

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

Rapport

Juillet 2017

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

Etude de cohorte à partir des données du SNIIRAM

Juillet 2017

Etude réalisée en collaboration par:

Le Pôle Epidémiologie des produits de santé de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Fanny RAGUIDEAU, Mahmoud ZUREIK, Rosemary DRAY-SPIRA

Le Département d'études en santé publique de la Caisse nationale de l'assurance maladie

Pierre-Olivier BLOTIERE, Alain WEILL, Joël COSTE

Remerciements

Aux experts externes qui ont été auditionnés pour ce travail pour leur expertise sur les malformations congénitales :

- Mme le Dr. Elisabeth Elefant, Responsable du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)
- Mme le Dr. Isabelle Perthus, Responsable du registre des malformations congénitales Auvergne
- Mme le Dr. Florence Rouget, Responsable du registre des malformations congénitales Bretagne
- Mme Véronique Goulet, Département Maladies non transmissibles et traumatismes, Santé Publique France (SPF)

Les experts ont été réunis 3 fois pour l'élaboration de la liste des malformations congénitales à étudier, l'élaboration des algorithmes d'identification des malformations congénitales à partir des données du SNIIRAM et la présentation des résultats de l'étude.

Ce travail a par ailleurs été présenté aux experts du Groupe de travail Etudes épidémiologiques des produits de santé de l'ANSM.

Déclaration de conflit d'intérêt :

Une analyse des liens d'intérêts déclarés par les experts a été effectuée.

Mme le Dr Elisabeth Elefant a déclaré une activité de conseil sur un projet d'étude anticonvulsivants et grossesses entre le 13/04/2011 et le 23/10/2012 (1 000 euros) et une prise en charge pour congrès entre le 01/01/2011 et 31/12/2012 (400 euros) par la société UCB qui commercialise le lévétiracétam (Keppra®).

Compte tenu de la spécificité de l'expertise demandée (élaboration d'algorithmes à partir des données du SNIIRAM), il a été jugé indispensable de faire appel à l'expertise dans le domaine des malformations de Mme le Dr Elisabeth Elefant dans le cadre de ce travail.

Les autres experts auditionnés 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 CNAMTS participant à l'étude n'a déclaré de conflit d'intérêt.

Synthèse

CONTEXTE

L'acide valproïque, commercialisé en France depuis 1967, est un traitement majeur de l'épilepsie. Il a ensuite été proposé, sous forme de divalproate de sodium et de valpromide, comme traitement 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, dans les années 2000, 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 le risque de troubles neurocomportementaux chez les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque ont conduit l'Agence européenne du médicament (EMA) à un processus de réévaluation du rapport bénéfice-risque. Des mesures de réduction des risques ont été édictées fin 2014 mais l'EMA a néanmoins confirmé la nécessité de maintenir ces médicaments à disposition pour les femmes enceintes ou en âge de procréer, mais uniquement en cas d'intolérance ou d'échec aux autres traitements disponibles. En France, les conditions de prescription et de délivrance de l'acide valproïque dans cette population ont été renforcées à partir de mai 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, de l'apposition d'un pictogramme et de la modification des mises en garde sur le conditionnement extérieur des spécialités à base d'acide valproïque et de la mise en place d'une carte patiente.

Dans ce contexte, 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 des Travailleurs Salariés (CNAMTS) afin d'évaluer, à partir des données du système national interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), l'ampleur et les conséquences de l'exposition des femmes enceintes à des spécialités à base d'acide valproïque en France.

Le premier volet de ce programme, dont les résultats ont été rendus publics en août 2016, a mis en évidence la persistance d'un niveau élevé d'exposition à l'acide valproïque parmi les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer en France au cours de la dernière décennie, avec des situations contrastées selon le contexte pathologique de prescription. Ainsi, parmi les grossesses exposées à l'acide valproïque au cours de la période 2007-2014, une exposition prolongée pendant toute la durée de la grossesse était fréquente pour les spécialités indiquées dans l'épilepsie (68% des grossesses exposées au 2^{ème} trimestre et 66% au 3^{ème} trimestre) alors que le traitement était majoritairement arrêté au cours du premier trimestre pour les spécialités indiquées dans les troubles bipolaires (15% des grossesses exposées au 2^{ème} trimestre et 14% au 3^{ème} trimestre). De plus, les doses moyennes journalières délivrées étaient légèrement plus faibles dans l'indication troubles bipolaires que dans l'indication épilepsie. Compte tenu de ces spécificités, les

conséquences d'une exposition *in utero* à l'acide valproïque pourraient être différentes selon le contexte pathologique maternel de prescription.

Pour les traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires autres que l'acide valproïque, le niveau des connaissances sur les risques associés à une exposition *in utero* est hétérogène et souvent insuffisant pour conclure à une augmentation des risques malformatifs et/ou neurocomportementaux.

Le travail présenté ici, qui constitue le deuxième volet de ce programme ANSM-CNAMTS, a pour objectif principal d'estimer le risque de malformations congénitales majeures (MCM) associé à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque ou ses dérivés en France entre 2011 et 2015 selon le contexte pathologique maternel de prescription, et d'en inférer une fourchette raisonnable du nombre d'enfants atteints de malformations congénitales majeures entre 1967 et 2016. L'objectif secondaire est d'estimer le risque de MCM associé à l'exposition *in utero* aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires en France.

METHODES

Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte de type « exposés/non exposés » réalisée à partir des données du système national interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), en particulier les données de consommation interrégimes (DCIR) chaînées aux données d'hospitalisations du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

Informations disponibles

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. Dans le PMSI, le chaînage des données d'une mère et de son enfant est partiellement 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 a augmenté de 58% en 2011 à 94% en 2014.

Le DCIR fournit des informations individuelles sur les remboursements de médicaments et soins effectués en ville et en établissements de santé privés à l'échelle nationale, et les affections de longue durée (ALD). Le PMSI contient des données individuelles sur les séjours hospitaliers (diagnostic, actes médicaux...).

Population d'étude

L'étude a porté sur les grossesses terminées entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 mars 2015 par la naissance d'un enfant vivant ou d'un enfant mort-né ou par une interruption médicale de grossesse intervenue à partir de 22 semaines d'aménorrhée (IMG \geq 22SA) et répondant aux critères suivants :

- 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
- Grossesse ayant donné lieu à une naissance unique
- Chaînage mère-enfant disponible
- Au moins un remboursement pour l'enfant entre le 7ème et le 12ème mois de vie (en l'absence de décès dans les 6 premiers mois)

Identification et datation des grossesses

Les grossesses ont été identifiées en fonction de leur issue à partir du PMSI. Le début de la grossesse a été daté en se basant sur la date de fin de grossesse et l'âge gestationnel renseignés dans le PMSI.

