmentation du risque de troubles neuro-développementaux surviendrait préférentiellement en cas d'exposition tardive au cours de la grossesse,

notamment au dernier trimestre (Reinisch 1995, Meador 2007), d'autres ont rapporté des effets néfastes quelle que soit la période d'exposition pendant la grossesse (Harden 2009). Nos résultats suggèrent que la période d'exposition à risque de troubles neuro-développementaux précoces pourrait se situer plus particulièrement au cours du deuxième et/ou du troisième trimestre de la grossesse. Il est plus difficile de conclure concernant le premier trimestre de grossesse car nos résultats nécessitent d'être confirmés compte tenu des effectifs faibles sur lesquels ils reposent. Cependant, il est clairement établi qu'une exposition à l'acide valproïque durant le premier trimestre de grossesse expose à un risque augmenté de malformations congénitales majeures (ANSM/CNAM 2017).

Nos résultats sur la lamotrigine confirment les données de la littérature qui généralement ne suggèrent pas d'impact d'une exposition pendant la grossesse sur les risques neuro-développementaux, en particulier le risque de retard mental (Bromley 2014, Bromley 2017, Veroniki 2017). Toutefois, ces données sont limitées et certaines études ont suggéré un impact de l'exposition *in utero* à la lamotrigine sur le risque de réduction des capacités motrices et sensorielles (Rithman 2013), de troubles de la coordination yeux-mains (Bromley 2010), ou encore de troubles de développement du langage ou de survenue de traits autistiques (Veiby 2013) ; nonobstant la limite majeure de cette dernière étude qui était basée sur une évaluation faite par les parents des enfants. La présente étude, qui porte sur plus de 2800 enfants exposés à la lamotrigine, ne fournit pas d'argument en faveur d'un effet néfaste de cette exposition sur le développement neurocognitif.

Concernant la carbamazépine, le phénobarbital et le topiramate, même si les données disponibles sont limitées certaines études ont rapporté des risques augmentés de troubles cognitifs et moteurs en lien avec l'exposition à ces traitements pendant la grossesse (Reinisch 1995, Dessens 2000, Cohen 2011, Rithman 2012, Meador 2013, Veiby 2013, Baker 2015, Gopinath 2015). Nos résultats suggèrent une possible augmentation du risque de « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » en lien avec l'exposition à la carbamazépine et au phénobarbital pendant la grossesse, mais qui reste à confirmer ; de plus, ils ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque de diagnostic de troubles neuro-développementaux précoces en lien avec l'exposition au topiramate, avec la limite toutefois d'un faible nombre de cas parmi les exposés. Ainsi, les informations fournies par cette nouvelle étude ne permettent pas d'exclure un risque de troubles neuro-développementaux associé à ces traitements.

Les données disponibles sur le risque de troubles neuro-développementaux des autres traitements antiépileptiques considérés dans notre étude sont pratiquement inexistantes dans la littérature internationale. Nos résultats ne suggèrent pas d'augmentation du risque de diagnostic de troubles neuro-développementaux associé à une exposition au clonazepam, à la gabapentine, au lévétiracétam ou à l'oxcarbazépine pendant la grossesse. En revanche, la mise en évidence d'un risque augmenté de retard mental et de recours à un orthoptiste parmi les enfants exposés à la prégabaline constitue un signal qui nécessite d'être exploré.

## Forces et limites de l'étude

Cette étude repose sur la plus grande cohorte d'enfants exposés à un traitement antiépileptique *in utero*. Avec 991 enfants exposés à l'acide valproïque et un nombre variant entre 84 et 2 813 d'enfants exposés à neuf autres traitements antiépileptiques en monothérapie, elle constitue une nouvelle source d'information majeure sur le risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition à ces traitements pendant la grossesse – jusqu'à présent, les études portant sur ce risque étaient généralement limitées à un nombre restreint de traitements d'intérêt et à des effectifs bien plus réduits. Cette taille importante de la cohorte a notamment permis de fournir des informations nouvelles sur l'hétérogénéité du niveau de risque de troubles neuro-développementaux selon la période d'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse et sur la caractérisation de ce risque pour des traitements antiépileptiques pour lesquels il avait été rarement voire pas étudié auparavant.

Grâce aux bases de données nationales du SNDS, qui depuis 2011 permettent le chaînage des données entre une mère et son enfant, l'étude a porté sur une large population non sélectionnée pour laquelle l'exposition aux antiépileptiques a été mesurée sans biais de mémoire, à la différence des études disponibles qui portent généralement sur des données d'exposition rétrospectives issues de registres. De plus, les informations disponibles dans le SNDS ont permis de considérer des indicateurs variés de troubles neuro-développementaux basés sur des diagnostics ou des recours aux soins. Enfin, les données disponibles ont permis de tenir compte dans les analyses des différences en termes de caractéristiques socio-démographiques, d'état de santé maternel et de caractéristiques néonatales selon l'exposition aux différents antiépileptiques considérés.

Toutefois, cette étude comporte un certain nombre de limites qu'il convient de noter.

Tout d'abord, dans la mesure où l'identification des troubles neuro-développementaux a reposé sur les diagnostics effectués lors d'une hospitalisation ou pour une prise en charge d'affection de longue durée, ou encore sur les recours aux soins en orthophonie, en orthoptie ou en psychiatrie, les éventuels cas n'ayant pas donné lieu à ce type d'événements (ou pour lesquels le diagnostic de troubles mentaux et du comportement n'a pas été codé, ce qui peut être le cas lors d'une hospitalisation sans lien direct avec ces troubles) n'ont pas pu être repérés. De plus, le suivi limité dans l'étude (jusqu'à l'âge de 3,6 ans en moyenne, et jusqu'à 5 ans au maximum) a probablement conduit à identifier uniquement les cas les plus sévères qui donnent lieu à un diagnostic et/ou une prise en charge précoce dès les toutes premières années de la vie, alors que les cas moins sévères ne seront repérables qu'avec une durée de suivi plus longue. Ces limites ont conduit à une sous-estimation de la fréquence des troubles neuro-développementaux. Ainsi, à titre d'exemple le taux d'incidence cumulée des troubles envahissants du développement dans l'ensemble de

la cohorte atteint de l'ordre de 0,2% à l'âge de 3,5 ans, soit environ 20% du taux attendu pour cette pathologie qui touche en France environ 1% de la population générale, avec un diagnostic généralement posé entre l'âge de 3 et 5 ans (HAS 2018). Cette sous-estimation pourrait être différente selon le groupe d'exposition, le délai au diagnostic pouvant être plus court en cas d'exposition à l'acide valproïque *in utero* du fait d'un suivi plus rapproché.

De plus, le manque de spécificité des indicateurs de recours aux soins utilisés suggère que les résultats portant sur ces indicateurs doivent être interprétés avec prudence. En effet, les types de recours considérés (en orthophonie, en orthoptie ou en psychiatrie) peuvent refléter des problèmes de santé autres que les troubles sur lesquels porte l'étude. En outre, les différences observées dans la fréquence de tels indicateurs peuvent résulter d'un niveau général de recours aux soins différent, indépendamment de l'état de santé. Enfin, les informations sur la prise en charge en services médico-sociaux (centres médico-psycho-pédagogiques – CMPP, centres médico-psychologiques – CMP, centres d'action médico-sociale précoce – CAMSP, instituts médico-éducatifs – IME) n'étant pas disponibles dans les données du SNDS, il est probable que les recours à un psychiatre aient été fortement sous-estimés.

