

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, Pédopsychiatre, 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.

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^{er} 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.