Définition et mesure de l'exposition

Pour chaque traitement étudié, une grossesse a été considérée exposée à ce traitement si celui-ci a été délivré à la femme en officine de ville au moins une fois dans le mois précédant la grossesse ou dans les 2 mois suivant la date de début de grossesse. La dose cumulée et la dose moyenne journalière d'acide valproïque ont été estimées en rapportant la quantité totale de principe actif délivrée au nombre de jours couverts pendant les 2 premiers mois de grossesse et catégorisées en 3 classes (tertiles pour la dose cumulée ; selon les seuils de 700mg/j et 1500mg/j pour la dose moyenne journalière).

Pour chaque traitement antiépileptique considéré, une utilisation en polythérapie a été considérée en cas de délivrance d'au moins un autre médicament indiqué dans l'épilepsie dans le mois précédant ou les 2 mois suivant la date de début de la grossesse, et en monothérapie sinon. De même, pour chaque traitement des troubles bipolaires considéré, une utilisation en polythérapie a été considérée en cas de délivrance d'au moins un autre médicament indiqué dans les troubles bipolaires dans le mois précédant ou les 2 mois suivant la date de début de la grossesse, et en monothérapie sinon.

Liste et identification des malformations congénitales majeures étudiées

La liste des malformations congénitales majeures (MCM) étudiées a été constituée à partir de la liste du réseau européen de registres populationnels de surveillance des anomalies congénitales EUROCAT (European surveillance of congenital anomalies), en concertation avec le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), les registres de malformations congénitales d'Auvergne et de Bretagne, et Santé Publique France.

Au total, 26 MCM de la liste EUROCAT identifiables à partir des informations disponibles dans le SNIIRAM ont été sélectionnées : il s'agit de 15 des 21 MCM surveillées par Santé Publique France (en excluant les 5 anomalies chromosomiques et la réduction des membres en raison du manque de sensibilité du PMSI pour identifier cette malformation) et de 11 autres MCM pour lesquelles une association avec l'exposition

in utero aux traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires a été rapportée dans la littérature. Il s'agit des MCM suivantes :

- Anomalies du système nerveux central : Anencéphalie, Spina bifida, Microcéphalie
- Anomalies cardiovasculaires : Communication inter-ventriculaire, Communication inter-auriculaire, Tétralogie de Fallot, Atrésie de l'artère pulmonaire, Hypoplasie du ventricule gauche, Hypoplasie du cœur droit, Maladie d'Ebstein, Transposition et malposition des gros vaisseaux, Coarctation de l'aorte
- Anomalies oro-faciales : Fentes labiales/labio-palatines, Fentes palatines
- Anomalies du système digestif : Hernie diaphragmatique, Atrésie de l'œsophage, Atrésie anorectale
- Anomalies rénales : Agénésie rénale bilatérale, Maladies kystiques du rein
- Anomalies des organes génitaux externes : Hypospadias, Epispadias
- Anomalies de la paroi abdominale : Laparoschisis, Omphalocèle
- Anomalies des membres : Pied-bot, Anomalies du rayon radial
- Autres anomalies : Craniosténose

Toutes les MCM ont été identifiées parmi les naissances vivantes à partir des informations issues du séjour hospitalier de naissance (en utilisant les diagnostics principaux, reliés et associés figurant sur le Résumé de l'Unité Médicale) et des séjours hospitaliers ou codes d'actes spécifiques au cours de la première année de vie (étendus aux 2 premières années de vie pour la microcéphalie, l'hypospadias et l'épispadias). De plus, les informations issues du séjour de naissance des mort-nés ou du séjour d'interruption de grossesse des IMG ≥ 22 SA ont été utilisées pour l'identification de l'anencéphalie, du spina bifida et de l'agénésie rénale bilatérale, des MCM gravissimes qui conduisent généralement à une interruption de grossesse et/ou au décès *in utero*.

Analyse statistique

- *Risque de MCM associé à l'exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres médicaments de l'épilepsie et des troubles bipolaires*

Toutes les analyses ont été effectuées séparément selon le contexte pathologique de prescription défini par l'indication de l'AMM des médicaments considérés (épilepsie ou troubles bipolaires). La lamotrigine et la carbamazépine, qui sont indiqués à la fois dans l'épilepsie et les troubles bipolaires, ont été considérées séparément.

Dans l'analyse principale, pour chaque médicament considéré, le risque de chaque MCM a été comparé entre les grossesses exposées au traitement en monothérapie et les grossesses de femmes non exposées à un médicament de l'épilepsie ou des troubles bipolaires pendant la grossesse (grossesses « non exposées »).

De plus, pour l'acide valproïque, le risque global de MCM a été comparé :

- entre l'ensemble des grossesses exposées à l'acide valproïque en monothérapie et les grossesses exposées à la lamotrigine à faible dose (<300 mg/j)

- entre l'ensemble des grossesses exposées à l'acide valproïque en monothérapie et les grossesses de femmes ayant arrêté l'acide valproïque dans l'année précédant la grossesse
- entre les grossesses exposées catégorisées selon la dose d'acide valproïque en monothérapie et les grossesses non exposées
- entre l'ensemble des grossesses exposées à l'acide valproïque en polythérapie et les grossesses non exposées.

Des analyses de sensibilité ont été effectuées en restreignant la population d'étude : i) aux grossesses pour lesquelles il y avait eu au moins une délivrance au cours des 2 premiers mois de grossesse ; ii) aux grossesses non exposées à une infection ou un autre traitement tératogène et n'ayant pas donné lieu à une naissance avec anomalies chromosomiques.

Les comparaisons ont été réalisées par des modèles de régression logistique appropriés aux données répétées (plusieurs grossesses pour une même femme). Un ajustement sur l'année de fin de grossesse et l'âge, l'affiliation à la CMUc et la supplémentation en acide folique de la mère a été effectué pour les MCM avec au moins 5 cas observés dans chaque groupe comparé.

- *Evaluation du nombre de cas de MCM parmi les enfants exposés in utero à l'acide valproïque en France depuis sa commercialisation (1967-2016)*

Afin d'évaluer le nombre total de cas de MCM parmi les enfants nés vivants exposés *in utero* à l'acide valproïque depuis la commercialisation de celui-ci en France, nous avons extrapolé à l'ensemble de la période 1967-2016 et l'ensemble des MCM de la liste EUROCAT les informations qui étaient disponibles sur une partie de la période et/ou sur une sélection de MCM. Cette évaluation a pris en compte les années de commercialisation différentes des spécialités des deux indications (épilepsie, troubles bipolaires) et a eu recours à plusieurs hypothèses sur les évolutions temporelles du nombre de grossesses exposées et de la proportion de naissances vivantes. Une « fourchette » haute et basse a ainsi été produite.