L'exposition aux antiépileptiques a été évaluée à partir des délivrances des médicaments considérés. Toutefois, un médicament délivré n'est pas forcément consommé, suggérant une possible erreur de mesure de l'exposition. Une telle erreur de mesure de type « non-différentielle » (car affectant identiquement les groupes comparés) pourrait avoir conduit à une sous-estimation des mesures d'associations. De plus, les données de remboursement du SNDS ne permettent pas d'estimer de manière très précise la dose du médicament, la posologie et le nombre de jours de traitement n'étant pas directement disponibles mais calculés. Si les estimations nécessaires pour calculer la dose moyenne journalière sont probablement adéquates pour mesurer un effet dose, elles ne permettent pas de définir précisément des seuils de risque et les résultats présentés avec les catégories de doses en tertiles sont à interpréter avec précaution.

Par ailleurs, du fait de la nature observationnelle des données, l'interprétation causale des différences observées en fonction du groupe d'exposition aux antiépileptiques doit rester prudente. Les différences mises en évidence en comparant les enfants exposés à chaque traitement et ceux qui n'ont été exposés à aucun antiépileptique pendant la grossesse pourraient en partie refléter un effet propre de l'épilepsie maternelle sur le risque de troubles neuro-développementaux de l'enfant. Toutefois, les données de la littérature suggèrent qu'un tel effet, s'il existe, est très limité (Gaily 2004, Bromley 2010, Veiby 2013, Baker 2015). De plus, dans notre étude l'augmentation du risque de troubles neuro-développementaux associée à l'exposition à l'acide valproïque persistait lorsque le groupe de comparaison n'était plus constitué des enfants non exposés mais de ceux exposés à la lamotrigine pendant la grossesse. A noter cependant que le risque n'était pas différent en considérant comme groupe de comparaison les enfants dont la mère avait arrêté l'acide valproïque au cours de l'année précédant la grossesse, mais ce résultat pourrait s'expliquer par le profil spécifique de ce groupe caractérisé par un niveau socio-économique très faible (38,5% bénéficiaires de la CMUc) et une morbidité psychiatrique maternelle plus élevée (13,7% avec un diagnostic

de maladie psychiatrique). Enfin, une analyse complémentaire a montré que l'association entre exposition à l'acide valproïque et risque de troubles neuro-développementaux reste inchangée lorsque la population d'étude est restreinte aux enfants nés de mère avec une épilepsie identifiée dans le SNDS (Annexe II).

Les différences observées en termes d'incidence des troubles neuro-développementaux selon le groupe d'exposition aux antiépileptiques pourraient également être expliquées par d'autres facteurs (facteurs de confusion). En premier lieu, la morbidité psychiatrique maternelle constitue un facteur de risque majeur de troubles neuro-développementaux chez l'enfant (Thorup 2017). Une telle morbidité a pu être prise en compte dans les analyses, mais seulement de façon partielle du fait de l'absence d'informations détaillées sur la pathologie psychiatrique maternelle dans les données du SNDS. Ce manque d'information a conduit à ne pas analyser dans cette étude l'acide valproïque utilisé dans son indication psychiatrique (les troubles bipolaires). Cependant, même en restreignant les analyses au contexte de l'épilepsie, il apparaît que la morbidité psychiatrique maternelle est généralement plus fréquente chez les mères traitées par antiépileptique que chez les mères non traitées. Afin de prendre en compte ces différences au mieux compte tenu des informations disponibles, nous avons systématiquement mené les comparaisons à la fois dans l'ensemble de la population puis en se restreignant aux enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée. Pour l'acide valproïque, l'augmentation de risque de troubles neuro-développementaux persistait voire se renforçait dans cette analyse restreinte, suggérant que l'association observée n'était pas expliquée par les différences en termes de morbidité psychiatrique maternelle.

Par ailleurs, bien que controversé, un effet protecteur de la supplémentation en acide folique avant et pendant la grossesse sur le risque de survenue de troubles neuro-développementaux, notamment d'autisme, a été avancé par certains auteurs, particulièrement en cas d'exposition aux antiépileptiques (Roth 2011, Chatzi 2012, Meador 2013, Bjork 2017, Levine 2018). Afin de tenir compte d'un tel effet potentiel, l'exposition à l'acide folique a été prise en compte dans les analyses à partir des informations disponibles dans le SNDS, mais ces informations font probablement l'objet d'erreurs de mesure notamment car les délivrances d'acide folique ne font pas toujours l'objet d'un remboursement. D'autres facteurs de confusion potentiels tels les caractéristiques de l'épilepsie maternelle ou les QI parentaux n'ont pas pu être pris en compte car ils ne sont pas renseignés dans le SNDS.

Du fait des différentes limites énoncées précédemment, les données fournies par cette étude ne peuvent être utilisées pour établir une estimation du nombre absolu de cas de troubles neuro-développementaux parmi les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque en France. Une telle estimation ne peut donc reposer que sur d'autres sources de données. Nous avons précédemment estimé qu'en France, entre 1967 (année de début de commercialisation de l'acide valproïque en France) et 2016, le nombre d'enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque nés vivants se situerait entre 41 600 (estimation basse) – dont 33 000 dans l'indication épilepsie et 8 600 dans l'indication troubles bipolaires – et 76 100 (estimation haute) –



dont 66 300 dans l'indication épilepsie et 9 800 dans l'indication troubles bipolaires (ANSM/CNAM 2017)\*. En appliquant le taux d'incidence cumulée de troubles neuro-développementaux parmi les enfants exposés rapporté dans la littérature, soit 30 à 40%, il ressort que le nombre total d'enfants atteints après une exposition dans l'indication épilepsie pourrait atteindre entre 13 200 (estimation basse) et 26 500 (estimation haute). De la même façon, on calcule que le nombre d'enfants atteints après une exposition dans l'indication troubles bipolaires pourrait atteindre 3 400 à 3 900. Toutefois, cette estimation nécessiterait d'être affinée par d'autres données notamment pour tenir compte du fait que dans l'indication troubles bipolaires, l'exposition à l'acide valproïque est dans la grande majorité des cas limitée au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse (ANSM/CNAM 2016) et donc, comme le suggèrent les résultats de notre étude, possiblement associée à un moindre risque de neuro-développementaux qu'en cas de traitement pour une épilepsie.

## CONCLUSIONS

Cette étude confirme un risque de troubles neuro-développementaux précoces (avant l'âge de 6 ans) - notamment de troubles envahissants du développement et de retard mental - augmenté de l'ordre de 4 à 5 fois en lien avec l'exposition à l'acide valproïque indiqué dans l'épilepsie pendant la grossesse, avec un effet dose marqué. De plus, elle fournit des informations nouvelles suggérant que la période d'exposition à risque de troubles neuro-développementaux précoces pourrait se situer plus particulièrement au cours du deuxième et/ou du troisième trimestre de la grossesse.