Le nombre de naissances vivantes issues de grossesses exposées entre 1967 et 2016 a été évalué à partir des données de ventes (ANSM, GERS) et des données de l'étude ANSM-CNAMTS sur l'exposition à l'acide valproïque parmi les femmes enceintes en France entre 2007 et 2014. Le nombre d'enfants nés vivants atteints de MCM entre 1967 et 2016 a été calculé à partir des taux de MCM parmi les naissances vivantes en population générale (données EUROCAT) et du risque de MCM parmi les naissances vivantes exposées estimé dans cette étude.

RESULTATS

Au total, 1 897 359 grossesses, correspondant à 1 712 412 femmes, ont été retenues dans la cohorte étudiée.

Parmi ces grossesses, 1 345 (0,7 pour 1000) ont été exposées à une spécialité d'acide valproïque indiquée dans l'épilepsie (dont 924 en monothérapie) et 978 (0,5 pour 1000) à une spécialité d'acide valproïque indiquée dans les troubles bipolaires (dont 719 en monothérapie).

Par rapport aux femmes non exposées, les femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse :

- étaient un peu plus âgées, surtout celles exposées dans l'indication troubles bipolaires (31,7 ans en moyenne versus 30,8 ans parmi les femmes exposées dans l'indication épilepsie et 29,8 ans parmi les non exposées) ;
- bénéficiaient plus souvent de la CMU complémentaire (marqueur d'une situation sociale défavorisée) : 32,0% parmi les femmes exposées dans l'indication épilepsie et 28,2% dans l'indication troubles bipolaires, versus 16,5 % parmi les femmes non exposées ;
- avaient des niveaux de marqueurs de consommation de substances psycho-actives (alcool, tabac, abus de substances psycho-actives, médicaments psychotropes) plus élevés, surtout les femmes exposées dans l'indication troubles bipolaires.

1. Risque de MCM associé à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque

1.1. Risque de MCM associé aux spécialités d'acide valproïque indiquées dans l'épilepsie

Au total, 41 enfants atteints de MCM (44,4 pour 1000) ont été identifiés parmi les enfants nés de grossesses exposées à l'acide valproïque en monothérapie dans l'indication épilepsie, versus 18 663 cas parmi les enfants nés de grossesses non exposées (9,9 pour 1000).

1.1.1. *MCM associées à l'exposition in utero à l'acide valproïque en monothérapie dans l'épilepsie*

Comparativement aux enfants nés de grossesses non exposées, les enfants nés de grossesses exposées à l'acide valproïque en monothérapie dans l'indication épilepsie avaient un risque significativement plus élevé de :

- spina bifida (6,5‰ versus 0,3‰ ; odds-ratio (OR) :18,8, intervalle de confiance à 95% : [8,4-42,3])
- communication inter-ventriculaire (11,2‰ versus 2,7‰ ; OR : 4,0 [2,2-7,5])
- communication inter-auriculaire (19,1‰ versus 1,9‰ ; OR : 9,1 [5,6-14,8])
- atrésie de l'artère pulmonaire (2,2‰ versus 0,1‰ ; OR : 26,2 [3,1-96,6])
- hypoplasie du ventricule gauche (2,2‰ versus 0,1‰ ; OR : 17,9 [2,1-65,5])
- fente palatine (3,4‰ versus 0,7‰ ; OR : 5,2 [1,1-15,2])
- atrésie anorectale (3,4‰ versus 0,3‰ ; OR : 11,0 [2,3-32,4])

- hypospadias (22,7‰ versus 4,8‰ ; OR : 4,7 [2,3-9,7])
- polydactylie pré-axiale (2,2‰ versus 0,2‰ ; OR : 10,8 [1,3- 39,5])

En outre, les enfants nés de grossesses exposées à l'acide valproïque en monothérapie dans l'indication épilepsie avaient un risque augmenté, mais de façon non statistiquement significative, de :

- tétralogie de Fallot (2,2‰ versus 0,3‰ ; OR : 6,5 [0,8-23,7])
- fente labiale ou labio-palatine (3,4‰ versus 0,9‰ ; OR : 3,8 [0,8-11,1])
- craniosténose (2,2‰ versus 0,4‰ ; OR : 5,4 [0,7-19,7])

Pour les 14 autres MCM étudiées, le risque de MCM ne différait pas selon l'exposition *in utero* à l'acide valproïque en monothérapie dans l'indication épilepsie.

1.1.2. Risque global de MCM associé à l'exposition in utero à l'acide valproïque dans l'épilepsie

Les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque en monothérapie dans l'indication épilepsie avaient un risque global de MCM (ensemble des 26 MCM étudiées) de l'ordre de 4 fois plus élevé que les enfants non exposés, quel que soit le groupe de comparaison considéré : OR : 4,4 [3,2-6,1] en comparaison aux grossesses non exposées ; OR : 3,3 [2,0-5,5] en comparaison aux grossesses exposées à la lamotrigine à faible dose ; OR : 3,5 [1,8-6,5] en comparaison aux grossesses de femmes ayant arrêté l'acide valproïque.

Le risque de MCM augmentait avec la dose d'acide valproïque délivrée pendant la grossesse (OR : 0,5 [0,0-2,6] pour une dose <700 mg/j ; OR : 5,0 [3,1-7,5] pour une dose de 700 à 1500 mg/j ; OR : 8,9 [5,0-14,9] pour une dose ≥1500 mg/j), et il apparaissait plus marqué pour une exposition en polythérapie (OR : 6,5 [4,4-9,6]). Les résultats restaient similaires dans les analyses de sensibilité.

1.2. Risque de MCM associé aux spécialités d'acide valproïque indiquées dans les troubles bipolaires

Au total, 16 enfants atteints de MCM (22,3 pour 1000) ont été identifiés parmi les enfants nés de grossesses exposées à l'acide valproïque en monothérapie dans l'indication troubles bipolaires, versus 18 682 cas parmi les enfants nés de grossesses non exposées (9,9 pour 1000).

1.2.1. MCM associées à l'exposition in utero à l'acide valproïque dans les troubles bipolaires

Comparativement aux enfants nés de grossesses non exposées, les enfants nés de grossesses exposées à l'acide valproïque en monothérapie dans l'indication troubles bipolaires avaient un risque significativement plus élevé de :

- hypospadias (17,5‰ versus 4,8‰ ; OR : 3,8 [1,6-9,2])
- craniosténose (4,2‰ versus 0,4‰ ; OR : 10,2 [2,1-30,1])

En outre, les enfants nés de grossesses exposées à l'acide valproïque en monothérapie dans l'indication troubles bipolaires avaient un risque augmenté, mais de façon non statistiquement significative, de :

- communication inter-auriculaire (5,7‰ versus 1,9‰ ; OR : 3,0 [0,8-7,6])

- hypoplasie du cœur droit (1,4‰ versus 0,04‰ ; OR : 36,7 [0,9-212,0])
- fente palatine (2,8‰ versus 0,7‰ ; OR : 4,3 [0,5-15,8])

Pour les 21 autres MCM étudiées, le risque de MCM ne différait pas selon l'exposition *in utero* à l'acide valproïque en monothérapie dans l'indication troubles bipolaires.