Le risque de troubles neuro-développementaux précoces associé aux autres antiépileptiques, notamment la lamotrigine, apparaît beaucoup moins marqué. Cependant, le risque de troubles neuro-développementaux après une exposition *in utero* à la prégabaline nécessite d'être surveillé et doit faire l'objet d'études complémentaires. Les résultats ne fournissent pas d'argument en faveur d'un effet sur le développement neurocognitif précoce de l'exposition *in utero* aux autres antiépileptiques, bien qu'une augmentation de risque ne puisse être exclue de façon certaine.

La poursuite du suivi des enfants exposés à l'acide valproïque et aux autres antiépileptiques à partir des données du SNDS, au moins jusqu'à ce qu'ils aient atteint la fin de l'école primaire, est importante afin de confirmer et d'affiner ces résultats, en complément d'une prise en charge adaptée des enfants atteints.

*\* Rapport ANSM-CNAM Juillet 2017 : Cette estimation n'a pas pris en compte les éventuelles variations au cours du temps en termes de doses d'acide valproïque parmi les femmes enceintes et de part de l'utilisation de l'acide valproïque en monothérapie ou en polythérapie. Cette fourchette calculée fait aussi appel à des hypothèses non vérifiables concernant la proportion de grossesses exposées et la proportion de naissances vivantes et doit donc être interprétée avec prudence.*

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Adab N, Jacoby A, Smith D, Chadwick D. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Jan;70(1):15–21.
- Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(11):1575–83.
- ANSM. Le valproate est interdit pendant la grossesse et ne doit plus être prescrit aux filles, adolescentes et femmes en âge de procréer (sauf circonstances exceptionnelles) – Communiqué. Juin 2018. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Le-valproate-est-interdit-pendant-la-grossesse-et-ne-doit-plus-etre-prescrit-aux-filles-adolescentes-et-femmes-en-age-de-procreer-sauf-circonstances-exceptionnelles-Communique>.
- ANSM/CNAM. Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM – Août 2016. [http://ansm.sante.fr/content/download/91481/1148883/version/1/file/Rapport\\_EtudeVPA\\_24.08-def.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/91481/1148883/version/1/file/Rapport_EtudeVPA_24.08-def.pdf)
- ANSM/CNAM. Exposition *in utero* à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures (MCM) en France - Juillet 2017. [http://ansm.sante.fr/content/download/108437/1373881/version/1/file/Valproate\\_Rapport\\_ANSM-CNAM+juillet2017\\_1.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/108437/1373881/version/1/file/Valproate_Rapport_ANSM-CNAM+juillet2017_1.pdf)
- Baker GA, Bromley RL, Briggs M, Cheyne CP, Cohen MJ, Garcia-Finana M, et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology* 2015;84(4):382–90.
- Bjørk M, Riedel B, Spigset O, et al. Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero. *JAMA Neurol*. 2018;75(2):160–168.
- Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA, Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology*. 2008 Dec 2;71(23):1923–4.
- Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010;51(10):2058–65.
- Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, et al. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:637–43.
- 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 Syst Rev* 2014;10:Cd010236.
- Bromley RL, Calderbank R, Cheyne CP, et al. Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology* 2016;87:1943–53.
- Bromley RL, Baker GA. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes. *Seizure* 2017;44: 225–231.
- Chatzi, L., Papadopoulou, E., Koutra, K., Roumeliotaki, T., Georgiou, V., Stratakis, N., . . . Kogevas, M. (2012). Effect of high doses of folic acid supplementation in early pregnancy on child neurodevelopment at 18 months of age: The mother–child cohort 'Rhea' study in Crete, Greece. *Public Health Nutrition*, 15(9), 1728-1736.
- Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696–703.

Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav* EB. 2011 Oct;22(2):240–6.

Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96(7):643–7.

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

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* 2016;54:5–14.

Dessens AB, Cohen-Kettenis PT, Mellenbergh GJ, Koppe JG, van De Poll NE, Boer K. Association of prenatal phenobarbital and phenytoin exposure with small head size at birth and with learning problems. *Acta Paediatr* 2000;89(5):533–41.

Elkjær LS, Bech BH, Sun Y, Laursen TM, Christensen J. Association Between Prenatal Valproate Exposure and Performance on Standardized Language and Mathematics Tests in School-aged Children. *JAMA Neurol*. Published online February 19, 2018.

Eriksson K, Viinikainen K, Mönkkönen A, Aikiä M, Nieminen P, Heinonen S, et al. Children exposed to valproate in utero--population based evaluation of risks and confounding factors for long-term neurocognitive development. *Epilepsy Res*. 2005 Jul;65(3):189–200.

Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, Isoaho M, Matila R, Kotila M, et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004;62(1):28–32.

Gopinath N, Muneer AK, Unnikrishnan S, Varma RP, Thomas SV. Children (10– 12 years age) of women with epilepsy have lower intelligence, attention and memory: observations from a prospective cohort case control study. *Epilepsy Res* 2015;117:58–62.

Haute Autorité de Santé (HAS), Trouble du spectre de l'autisme - Signes d'alerte, repérage, diagnostic et évaluation chez l'enfant et l'adolescent – Argumentaire scientifique, Février 2018 [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/trouble\\_du\\_spectre\\_de\\_lautisme\\_de\\_lenfant\\_et\\_ladolescent\\_-\\_argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/trouble_du_spectre_de_lautisme_de_lenfant_et_ladolescent_-_argumentaire.pdf)

Lacey AS, Pickrell WO, Thomas RH, et al Educational attainment of children born to mothers with epilepsy *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Published Online First: 27 March 2018.

Leavitt AM, Yerby MS, Robinson N, Sells CJ, Erickson DM. Epilepsy in pregnancy: developmental outcome of offspring at 12 months. *Neurology*. 1992 Apr;42(4 Suppl 5):141–3.

Levine SZ, Kodesh A, Viktorin A, et al. Association of Maternal Use of Folic Acid and Multivitamin Supplements in the Periods Before and During Pregnancy With the Risk of Autism Spectrum Disorder in Offspring. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):176–184.

Manent J-B, Jorquera I, Franco V, Ben-Ari Y, Perucca E, Represa A. Antiepileptic drugs and brain maturation: fetal exposure to lamotrigine generates cortical malformations in rats. *Epilepsy Res*. 2008 Feb;78(2-3):131–9.

Manent J-B, Jorquera I, Mazzucchelli I, Depaulis A, Perucca E, Ben-Ari Y, et al. Fetal exposure to GABA-acting antiepileptic drugs generates hippocampal and cortical dysplasias. *Epilepsia*. 2007 Apr;48(4):684–93.