1.2.2. Risque global de MCM associé à l'exposition in utero à l'acide valproïque dans les troubles bipolaires

Les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque en monothérapie dans l'indication troubles bipolaires avaient un risque global de MCM (ensemble des 26 MCM étudiées) de l'ordre de 2 fois plus élevé que les enfants non exposés *in utero* à un médicament des troubles bipolaires (OR : 2,2 [1,3-3,6]). Cette augmentation du risque de MCM n'était plus statistiquement significative en comparaison aux grossesses exposées à la lamotrigine à faible dose (OR : 1,6 [0,8-3,3]); et aux grossesses de femmes ayant arrêté l'acide valproïque (OR : 1,2 [0,7-2,2]).

Aucune relation dose-effet n'était mise en évidence (OR : 2,9 [1,4-5,4] pour une dose <700 mg/j ; OR : 1,9 [0,4-5,5] pour une dose de 700 à 1500 mg/j ; OR : 1,5 [0,3-4,5] pour une dose ≥1500 mg/j), et le risque de MCM n'apparaissait pas plus marqué pour une exposition en polythérapie (OR : 1,6 [0,4-4,1]). Les résultats restaient similaires dans les analyses de sensibilité.

2. Evaluation du nombre de cas de MCM parmi les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque en France depuis sa commercialisation (1967-2016)

Sur l'ensemble de la période 1967 à 2016, nous avons calculé qu'entre 64 100 (fourchette basse) et 100 000 (fourchette haute) grossesses auraient été exposées à l'acide valproïque en France au total, et que ces grossesses auraient donné lieu à entre 41 200 et 75 300 naissances vivantes.

Parmi ces enfants nés vivants exposés à l'acide valproïque *in utero*, selon nos calculs entre 2 150 et 4 100 auraient été atteints d'au moins une malformation congénitale majeure : 1 900 à 3 800 enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque dans l'indication épilepsie et 250 à 300 enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque dans l'indication troubles bipolaires.

3. Risque de MCM associé à l'exposition *in utero* aux autres médicaments de l'épilepsie et des troubles bipolaires

3.1. MCM associées à l'exposition *in utero* à la lamotrigine et à la carbamazépine

Comparativement aux enfants nés de grossesses non exposées, les enfants nés de grossesses exposées à la **lamotrigine** (N=2 950) avaient un risque significativement plus élevé de communication inter-auriculaire (OR : 1,8 [1,0 -3,4]) et un risque augmenté, mais de façon non statistiquement significative, de communication inter-ventriculaire (OR : 1,4 [0,8-2,6]) et de coarctation de l'aorte (OR : 3,1 [0,8-8,0]). Cette augmentation du risque de cardiopathie était du même ordre de grandeur que les grossesses aient été exposées à une dose de lamotrigine inférieure (N=2 314) ou supérieure (N=636) à 300 mg/j.

Comparativement aux enfants nés de grossesses non exposées, les enfants nés de grossesses exposées à la **carbamazépine** (N=487) avaient un risque augmenté, mais de façon non statistiquement significative, de fente palatine (OR : 6,5 [0,8-23,5]).

3.2. MCM associées à l'exposition *in utero* aux autres médicaments de l'épilepsie

Comparativement aux enfants nés de grossesses non exposées :

- les enfants nés de grossesses exposées à la **prégabaline** (N=1 691) avaient un risque significativement plus élevé de coarctation de l'aorte (OR : 5,5 [1,5-14,0]) et un risque augmenté, mais de façon non statistiquement significative, de communication inter-auriculaire (OR : 1,7 [0,8-3,9]) et de craniosténose (OR : 4,3 [0,9-12,7])
- les enfants nés de grossesses exposées au **clonazépam** (N=988) avaient un risque significativement plus élevé de microcéphalie (OR : 9,4 [1,9-27,8])
- les enfants nés de grossesses exposées au **topiramate** (N=521) avaient un risque significativement plus élevé de fente labiale (OR : 6,7 [1,4-19,6]) et un risque augmenté, mais de façon non statistiquement significative, d'hypospadias (OR : 3,4 [0,7-10,1])
- les enfants nés de grossesses exposées au **phénobarbital** (N=80) avaient un risque significativement plus élevé de communication inter-ventriculaire (OR : 9,8 [1,2-36,7])
- Le risque des 26 MCM étudiées ne différait pas selon l'exposition *in utero* au **lévétiracetam** (N=594), à l'**oxcarbazépine** (N=140) et à la **gabapentine** (N=372)

3.3. MCM associées à l'exposition *in utero* aux autres médicaments des troubles bipolaires

Comparativement aux enfants nés de grossesses non exposées :

- les enfants nés de grossesses exposées à la **rispéridone** (N=507) avaient un risque significativement plus élevé de communication inter-auriculaire (OR : 5,5 [2,4-12,3])
- les enfants nés de grossesses exposées à la **quétiapine** (N=219) avaient un risque significativement plus élevé de pied-bot (OR : 10,4 [1,2-37,9])
- les enfants nés de grossesses exposées au **lithium** (N=139) avaient un risque significativement plus élevé de coarctation de l'aorte (OR : 33,3 [4,0-123,1])
- Le risque des 26 MCM étudiées ne différait pas selon l'exposition *in utero* à l'**aripiprazole** (N=790) et à l'**olanzapine** (N=770)

SYNTHESE DES RESULTATS

Cette étude, qui porte sur presque 2 millions de grossesses en France entre 2011 et 2015, fournit des informations détaillées sur le risque de MCM associé à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires en France.

Acide valproïque

Les résultats mettent en évidence une situation contrastée selon le contexte pathologique maternel de prescription de l'acide valproïque :

- Dans l'indication épilepsie, les résultats sont très proches des données disponibles dans la littérature avec la mise en évidence :
 - d'un risque très augmenté de spina bifida, de cardiopathies, de fente palatine, d'hypospadias, de polydactylie pré-axiale et de craniosténose parmi les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque ;
 - d'un risque global de MCM (pour l'ensemble des 26 MCM étudiées) de l'ordre de 4 fois plus élevé en cas d'exposition *in utero* à l'acide valproïque, que ce soit en comparaison aux grossesses non exposées, aux grossesses exposées à la lamotrigine à faible dose ou aux grossesses de femmes ayant arrêté l'acide valproïque avant la grossesse ;
 - d'un effet dose sur le risque de MCM ;
 - d'un risque de MCM plus marqué pour une exposition en polythérapie qu'en monothérapie.

En outre, les résultats suggèrent un risque augmenté d'atrésie anorectale associé à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque qui n'avait pas été rapporté auparavant. Cependant, ce résultat repose sur seulement 3 cas parmi les grossesses exposées et nécessite donc d'être confirmé.

- Dans l'indication troubles bipolaires, l'association avec le risque de MCM apparaît moins marquée que dans l'indication épilepsie avec un risque global de MCM multiplié par 2 en cas d'exposition *in utero* à l'acide valproïque, et il n'a pas été mis en évidence d'effet dose. En l'absence d'explication de nature biologique (les spécialités ont des effets pharmacologiques équivalents), ces résultats résultent probablement des interruptions précoces de traitement, de posologies moyennes journalières plus faibles et aussi d'un faible niveau d'observance des femmes enceintes traitées dans l'indication troubles bipolaires.

Nous avons calculé qu'au total, en France sur l'ensemble de la période depuis la commercialisation de l'acide valproïque (1967 à 2016), 2 150 à 4 100 enfants nés vivants exposés à l'acide valproïque *in utero* auraient été atteints d'au moins une malformation congénitale majeure. Cette fourchette fait toutefois appel à des hypothèses non vérifiables et doit donc être interprétée avec prudence. De plus, elle ne prend pas en compte les troubles neurocomportementaux qui toucheraient 30 à 40% des enfants exposés d'après les données de la littérature, ni les malformations congénitales dites « mineures » (par exemple la dysmorphie faciale ou les troubles oculaires qui touchent souvent les enfants exposés à l'acide valproïque *in utero*) qui ne sont pas identifiables de façon fiable dans le SNIIRAM.

Autres médicaments de l'épilepsie et des troubles bipolaires

Certains résultats concernant les autres médicaments de l'épilepsie et des troubles bipolaires sont également proches des données existantes et d'autres suggèrent de nouvelles associations qui devront faire l'objet de recherches complémentaires :

- Les risques augmentés de fente palatine avec la carbamazépine, de fente labiale et d'hypospadias avec le topiramate, et de cardiopathie avec le phénobarbital et le lithium ont déjà été rapportés dans d'autres études. De même, conformément aux données de la littérature, nos résultats ne suggèrent pas d'augmentation du risque de MCM avec le lévétiracetam et l'oxcarbazépine.
- Le risque augmenté de cardiopathie mis en évidence avec la lamotrigine dans notre étude n'a pas été rapporté auparavant, malgré les nombreuses données disponibles. De même, les risques que nous retrouvons pour deux médicaments indiqués dans l'épilepsie, la prégabaline (risque augmenté de cardiopathie et de craniosténose) et le clonazepam (risque augmenté de microcéphalie) n'avaient pas été décrits précédemment. Enfin, nos résultats suggèrent pour la première fois l'existence de risques tératogènes pour des médicaments récents des troubles bipolaires, notamment un risque augmenté de cardiopathie avec la rispéridone et de pied-bot avec la quétiapine (substance la plus fréquemment prescrite dans le traitement des troubles bipolaires actuellement).

CONCLUSION

Cette étude retrouve un profil de risque tératogène spécifique de l'acide valproïque conforme aux 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. De plus, elle met en évidence une situation contrastée selon le contexte pathologique maternel de prescription de l'acide valproïque qui résulte probablement d'un niveau d'exposition moindre parmi les femmes enceintes traitées par l'acide valproïque dans l'indication troubles bipolaires que dans l'indication épilepsie. Sur la base de ces résultats et d'un certain nombre d'hypothèses sur les évolutions temporelles du nombre de grossesses exposées et de naissances vivantes, le nombre total d'enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque atteints d'au moins une malformation congénitale majeure en France sur l'ensemble de la période depuis la commercialisation de l'acide valproïque (1967 à 2016) se situerait dans une fourchette entre 2 150 et 4 100.

Pour les autres médicaments de l'épilepsie et des troubles bipolaires, le risque de malformation congénitale majeure apparaît beaucoup moins marqué, avec des différences en fonction des substances. Les nouvelles associations observées dans cette étude concernant la lamotrigine, la prégabaline, le clonazepam, la rispéridone et la quétiapine doivent être interprétées avec prudence et devront faire l'objet de recherches complémentaires puisqu'elles n'ont pas été évoquées à ce jour dans les études publiées.

Enfin, cette étude, qui est l'une des premières à utiliser les données de chaînage mère-enfant dans le SNIIRAM, montre la pertinence de ces données pour étudier les risques tératogènes médicamenteux.

Table des matières

Liste des abréviations	17
1. Contexte	18
1.1. Contexte général	18
1.2. Risques de malformations congénitales majeures associés à l'exposition à l'acide valproïque	19
1.2.1. Dans l'épilepsie.....	19
1.2.2. Dans les troubles bipolaires	21
1.3. Justification de l'étude	22
2. Objectifs de l'étude	23
3. Population et méthodes	23
3.1. Schéma d'étude.....	23
3.2. Source des données.....	24
3.3. Population d'étude	25
3.4. Identification et datation de la grossesse	26
3.5. Définition et mesure de l'exposition.....	26
3.6. Critères de jugement principal : Malformations Congénitales Majeures d'intérêts (MCM)	27
3.7. Covariables et facteurs de confusion	29
4. Analyse statistique	30
4.1. Risque de MCM associé à l'exposition <i>in utero</i> à l'acide valproïque et aux autres médicaments de l'épilepsie et des troubles bipolaires	30
4.2. Evaluation du nombre de cas de MCM parmi les enfants exposés <i>in utero</i> en France depuis sa commercialisation (uniquement pour acide valproïque)	31
5. Aspects éthiques et réglementaires	33
6. Résultats	34
6.1. Description de la cohorte.....	34
6.2. Acide valproïque	39
6.2.1. Caractéristiques des grossesses exposées à l'acide valproïque en monothérapie	39
6.2.2. Risque de MCM associé aux spécialités d'acide valproïque indiquées dans l'épilepsie	42
6.2.3. Risque de MCM associé aux spécialités d'acide valproïque indiquées dans les troubles bipolaires	52
6.3. Evaluation du nombre de cas de MCM parmi les enfants exposés <i>in utero</i> à l'acide valproïque en France depuis sa commercialisation (1967-2016).....	62
6.3.1. Evaluation du nombre de naissances vivantes issues de grossesses exposées.....	62