- Meador KJ, Baker G, Cohen MJ, Gaily E, Westerveld M. Cognitive/behavioral teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav EB*. 2007 Nov;11(3):292–302.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009;360(16):1597–605.
- Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav EB*. 2009 Jul;15(3):339–43.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Foetal antiepileptic drug exposure and verbal *versus* non-verbal abilities at three years of age. *Brain* 2011;134:396–404.
- 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*. 2012 Apr 17;78(16):1207–14.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12 (3):244–52.
- Meador KJ, Loring DW. Prenatal valproate exposure is associated with autism spectrum disorder and childhood autism. *J Pediatr*. 2013 Sep;163(3):924.
- Nadebaum C, Anderson V, Vajda F, Reutens D, Barton S, Wood A. Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology* 2011;76(8):719–26.
- Nadebaum C, Anderson V, Vajda F, Reutens D, Barton S, Wood A. The Australian brain and cognition and antiepileptic drugs study: IQ in school-aged children exposed to sodium valproate and polytherapy. *J Int Neuropsychol Soc* 2011;17 (1):133–42.
- Rasalam A, Hailey H, Williams J, Moore S, Turnpenny P, Lloyd D, et al. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(8):551–5.
- Reinisch JM, Sanders SA, Mortensen EL, Rubin DB. In utero exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men. *JAMA* 1995;274 (19):1518–25.
- Rihtman T, Parush S, Ornoy A. Preliminary findings of the developmental effects of in utero exposure to topiramate. *Reprod Toxicol* 2012;34(3):308–11.
- Rihtman T, Parush S, Ornoy A. Developmental outcomes at preschool age after fetal exposure to valproic acid and lamotrigine: cognitive, motor, sensory and behavioral function. *Reprod Toxicol* 2013;41:115–25.
- Roth C, Magnus P, Schjølberg S, et al. Folic Acid Supplements in Pregnancy and Severe Language Delay in Children. *JAMA*. 2011;306(14):1566–1573
- Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, Bonnett LJ, Morrow J, Baker GA, et al. Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology* 2011;76(4):383–9.
- Shallcross R, Bromley RL, Cheyne CP, Garcia-Finana M, Irwin B, Morrow J, et al. In utero exposure to levetiracetam vs valproate: development and language at 3 years of age. *Neurology* 2014;82(3):213–21.
- Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma P. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia* 2007;48 (12):2234–40.
- Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, Nair M, George B, Sarma P. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav* 2008;13(1):229–36.

Thorup, A.A.E., et al., Incidence of child and adolescent mental disorders in children aged 0-17 with familial high risk for severe mental illness – A Danish register study, *Schizophr. Res.* 2017

Veiby G, Daltveit AK, Schjolberg S, Stoltenberg C, Oyen AS, Vollset SE, et al. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia* 2013;54(8):1462–72.

Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breastfeeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e017248.

Vinten J, Bromley R, Taylor J, Adab N, Kini U, Baker G. The behavioral consequences of exposure to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav* 2009;14(1):197–201.

Wood AG, Nadebaum C, Anderson V, Reutens D, Barton S, O'Brien TJ, et al. Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia* 2015;56(7):1047–55.

Würtz AM, Rytter D, Vestergaard CH, et al Prenatal exposure to antiepileptic drugs and use of primary healthcare during childhood: a population-based cohort study in Denmark *BMJ Open* 2017;7:e012836.

## ANNEXES

### **Annexe I : Tableaux complémentaires**

**Tableau 11a. Caractéristiques sociodémographiques des mères\* selon l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse (comparaison aux mères exposées à la lamotrigine)**

		Exposées à l'acide valproïque (N=991)	Exposées à la lamotrigine (N=2916)
	Moyenne (écart-type)	31,0 (5,7)	30,0 (5,2)
Age en fin de grossesse (ans)	moins de 25	137 (13,8)	431 (14,8)
	[25-30[	259 (26,1)	927 (31,8)
	[30-35[	310 (31,3)	980 (33,6)
	35 et plus	285 (28,8)	578 (19,8)
CMU-C		311 (31,4)	461 (15,8)
Salaire reconstitué à partir du montant des indemnités journalières de congé maternité	Manquant	552 (55,7)	1206 (41,4)
	< 1000 €**	58 (13,2)	164 (9,6)
	1000 - 1499 €**	102 (23,2)	268 (15,7)
	1500 - 1999 €**	144 (32,8)	626 (36,6)
	2000 - 2499 €**	74 (16,9)	320 (18,7)
	2500 - 2999 €**	38 (8,7)	166 (9,7)
	≥ 3000 €**	23 (5,2)	166 (9,7)
Année de fin de grossesse	2011	243 (24,5)	502 (17,2)
	2012	333 (33,6)	799 (27,4)
	2013	233 (23,5)	824 (28,3)
	2014	182 (18,4)	791 (27,1)

\* Sauf mention contraire, les chiffres indiqués correspondent aux effectifs (%)

\*\* % parmi les non manquants

**Tableau 11b. Indicateurs de santé maternelle\* selon l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse (comparaison aux mères exposées à la lamotrigine)**

		Exposées à l'acide valproïque (N=991)	Exposées à la lamotrigine (N=2916)
Acide folique		525 (53,0)	2026 (69,5)
Indicateur de consommation d'alcool		22 (2,2)	35 (1,2)
Indicateur de consommation de tabac		136 (13,7)	311 (10,7)
Diagnostic de maladie psychiatrique hors tabac et alcool		96 (9,7)	368 (12,6)
Antidépresseurs avant la grossesse		107 (10,8)	466 (16,0)
Antidépresseurs pendant la grossesse		58 (5,9)	294 (10,1)
ISRS pendant la grossesse		33 (3,3)	210 (7,2)
Antipsychotiques avant la grossesse		49 (4,9)	227 (7,8)
Antipsychotiques pendant la grossesse		37 (3,7)	180 (6,2)
Anxiolytiques avant la grossesse		284 (28,7)	1060 (36,4)
Anxiolytiques pendant la grossesse		206 (20,8)	740 (25,4)
Hypnotiques avant la grossesse		93 (9,4)	293 (10,0)
Hypnotiques pendant la grossesse		46 (4,6)	118 (4,0)
Indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique (nombre de classes ATC de psychotropes)	0	653 (65,9)	1641 (56,3)
	1	180 (18,2)	669 (22,9)
	2	67 (6,8)	258 (8,8)
	3	28 (2,8)	127 (4,4)
	4	17 (1,7)	84 (2,9)
	≥5	46 (4,6)	137 (4,7)

\* Sauf mention contraire, les chiffres indiqués correspondent aux effectifs (%)

**Tableau 11c. Caractéristiques du nouveau-né\* selon l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse (comparaison aux enfants exposés à la lamotrigine)**

		Exposés à l'acide valproïque (N=991)	Exposés à la lamotrigine (N=2916)
	Moyenne (écart-type)	39,0 (1,8)	39,0 (1,7)
Age gestationnel	22 - 26 SA	1 (0,1)	2 (0,1)
	27 - 31 SA	6 (0,6)	9 (0,3)
	32 - 34 SA	19 (1,9)	42 (1,4)
	35 - 36 SA	45 (4,5)	129 (4,4)
	≥ 37 SA	920 (92,8)	2734 (93,8)
Sexe	Garçons	496 (50,1)	1524 (52,3)
	Moyenne (écart-type)	3209 (550)	3261 (514)
Poids	< 2500 g	88 (8,9)	179 (6,1)
	2500 - 2999 g	227 (22,9)	630 (21,6)
	3000 - 3499 g	389 (39,3)	1196 (41,0)
	≥ 3500 g	287 (29,0)	911 (31,2)
Petit poids pour l'âge gestationnel		149 (15,0)	296 (10,2)
Pathologie néonatale		119 (12,0)	369 (12,7)

\* Sauf mention contraire, les chiffres indiqués correspondent aux effectifs (%)



**Tableau 12a. Caractéristiques sociodémographiques des mères\* selon l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse (comparaison aux mères ayant arrêté l'acide valproïque avant la grossesse)**

	Exposées à l'acide valproïque (N=991)	Mères ayant arrêté l'acide valproïque avant la grossesse (N=838)
Moyenne (écart-type)	31,0 (5,7)	29,8 (5,9)
Age en fin de grossesse (ans)	moins de 25	137 (13,8)
	[25-30[	259 (26,1)
	[30-35[	310 (31,3)
	35 et plus	285 (28,8)
CMU-C	311 (31,4)	323 (38,5)
Salaire reconstitué à partir du montant des indemnités journalières de congé maternité	Manquant	552 (55,7)
	< 1000 €**	58 (13,2)
	1000 - 1499 €**	102 (23,2)
	1500 - 1999 €**	144 (32,8)
	2000 - 2499 €**	74 (16,9)
	2500 - 2999 €**	38 (8,7)
≥ 3000 €**	23 (5,2)	28 (7,6)
Année de fin de grossesse	2011	243 (24,5)
	2012	333 (33,6)
	2013	233 (23,5)
	2014	182 (18,4)

\* Sauf mention contraire, les chiffres indiqués correspondent aux effectifs (%)

\*\* % parmi les non manquants

**Tableau 12b. Indicateurs de santé maternelle\* selon l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse (comparaison aux mères ayant arrêté l'acide valproïque avant la grossesse)**

	Exposées à l'acide valproïque (N=991)	Mères ayant arrêté l'acide valproïque avant la grossesse (N=838)
Acide folique	525 (53,0)	257 (30,7)
Indicateur de consommation d'alcool	22 (2,2)	25 (3,0)
Indicateur de consommation de tabac	136 (13,7)	115 (13,7)
Diagnostic de maladie psychiatrique hors tabac et alcool	96 (9,7)	115 (13,7)
Antidépresseurs avant la grossesse	107 (10,8)	154 (18,4)
Antidépresseurs pendant la grossesse	58 (5,9)	51 (6,1)
ISRS pendant la grossesse	33 (3,3)	33 (3,9)
Antipsychotiques avant la grossesse	49 (4,9)	76 (9,1)
Antipsychotiques pendant la grossesse	37 (3,7)	35 (4,2)
Anxiolytiques avant la grossesse	284 (28,7)	306 (36,5)
Anxiolytiques pendant la grossesse	206 (20,8)	127 (15,2)
Hypnotiques avant la grossesse	93 (9,4)	117 (14,0)
Hypnotiques pendant la grossesse	46 (4,6)	33 (3,9)
Indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique (nombre de classes ATC de psychotropes)	0	653 (65,9)
	1	180 (18,2)
	2	67 (6,8)
	3	28 (2,8)
	4	17 (1,7)
	≥5	46 (4,6)
	458 (54,7),	163 (19,5),
	80 (9,5),	53 (6,3),
	36 (4,3),	48 (5,7),

\* Sauf mention contraire, les chiffres indiqués correspondent aux effectifs (%)

**Tableau 12c. Caractéristiques du nouveau-né\* selon l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse (comparaison aux enfants nés de mère ayant arrêté l'acide valproïque avant la grossesse)**

	Exposés à l'acide valproïque (N=991)	Enfants nés de mère ayant arrêté l'acide valproïque avant la grossesse (N=838)
	Moyenne (écart-type)	39,0 (1,8)
Age gestationnel	22 - 26 SA	1 (0,1)
	27 - 31 SA	6 (0,6)
	32 - 34 SA	19 (1,9)
	35 - 36 SA	45 (4,5)
	≥ 37 SA	920 (92,8)
		763 (91,1)
Sexe	Garçons	496 (50,1)
		403 (48,1)
	Moyenne (écart-type)	3209 (550)
Poids	< 2500 g	88 (8,9)
	2500 - 2999 g	227 (22,9)
	3000 - 3499 g	389 (39,3)
	≥ 3500 g	287 (29,0)
		238 (28,4)
Petit poids pour l'âge gestationnel	149 (15,0)	98 (11,7)
Pathologie néonatale	119 (12,0)	101 (12,1)

\* Sauf mention contraire, les chiffres indiqués correspondent aux effectifs (%)

**Tableau 23bis. Caractéristiques sociodémographiques des mères\* selon l'exposition aux autres traitements antiépileptiques pendant la grossesse parmi les mères sans maladie psychiatrique identifiée**

		Non exposées (N=1 382 288)	Exposées au clonazepam (N=472)	Exposées à la gabapentine (N=150)	Exposées au lévétiracétam (N=349)	Exposées à l'oxcarbazépine (N=63)	Exposées au phénobarbital (N=51)	Exposées à la prégabaline (N=674)	Exposées au topiramate (N=211)
	Moyenne (écart-type)	29,7 (5,2)	31,8 (5,4)	31,2 (5,1)	29,0 (5,1)	29,3 (5,6)	29,9 (6,2)	31,7 (5,6)	30,0 (5,2)
Age en fin de grossesse (ans)	moins de 25	222733 (16,1)	43 (9,1)	14 (9,3)	65 (18,6)	12 (19,0)	14 (27,5)	71 (10,5)	35 (16,6)
	[25-30[	465188 (33,7)	117 (24,8)	46 (30,7)	131 (37,5)	19 (30,2)	8 (15,7)	181 (26,9)	67 (31,8)
	[30-35[	446478 (32,3)	158 (33,5)	48 (32,0)	99 (28,4)	20 (31,7)	14 (27,5)	213 (31,6)	65 (30,8)
	35 et plus	247889 (17,9)	154 (32,6)	42 (28,0)	54 (15,5)	12 (19,0)	15 (29,4)	209 (31,0)	44 (20,9)
CMU-C		198747 (14,4)	84 (17,8)	22 (14,7)	61 (17,5)	20 (31,7)	14 (27,5)	149 (22,1)	31 (14,7)
Salaire reconstitué à partir du montant des indemnités journalières de congé maternité	Manquant	529212 (38,3)	193 (40,9)	56 (37,3)	133 (38,1)	33 (52,4)	29 (56,9)	268 (39,8)	76 (36,0)
	< 1000 €**	58644 (6,9)	27 (9,7)	5 (5,3)	26 (12,0)	4 (13,3)	5 (22,7)	49 (12,1)	13 (9,6)
	1000 - 1499 €**	121652 (14,3)	51 (18,3)	23 (24,5)	41 (19,0)	7 (23,3)	6 (27,3)	79 (19,5)	27 (20,0)
	1500 - 1999 €**	280155 (32,8)	88 (31,5)	35 (37,2)	69 (31,9)	9 (30,0)	4 (18,2)	155 (38,2)	51 (37,8)
	2000 - 2499 €**	183603 (21,5)	60 (21,5)	18 (19,1)	34 (15,7)	7 (23,3)	5 (22,7)	59 (14,5)	31 (23,0)
	2500 - 2999 €**	99424 (11,7)	18 (6,5)	7 (7,4)	27 (12,5)	3 (10,0)	1 (4,5)	39 (9,6)	8 (5,9)
	≥ 3000 €**	109598 (12,8)	35 (12,5)	6 (6,4)	19 (8,8)	0 (0,0)	1 (4,5)	25 (6,2)	5 (3,7)
Année de fin de grossesse	2011	257533 (18,6)	234 (49,6)	16 (10,7)	46 (13,2)	14 (22,2)	11 (21,6)	104 (15,4)	42 (19,9)
	2012	393842 (28,5)	184 (39,0)	38 (25,3)	79 (22,6)	21 (33,3)	15 (29,4)	147 (21,8)	49 (23,2)
	2013	381821 (27,6)	34 (7,2)	52 (34,7)	120 (34,4)	14 (22,2)	15 (29,4)	205 (30,4)	59 (28,0)
	2014	349092 (25,3)	20 (4,2)	44 (29,3)	104 (29,8)	14 (22,2)	10 (19,6)	218 (32,3)	61 (28,9)