6.3.2. Evaluation du nombre d'enfants nés vivants atteints de MCM	62
6.4. Autres médicaments de l'épilepsie	65
6.4.1. Lamotrigine et carbamazépine	65
6.4.2. Autres médicaments indiqués dans l'épilepsie.....	71
6.5. Autres médicaments indiqués dans les troubles bipolaires	78
7. Discussion	83
7.1. Principaux résultats	83
7.2. Confrontation et mise en perspective des résultats avec les données de la littérature	84
7.4. Limites de l'étude.....	87
8. Conclusions.....	89
Références bibliographiques.....	90
Annexes.....	94
Annexe 1 : Identification et datation des grossesses	95
Annexe 2 : Liste des médicaments de l'épilepsie et des troubles bipolaires étudiés	101
Annexe 3: Liste des malformations congénitales majeures d'intérêts et leurs algorithmes d'identification	102
Annexe 4 : Evolution du nombre de boîtes vendues d'acide valproïque et ses dérivés sur la période 1967-2016 (par indication).....	107
Annexe 5 : Nombre de grossesses selon l'exposition à un antiépileptique ou à un médicament des troubles bipolaires au cours des 2 premiers mois de grossesse (naissances vivantes)	108
Annexe 6 : Caractéristiques de la cohorte selon l'exposition au cours des 2 premiers mois de grossesse à l'acide valproïque (Monothérapie, Naissances vivantes)	109
Annexe 7 : Analyse de sensibilité avec définition plus stricte de la polythérapie (prise en compte uniquement des délivrances simultanées d'au moins 2 médicaments différents)	110
Annexe 8 : Analyse de sensibilité en excluant les grossesses exposées à infections et médicaments tératogènes et donnant lieu à des issues de grossesses avec anomalies chromosomiques.....	111
Annexe 9 : Nombre de cas de MCM parmi les enfants exposés <i>in utero</i> à l'acide valproïque en France depuis sa commercialisation –Détail par période de commercialisation.....	113
Annexe 10 : Taux de prévalence de l'ensemble des MCM de la liste EUROCAT pour une exposition à l'acide valproïque dans l'épilepsie.....	114
Annexe 11 : Taux de prévalence de l'ensemble des MCM de la liste EUROCAT pour une exposition à l'acide valproïque dans les troubles bipolaires.....	115

Liste des abréviations

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APESAC	Association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique (Classification)
ATIH	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
CBZ	Carbamazépine
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CIM-10	Classification internationale des maladies – version 10
CIP	Club inter-pharmaceutique
CMU-c	Couverture maladie universelle complémentaire
CNAMTS	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CRAT	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
DAS	Diagnostic Associé Significatif
DCIR	Données Consommation Interrégimes
DP	Diagnostic Principal
DR	Diagnostic Relié
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agence Européenne du Médicament)
EURAP	<i>European and International Registry of Antiepileptic Drugs in Pregnancy</i>
EUROCAT	<i>European surveillance of congenital anomalies</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
MCM	Malformations Congénitales Majeures
NAAED	<i>North American Anti Epileptic Drug Pregnancy Registry</i>
OR	Odds Ratio
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
RCP	Résumé de Caractéristiques du Produit
SNIIRAM	Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie
SPF	Santé Publique France
UKEPR	<i>United Kingdom Epilepsy and Pregnancy Register</i>

1. Contexte

1.1. Contexte général

L'acide valproïque, commercialisé en France depuis 1967, est un traitement majeur de l'épilepsie. Il a ensuite été proposé, sous forme de divalproate de sodium et de valpromide, comme traitement 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, dans les années 2000, 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 le risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque ont conduit l'Agence européenne du médicament (EMA) à un processus de réévaluation du rapport bénéfice-risque, et des mesures de réduction des risques ont été actées par l'EMA fin 2014. L'EMA a néanmoins confirmé la nécessité de maintenir ces médicaments à disposition pour les femmes enceintes ou en âge de procréer, mais uniquement en cas d'intolérance ou d'échec aux autres traitements disponibles. En France, les conditions de prescription et de délivrance de l'acide valproïque dans cette population ont été renforcées à partir de mai 2015, imposant une primoprescription 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, de l'apposition d'une mise en garde sur le conditionnement extérieur des spécialités à base d'acide valproïque et de la mise en place d'une carte patiente.

Dans ce contexte, 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 des Travailleurs Salariés (CNAMTS) afin d'évaluer, à partir des données du système national interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), la situation sanitaire vis-à-vis de cette problématique en France. Le premier volet de ce programme, dont les résultats ont été publiés en août 2016, a mis en évidence la persistance d'un niveau élevé d'exposition à l'acide valproïque parmi les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer en France (1). Ainsi, 1 333 grossesses débutées en 2014 étaient exposées à l'acide valproïque, et 51 512 femmes en âge de procréer continuaient à être exposées à l'acide valproïque au premier trimestre 2016. Malgré une diminution notable de la fréquence d'exposition parmi les femmes enceintes (-42%) et les femmes en âge de procréer (-32%) depuis 2007, accentuée en 2015 et au début 2016, ces niveaux restaient préoccupants.

1.2. Risques de malformations congénitales majeures associés à l'exposition à l'acide valproïque

1.2.1. Dans l'épilepsie

L'épilepsie est une des pathologies neurologiques les plus communes durant la grossesse (2). Il est en effet estimé qu'entre 0,3 et 0,5 % des femmes enceintes sont épileptiques (3-5) et qu'une grossesse sur 200 est menée chez une femme sous antiépileptique(s) (2). Initialement, une augmentation du risque de malformations congénitales était constatée pour les enfants nés de femmes épileptiques, sans que l'on puisse établir si la cause était la maladie ou le traitement. Les premiers cas évoquant le caractère tératogène des anticonvulsivants ont été décrits par Meadow dans une lettre à la revue *The Lancet* en 1968 (6). Suite à l'observation de six nourrissons porteurs de malformations, nés de mères épileptiques et traitées par des polythérapies, l'auteur émet l'hypothèse d'une relation avec les traitements. Par la suite, il a été montré que le rôle de l'épilepsie dans la survenue de malformations est secondaire, et qu'il n'existe pas de relation entre le type de crise ou la sévérité de la maladie et la survenue de malformation fœtale (7-9).