\* Sauf mention contraire, les chiffres indiqués correspondent aux effectifs (%)

\*\* % parmi les non manquants

**Tableau 24bis. Indicateurs de santé maternelle\* selon l'exposition aux autres traitements antiépileptiques pendant la grossesse parmi les mères sans maladie psychiatrique identifiée**

	Non exposées (N=1 382 288)	Exposées au clonazepam (N=472)	Exposées à la gabapentine (N=150)	Exposées au lévétiracétam (N=349)	Exposées à l'oxcarbazépine (N=63)	Exposées au phénobarbital (N=51)	Exposées à la prégabaline (N=674)	Exposées au topiramate (N=211)
Acide folique	386886 (28,0)	152 (32,2)	63 (42,0)	216 (61,9)	40 (63,5)	20 (39,2)	193 (28,6)	86 (40,8)
Indicateur de consommation d'alcool	1141 (0,1)	0 (0,0)	2 (1,3)	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)
Indicateur de consommation de tabac	89592 (6,5)	34 (7,2)	13 (8,7)	24 (6,9)	3 (4,8)	2 (3,9)	61 (9,1)	12 (5,7)
Diagnostic de maladie psychiatrique hors tabac et alcool	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Antidépresseurs avant la grossesse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Antidépresseurs pendant la grossesse	3962 (0,3)	32 (6,8)	4 (2,7)	1 (0,3)	1 (1,6)	0 (0,0)	26 (3,9)	10 (4,7)
ISRS pendant la grossesse	2346 (0,2)	5 (1,1)	2 (1,3)	1 (0,3)	1 (1,6)	0 (0,0)	4 (0,6)	1 (0,5)
Antipsychotiques avant la grossesse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Antipsychotiques pendant la grossesse	4621 (0,3)	5 (1,1)			1 (1,6)	4 (7,8)	4 (0,6)	1 (0,5)
Anxiolytiques avant la grossesse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anxiolytiques pendant la grossesse	44092 (3,2)	53 (11,2)	15 (10,0)	50 (14,3)	7 (11,1)	6 (11,8)	56 (8,3)	15 (7,1)
Hypnotiques avant la grossesse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypnotiques pendant la grossesse	3427 (0,2)	7 (1,5)	3 (2,0)	2 (0,6)	1 (1,6)	1 (2,0)	13 (1,9)	2 (0,9)

\* Sauf mention contraire, les chiffres indiqués correspondent aux effectifs (%)

**Tableau 25bis. Caractéristiques du nouveau-né\* selon l'exposition aux autres traitements antiépileptiques pendant la grossesse parmi les mères sans maladie psychiatrique identifiée**

	Non exposés (N=1 382 288)	Exposés au clonazepam (N=472)	Exposés à la gabapentine (N=150)	Exposés au lévétiracétam (N=349)	Exposés à l'oxcarbazépine (N=63)	Exposés au phénobarbital (N=51)	Exposés à la prégabaline (N=674)	Exposés au topiramate (N=211)	
	continu	39,2 (1,7)	39,1 (1,8)	38,8 (1,9)	39,1 (1,7)	38,7 (2,3)	39,0 (1,5)	39,1 (2,3)	
Age gestationnel	22 - 26 SA	1572 (0,1)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	
	27 - 31 SA	6630 (0,5)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	5 (0,7)	4 (1,9)	
	32 - 34 SA	15969 (1,2)	6 (1,3)	7 (4,7)	5 (1,4)	1 (1,6)	0 (0,0)	5 (2,4)	
	35 - 36 SA	46456 (3,4)	18 (3,8)	9 (6,0)	20 (5,7)	2 (3,2)	2 (3,9)	3 (1,4)	
	≥ 37 SA	1311661 (94,9)	446 (94,5)	134 (89,3)	323 (92,6)	59 (93,7)	49 (96,1)	632 (93,8)	198 (93,8)
Sexe	Garçons	706772 (51,1)	219 (46,4)	83 (55,3)	164 (47,0)	30 (47,6)	27 (52,9)	350 (51,9)	112 (53,1)
Poids	continu	3297 (509)	3282 (529)	3240 (566)	3216 (485)	3157 (554)	3174 (553)	3310 (564)	3245 (589)
	< 2500 g	70062 (5,1)	31 (6,6)	17 (11,3)	26 (7,4)	3 (4,8)	4 (7,8)	37 (5,5)	14 (6,6)
	2500 - 2999 g	267164 (19,3)	99 (21,0)	30 (20,0)	76 (21,8)	14 (22,2)	14 (27,5)	129 (19,1)	38 (18,0)
	3000 - 3499 g	572274 (41,4)	177 (37,5)	53 (35,3)	148 (42,4)	30 (47,6)	21 (41,2)	246 (36,5)	88 (41,7)
	≥ 3500 g	472788 (34,2)	165 (35,0)	50 (33,3)	99 (28,4)	16 (25,4)	12 (23,5)	262 (38,9)	71 (33,6)
Petit poids pour l'âge gestationnel	131180 (9,5)	52 (11,0)	18 (12,0)	40 (11,5)	5 (7,9)	9 (17,6)	69 (10,2)	24 (11,4)	
Pathologie néonatale	179477 (13,0)	65 (13,8)	19 (12,7)	44 (12,6)	8 (12,7)	3 (5,9)	96 (14,2)	38 (18,0)	

\* Sauf mention contraire, les chiffres indiqués correspondent aux effectifs (%)

**Tableau 26bis. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon l'exposition au clonazepam pendant la grossesse (comparaison aux enfants non exposés à un antiépileptique pendant la grossesse) parmi les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée**

	Enfants exposés au clonazepam pendant la grossesse (N=472)		Enfants non exposés (N=1 382 288)		IRR [IC 95%]	HR [IC 95%]*
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA		
<b>Diagnostic</b>						
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	5	2,4	11 012	2,2	1,1 [0,4 - 2,6]	0,9 [0,4 - 2,2]
Troubles envahissants du développement (F84)	2	0,9	3 131	0,6	1,5 [0,4 - 6,0]	1,1 [0,3 - 4,5]
Retard mental (F70-F79)	2	1,0	2 544	0,5	1,8 [0,5 - 7,4]	1,7 [0,4 - 6,6]
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	5	2,4	7 315	1,5	1,6 [0,7 - 3,9]	1,3 [0,5 - 3,1]
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	0	0,0	2 976	0,6		
<b>Recours aux soins</b>						
Séance d'orthophonie	29	14,0	55 532	11,3	1,2 [0,9 - 1,8]	0,8 [0,6 - 1,2]
Consultation d'orthoptie	64	32,8	162 427	35,3	0,9 [0,7 - 1,2]	0,9 [0,7 - 1,2]
Consultation de psychiatrie	10	4,8	16 018	3,3	1,5 [0,8 - 2,7]	1,2 [0,7 - 2,3]

TI : Taux d'incidence    IRR : incidence rate ratio    HR : Hazard ratio    IC95%: intervalle de confiance à 95%  
 \* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

**Tableau 27bis. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon l'exposition à la gabapentine pendant la grossesse (comparaison aux enfants non exposés à un antiépileptique pendant la grossesse) parmi les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée**

	Enfants exposés à la gabapentine pendant la grossesse (N=150)		Enfants non exposés (N=1 382 288)		IRR [IC 95%]	HR [IC 95%]*
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA		
<b>Diagnostic</b>						
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	2	4,0	11 012	2,2	1,8 [0,4 - 7,1]	1,4 [0,4 - 5,7]
Troubles envahissants du développement (F84)	1	2,0	3 131	0,6	3,1 [0,4 - 22,2]	2,7 [0,4 - 19,2]
Retard mental (F70-F79)	0	0,0	2 544	0,5	-	-
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	2	4,0	7 315	1,5	2,7 [0,7 - 10,7]	2,2 [0,5 - 8,6]
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	0	0,0	2 976	0,6	-	-
<b>Recours aux soins</b>						
Séance d'orthophonie	5	10,0	55 532	11,3	0,9 [0,4 - 2,1]	0,9 [0,4 - 2,1]
Consultation d'orthoptie	18	39,4	162 427	35,3	1,1 [0,7 - 1,8]	1,1 [0,7 - 1,7]
Consultation de psychiatrie	3	6,0	16 018	3,3	1,8 [0,6 - 5,7]	1,7 [0,5 - 5,3]

TI : Taux d'incidence    IRR : incidence rate ratio    HR : Hazard ratio    IC95%: intervalle de confiance à 95%  
 \* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

**Tableau 28bis. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon l'exposition au lévétiracétam pendant la grossesse (comparaison aux enfants non exposés à un antiépileptique pendant la grossesse) parmi les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée**

	Enfants exposés au lévétiracétam pendant la grossesse (N=349)		Enfants non exposés (N=1 382 288)		IRR [IC 95%]	HR [IC 95%]*
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA		
<b>Diagnostic</b>						
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	4	3,4	11 012	2,2	1,5 [0,6 - 4,0]	1,5 [0,6 - 4,1]
Troubles envahissants du développement (F84)	2	1,7	3 131	0,6	2,6 [0,7 - 10,5]	3,0 [0,8 - 12,2]
Retard mental (F70-F79)	0	0,0	2 544	0,5		
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	2	1,7	7 315	1,5	1,1 [0,3 - 4,5]	1,2 [0,3 - 4,8]
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	2	1,7	2 976	0,6	2,8 [0,7 - 11,2]	2,6 [0,7 - 10,4]
<b>Recours aux soins</b>						
Séance d'orthophonie	14	11,8	55 532	11,3	1,0 [0,6 - 1,8]	1,2 [0,7 - 2,0]
Consultation d'orthoptie	53	49,3	162 427	35,3	<b>1,4 [1,1 - 1,8]</b>	<b>1,3 [1,0 - 1,7]<sup>b</sup></b>
Consultation de psychiatrie	8	6,7	16 018	3,3	<b>2,1 [1,0 - 4,1]<sup>a</sup></b>	<b>2,0 [1,0 - 4,1]<sup>c</sup></b>

TI : Taux d'incidence    IRR : incidence rate ratio    HR : Hazard ratio    IC95%: intervalle de confiance à 95%

\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

<sup>a</sup> p=0,04

<sup>b</sup> p=0,04

<sup>c</sup> p=0,04



**Tableau 29bis. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon l'exposition à l'oxcarbazépine pendant la grossesse (comparaison aux enfants non exposés à un antiépileptique pendant la grossesse) parmi les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée**

	Enfants exposés à l'oxcarbazépine pendant la grossesse (N=63)		Enfants non exposés (N=1 382 288)		IRR [IC 95%]	HR [IC 95%]*
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA		
<b>Diagnostic</b>						
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	0	0,0	11 012	2,2	-	-
Troubles envahissants du développement (F84)	0	0,0	3 131	0,6	-	-
Retard mental (F70-F79)	0	0,0	2 544	0,5	-	-
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	0	0,0	7 315	1,5	-	-
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	0	0,0	2 976	0,6	-	-
<b>Recours aux soins</b>						
Séance d'orthophonie	4	17,2	55 532	11,3	1,5 [0,6 - 4,1]	1,3 [0,5 - 3,5]
Consultation d'orthoptie	9	41,3	162 427	35,3	1,2 [0,6 - 2,3]	1,2 [0,6 - 2,3]
Consultation de psychiatrie	2	8,6	16 018	3,3	2,6 [0,7 - 10,5]	2,5 [0,6 - 10,0]

TI : Taux d'incidence    IRR : incidence rate ratio    HR : Hazard ratio    IC95%: intervalle de confiance à 95%  
 \* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

**Tableau 30bis. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon l'exposition au phénobarbital pendant la grossesse (comparaison aux enfants non exposés à un antiépileptique pendant la grossesse) parmi les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée**

	Enfants exposés au phénobarbital pendant la grossesse (N=51)		Enfants non exposés (N=1 382 288)		IRR [IC 95%]	HR [IC 95%]*
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA		
<b>Diagnostic</b>						
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	1	5,0	11 012	2,2	2,2 [0,3 - 16,0]	2,0 [0,3 - 14,0]
Troubles envahissants du développement (F84)	0	0,0	3 131	0,6	-	-
Retard mental (F70-F79)	0	0,0	2 544	0,5	-	-
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	0	0,0	7 315	1,5	-	-
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	1	5,0	2 976	0,6	<b>8,3 [1,2 - 59,3]</b>	<b>7,6 [1,1 - 53,6]</b>
<b>Recours aux soins</b>						
Séance d'orthophonie	3	15,4	55 532	11,3	1,4 [0,4 - 4,2]	1,4 [0,4 - 4,2]
Consultation d'orthoptie	6	32,1	162 427	35,3	0,9 [0,4 - 2,0]	1,0 [0,4 - 2,2]
Consultation de psychiatrie	2	10,3	16 018	3,3	3,2 [0,8 - 12,6]	3,1 [0,8 - 12,2]

TI : Taux d'incidence    IRR : incidence rate ratio    HR : Hazard ratio    IC95%: intervalle de confiance à 95%  
 \* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

**Tableau 31bis. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon l'exposition à la prégabaline pendant la grossesse (comparaison aux enfants non exposés à un antiépileptique pendant la grossesse) parmi les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée**