De nombreuses études ont mis en évidence le risque de malformations majeures associé à l'exposition *in utero* aux anti-épileptiques (10–23). Parmi ceux-ci, l'acide valproïque en monothérapie est le plus fréquemment associé à des malformations congénitales majeures (23). Ce risque de malformations congénitales majeures, qui est estimé autour de 10%, est plus élevé que celui de la population générale, qui est de 2 à 3 % (24). Les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque ont un risque de malformations congénitales majeures augmenté comparativement à celui des autres médicaments antiépileptiques tels que la carbamazépine, la gabapentine, le lévétiracetam, la lamotrigine, le topiramate, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la phénoïne ou le zonisamide. La lamotrigine est actuellement l'antiépileptique pour lequel on dispose de données de suivi les plus nombreuses (>plus de 5 000 issues de grossesses en monothérapie après exposition au premier trimestre) et les plus rassurantes. Cependant, Tomson et al. ont mis en évidence un effet-dose avec une augmentation du risque de malformations pour des doses supérieures ou égales à 300 mg/j (15).

Certaines malformations sont plus fréquemment retrouvées associées avec l'acide valproïque. En comparaison avec des grossesses non exposées aux anti-épileptiques, les grossesses exposées à l'acide valproïque en monothérapie durant le premier trimestre sont associées de façon significative à un risque augmenté de spina bifida, de craniosténose, de fentes palatines, d'hypospadias, de communication inter-auriculaire et de polydactylie (22).

Une relation dose-effet a également été retrouvée par de nombreux travaux (16,17,25–31). D'après le registre américain NAAED (*North American Anti Epileptic Drug Pregnancy Registry*), le plus bas risque de malformation congénitale (4,3%) est attribué à une dose d'acide valproïque inférieure ou égale à 500 mg/j (en monothérapie au premier trimestre) (16). Une étude portant sur le registre anglais UKEPR (*United Kingdom Epilepsy and Pregnancy Register*) fixe ce seuil à 600 mg/j pour une fréquence de malformations présentes pour 5% des grossesses exposées en monothérapie durant le premier trimestre (17). D'autres « seuils » ont été explorés dans différentes études. Si ceux-ci varient selon les registres, les publications à

ce sujet montrent toutes une relation dose-effet entre l'exposition à l'acide valproïque en monothérapie au cours de la grossesse et le risque de malformation congénitale majeure. Aucune dose excluant ce risque n'a pu être déterminée. Par ailleurs, une seule étude clinique (28) a analysé l'intérêt du fractionnement des doses ou de l'utilisation de formes galéniques à libération prolongée par rapport aux formes « classiques ». Aucune différence n'a été trouvée en termes de risque malformatif en fractionnant les doses ou selon le type de spécialité utilisé. Les auteurs mentionnent que le risque semble plutôt lié à la posologie journalière reçue.

La période à risque maximal de malformation congénitale concerne les deux premiers mois de grossesse, au moment de l'organogenèse. Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) précise que l'exposition à l'acide valproïque durant le premier trimestre de grossesse présente le plus haut risque d'anomalie de fermeture du tube neural (entre 4 et 6 semaines d'aménorrhée) et de malformations cardiaques (entre 4 et 9 semaines d'aménorrhée). Le risque de craniosténose persisterait pendant toute la période de la grossesse (32).

La littérature suggère de plus que le risque tératogène est majoré lorsque l'acide valproïque est associé à d'autres anti-épileptiques (18,24,33). La méta-analyse conduite en 2008 par Meador *et al.* a retrouvé une incidence de malformations congénitales majeures de l'ordre de 17% chez les enfants exposés *in utero* à une polythérapie comprenant la carbamazépine, la phénytoïne ou l'acide valproïque (24). Morrow *et al.* ont montré en 2006 que les polythérapies contenant de l'acide valproïque avaient un risque plus élevé de malformations congénitales majeures que celles qui n'en comprenaient pas (18).

Enfin, une susceptibilité individuelle existerait, et serait déterminée génétiquement (34). La présence dans la fratrie d'un enfant déjà atteint d'une malformation liée à l'acide valproïque serait un facteur de risque supplémentaire majeur. Le registre anglais UKEPR, en combinant les malformations « majeures » et les « autres » malformations, a mis en évidence un risque de récurrence de malformations de 22% au cours de grossesses consécutives exposées à l'acide valproïque (35).

Pour expliquer le mécanisme physiopathologique conduisant à l'apparition des malformations congénitales en lien avec l'exposition *in utero* à l'acide valproïque, l'hypothèse d'une déficience en acide folique a été particulièrement explorée. En effet, le statut en folates est modifié chez les épileptiques traités avec une baisse des folates sériques et globulaires observée, d'autant plus marquée que le nombre d'anticonvulsivants est important et que l'épilepsie est ancienne (36). Cependant, l'influence de l'acide valproïque sur les folates est considérée faible voire absente, contrairement aux autres antiépileptiques (36). De plus, parmi les études ayant analysé l'intérêt de la supplémentation en acide folique chez les femmes traitées par acide valproïque, aucune ne met en évidence l'efficacité d'une supplémentation en acide folique, quelle que soit sa posologie (16,36–42).

1.2.2. Dans les troubles bipolaires

Le trouble bipolaire affecte 1 à 2 % de la population générale (43). L'association entre l'affection maternelle et des complications néonatales (en particulier les malformations congénitales) a été peu étudiée (44). A noter que certains traitements antiépileptiques sont également utilisés comme stabilisateurs de l'humeur, le divalproate de sodium/valpromide, mais également la lamotrigine et la carbamazépine. Une étude de cohorte rétrospective menée à partir des registres nationaux suédois en 2012 a étudié les risques de complications de la grossesse et d'anomalie fœtale chez des femmes atteintes de troubles bipolaires traitées (n=320) ou non (n=554) par stabilisateur de l'humeur (lithium, antipsychotiques et antiépileptiques) en comparaison à 331 263 femmes enceintes sans trouble bipolaire (44). Le trouble bipolaire, traité ou non, était associé à une augmentation du risque de complications néonatales (naissance avant terme, initiation de l'accouchement, présence d'un diabète gestationnel, enfants de petits ou gros poids de naissance, morbidité néonatale et présence de malformations congénitales) (44). Cependant le nombre des patientes atteintes de troubles bipolaires traitées était trop faible pour pouvoir étudier le risque en fonction du traitement médicamenteux. Des résultats divergents ont été rapportés concernant l'exposition *in utero* au lithium. Certaines études ont retrouvé un risque plus élevé de malformations congénitales, principalement cardiaques (malformations d'Ebstein) (45,46), alors que cette augmentation de risque n'était pas retrouvée dans d'autres travaux (47–49).