	Enfants exposés à la prégabaline pendant la grossesse (N=674)		Enfants non exposés (N=1 382 288)		IRR [IC 95%]	HR [IC 95%]*
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA		
<b>Diagnostic</b>						
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	7	3,1	11 012	2,2	1,4 [0,7 - 2,9]	1,3 [0,6 - 2,7]
Troubles envahissants du développement (F84)	1	0,4	3 131	0,6	0,7 [0,1 - 4,9]	0,7 [0,1 - 4,8]
Retard mental (F70-F79)	4	1,7	2 544	0,5	<b>3,4 [1,3 - 9,0]</b>	<b>3,1 [1,2 - 8,3]</b>
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	4	1,7	7 315	1,5	1,2 [0,4 - 3,1]	1,1 [0,4 - 3,0]
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	2	0,9	2 976	0,6	1,4 [0,4 - 5,8]	1,4 [0,3 - 5,5]
<b>Recours aux soins</b>						
Séance d'orthophonie	24	10,5	55 532	11,3	0,9 [0,6 - 1,4]	1,0 [0,7 - 1,5]
Consultation d'orthoptie	98	46,0	162 427	35,3	<b>1,3 [1,1 - 1,6]</b>	<b>1,4 [1,1 - 1,6]</b>
Consultation de psychiatrie	7	3,1	16 018	3,3	0,9 [0,4 - 2,0]	1,0 [0,5 - 2,1]

TI : Taux d'incidence    IRR : incidence rate ratio    HR : Hazard ratio    IC95%: intervalle de confiance à 95%

\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

**Tableau 32bis. Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon l'exposition au topiramate pendant la grossesse (comparaison aux enfants non exposés à un antiépileptique pendant la grossesse) parmi les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée**

	Enfants exposés au topiramate pendant la grossesse (N=211)		Enfants non exposés (N=1 382 288)		IRR [IC 95%]	HR [IC 95%]*
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA		
<b>Diagnostic</b>						
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	1	1,3	11 012	2,2	0,6 [0,1 - 4,2]	0,5 [0,1 - 3,7]
Troubles envahissants du développement (F84)	0	0,0	3 131	0,6	-	-
Retard mental (F70-F79)	1	1,3	2 544	0,5	2,6 [0,4 - 18,3]	2,2 [0,3 - 15,9]
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	0	0,0	7 315	1,5	-	-
Troubles apparaissant durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	0	0,0	2 976	0,6	-	-
<b>Recours aux soins</b>						
Séance d'orthophonie	14	18,8	55 532	11,3	1,7 [1,0 - 2,8] <sup>a</sup>	1,5 [0,9 - 2,6]
Consultation d'orthoptie	30	42,9	162 427	35,3	1,2 [0,8 - 1,7]	1,2 [0,8 - 1,7]
Consultation de psychiatrie	3	4,0	16 018	3,3	1,2 [0,4 - 3,8]	1,2 [0,4 - 3,7]

TI : Taux d'incidence    IRR : incidence rate ratio    HR : Hazard ratio    IC95%: intervalle de confiance à 95%

\* Modèles de Cox ajustés sur : âge de la mère, CMU-C, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance

<sup>a</sup> p=0,06

## **Annexe II : Analyse complémentaire restreinte aux enfants nés de mère ayant une épilepsie identifiée dans le SNDS**

### Méthode

Pour être inclus dans cette analyse complémentaire, les enfants devaient faire partie de la population d'étude constituée pour l'analyse principale et être nés d'une mère répondant à au moins l'un des critères suivants :

- ALD avec un code CIM-10 G40 ou G41 ayant débuté avant l'accouchement
- $\geq 1$  hospitalisation avec un code CIM-10 G40 ou G41 dans l'année précédant la grossesse ou pendant la grossesse
- $\geq 1$  délivrance de médicaments spécifiques de l'épilepsie dans l'année précédant la grossesse ou pendant la grossesse
- $\geq 1$  délivrance de lamotrigine, primidone ou oxcarbazépine prescrit par un neurologue dans l'année précédant la grossesse ou pendant la grossesse

Les risques de diagnostics de « troubles mentaux et du comportement » (codes CIM-10 F70-F98), de « troubles envahissants du développement » (F84) et de « retard mental » (F70-F79) ont été comparés entre les enfants exposés à l'acide valproïque et les enfants exposés à la lamotrigine en monothérapie.

Les comparaisons ont été effectuées en utilisant des modèles de Cox pondérés sur l'inverse de la probabilité d'être traité, estimée par un score de propension incluant :

- les caractéristiques sociodémographiques de la mère : âge à l'accouchement et affiliation à la CMU-C
- les indicateurs de santé maternelle : indicateur de consommation d'alcool, indicateur de consommation de tabac, antécédents de pathologies psychiatriques autres que problèmes d'usage du tabac ou de l'alcool, indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique, médicaments psychotropes dans l'année précédant la grossesse, inhibiteur sélectif de la sérotonine pendant la grossesse
- les caractéristiques du nouveau-né : âge gestationnel, sexe, poids de naissance.

## Résultats

### Incidence de survenue de troubles neuro-développementaux précoces au cours du suivi selon l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse (comparaison aux enfants exposés à la lamotrigine) parmi les enfants nés de mère ayant une épilepsie identifiée dans le SNDS

	Ensemble de la population				IRR [IC 95%]	HR [IC 95%]*	Enfants nés de
	Enfants exposés à l'acide valproïque pendant la grossesse		Enfants exposés à la lamotrigine				mère sans
	Nb de cas	TI pour 1000 PA	Nb de cas	TI pour 1000 PA			maladie psychiatrique identifiée
							HR [IC 95%]*
<b>Diagnostic</b>							
Troubles mentaux et du comportement (F70-F98)	51	13,5	34	4,4	<b>3,0 [2,0 – 4,7]</b>	<b>2,9 [1,9 – 4,5]</b>	<b>4,7 [2,4 – 9,1]</b>
Troubles envahissants du développement (F84)	17	4,4	7	0,9	<b>4,9 [2,0 – 11,7]</b>	<b>4,6 [1,9 – 11,2]</b>	<b>3,7 [1,2 – 11,5]</b>
Retard mental (F70-F79)	15	3,9	11	1,4	<b>2,7 [1,2 – 5,9]</b>	<b>2,7 [1,2 – 6,0]</b>	<b>4,9 [1,2 – 20,0]</b>

TI : Taux d'incidence      IRR : incidence rate ratio      HR : Hazard ratio      IC95%: intervalle de confiance à 95%

\* Modèles de Cox pondérés sur l'inverse de la probabilité d'être traité estimée par un score de propension incluant :

- les caractéristiques sociodémographiques
  - Age de la mère à l'accouchement (moins de 25 ans, 25-29 ans, 30-34 ans, 35 ou plus)
  - Affiliation à la CMU-C de la mère
- les indicateurs de santé maternelle
  - Indicateur de consommation d'alcool
  - Indicateur de consommation de tabac
  - Antécédents de pathologies psychiatriques autres que problèmes d'usage du tabac ou de l'alcool (ALD ou hospitalisation avec code CIM-10 en F sauf F10 et F17)
  - Délivrance de médicaments antipsychotiques dans l'année précédant la grossesse
  - Indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique : nombre total de classes ATC de médicaments psychotropes délivrés au cours de l'année précédant la grossesse (0, 1, 2, 3 ou 4, 5 ou plus)
  - Délivrance d'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) pendant la grossesse
- les caractéristiques du nouveau-né
  - Age gestationnel (moins de 27 SA, 27-31 SA, 32-34 SA, 35-36 SA, 37 SA ou plus)
  - Sexe
  - Poids de naissance (moins de 2500 g, 2500 - 2999 g, 3000 - 3499 g, 3500 g ou plus)