Il est à noter que l'étude d'exposition française à partir des données du SNIIRAM a mis en évidence des situations contrastées d'exposition fœtale selon le contexte pathologique de prescription de l'acide valproïque (1). Dans le cas d'une exposition dans l'indication trouble bipolaire, l'acide valproïque était arrêté majoritairement au cours du premier trimestre. Ainsi 94% des grossesses étaient exposées au cours du premier trimestre contre seulement 15% et 14 % au cours du deuxième trimestre et du troisième trimestre, respectivement. En revanche, dans l'indication épilepsie, 85% des grossesses étaient exposées au cours du premier trimestre, 68% continuaient à être exposées au cours du deuxième trimestre et 66% au cours du troisième trimestre. Les doses moyennes journalières délivrées étaient également légèrement plus faible dans l'indication troubles bipolaires (968 mg) que dans l'indication épilepsie (1140 mg). Compte tenu de ces spécificités, il apparaît important d'étudier l'impact d'une exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse chez les femmes exposées dans l'indication troubles bipolaires sur le risque de malformations congénitales majeures.

1.3. Justification de l'étude

En France, la surveillance des anomalies congénitales repose essentiellement sur les données de pharmacovigilance et sur les informations issues des 6 registres locaux ou régionaux de malformations congénitales. Ces données ne sont pas exhaustives, les données de pharmacovigilance reposant uniquement sur les cas notifiés et les registres couvrant seulement 19% des naissances en France (50). De plus, dans les registres la collecte des informations concernant les expositions médicamenteuses maternelles est limitée. Le SNIIRAM couvre l'ensemble de la population française et plus d'un million de grossesses annuelles toutes issues confondues. La mise à disposition dans le SNIIRAM du chaînage de l'information concernant le séjour hospitalier de la mère et celui de son enfant depuis 2011 permet, à partir de cette date, d'étudier le risque de malformations congénitales majeures chez les enfants exposés *in utero* à un médicament.

Ainsi, cette étude porte sur le risque de malformations congénitales majeures chez les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque durant la période 2011 à 2015 en France mesuré à partir des données du SNIIRAM. En effet, si le sur-risque de malformations congénitales majeures associé à l'exposition maternelle à l'acide valproïque pendant la grossesse est connu et a déjà été largement étudié, les conséquences sanitaires de cette exposition quel que soit le contexte pathologique n'ont jamais été mesurées au niveau national.

2. Objectifs de l'étude

Objectif principal

Estimer le risque de malformations congénitales majeures (MCM) associé à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque ou ses dérivés en France selon le contexte pathologique maternel de prescription, et d'en inférer une fourchette raisonnable du nombre d'enfants atteints de malformations congénitales majeures entre 1967 et 2016.

Objectif secondaire

Estimer le risque de malformations congénitales majeures (MCM) associé à l'exposition *in utero* aux autres médicaments de l'épilepsie et des troubles bipolaires en France.

3. Population et méthodes

3.1. Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte de type « exposés/ non exposés » réalisée à partir des données du système national interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), en particulier les données de consommation interrégimes (DCIR) chaînées aux données d'hospitalisations du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

Le groupe de grossesses exposées est constitué des grossesses exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés (ou un autre médicament de l'épilepsie ou des troubles bipolaires) pendant les deux premiers mois de grossesse.

Trois groupes de grossesses non exposées ont été constitués:

1/ Grossesses non exposées à un antiépileptique ou médicament indiqué dans les troubles bipolaires pendant les 2 premiers mois de grossesse.

2/ Grossesses exposées à la lamotrigine à faible dose (< 300 mg par jour) pendant les 2 premiers mois de grossesse (et non exposées à un autre antiépileptique ou médicament des troubles bipolaires pendant les 2 premiers mois de grossesse).

3/ Grossesses de femmes ayant arrêté l'acide valproïque ou ses dérivés avant la grossesse (exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés entre M-12 et M-1 avant le début de la grossesse et non exposées à un antiépileptique ou un médicament des troubles bipolaires pendant les 2 premiers mois de la grossesse) (objectif principal seulement).

La comparaison à un groupe de femmes ayant switché vers un autre traitement antiépileptique ou thymorégulateur que l'acide valproïque au moment de la grossesse n'a pas été retenue en raison d'un effectif trop faible de femmes concernées.

3.2. Source des données

Le système national d'information interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) a été utilisé afin de recueillir les données concernant les sujets exposés et non exposés à l'acide valproïque et ses dérivés (ou un autre médicament de l'épilepsie ou des troubles bipolaires).

Le SNIIRAM contient les données individualisées et anonymes sur l'ensemble des remboursements des dépenses de santé de plus de 99% des résidents du territoire français (50).

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 SNIIRAM. 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 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 SNIIRAM. 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 partiellement 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.

3.3. Population d'étude

L'étude a porté sur les grossesses terminées entre le 1er janvier 2011 et le 31 mars 2015 par la naissance d'un enfant vivant ou d'un enfant mort-né ou par une interruption médicale de grossesse intervenue après 22 semaines d'aménorrhée (IMG \geq 22SA) et répondant aux critères suivants:

- 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
- Grossesse ayant donné lieu à une naissance unique
- Chaînage mère-enfant possible
- Au moins un remboursement pour l'enfant entre le 7ème et le 12ème mois de vie (en l'absence de décès dans les 6 premiers mois) pour s'assurer du suivi des enfants dans le SNIIRAM.

Pour les MCM nécessitant 2 années de suivi pour être identifiées de façon fiable dans le SNIIRAM (la microcéphalie, l'hypospadias et l'épispadias), l'analyse a été effectuée uniquement pour les grossesses se terminant avant le 31 décembre 2014 afin de disposer du suivi nécessaire.

3.4. Identification et datation de la grossesse

Les grossesses ont été identifiées en fonction de leur issue à partir du PMSI. Dans cette étude les issues de grossesses considérées étaient les accouchements (enfant né vivant ou mort-né) et les interruptions médicales de grossesses (IMG) après 22 SA.

La date de début de la grossesse a été estimée à partir de la date de fin de grossesse et de l'âge gestationnel (ou du délai depuis les dernières règles), tel que renseignés dans le PMSI.

La méthode d'identification des grossesses et le calcul de la date de début de grossesse sont détaillés en annexe 1.

3.5. Définition et mesure de l'exposition

Les expositions à l'acide valproïque (ou ses dérivés) ainsi qu'aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires ont été identifiées à partir des délivrances en officine de ville. La liste des médicaments étudiés est disponible en annexe 2.

Une délivrance était supposée couvrir une période théorique de 30 jours de traitement. Ainsi, une femme a été considérée exposée pendant les deux premiers mois de sa grossesse si au moins une spécialité lui a été délivrée au cours de ces 2 mois, ou bien au cours des 30 jours précédant sa grossesse. Les médicaments à posologie "non standard" (comprimés sécables) constituaient une limite à cette hypothèse de 30 jours de couverture théorique. Les médicaments sous formes injectables indiqués ponctuellement en cas de crise, n'ont pas été pris en compte dans cette étude.

A chaque délivrance de spécialité a été attribuée une quantité de principe actif. Cette quantité correspondait à la dose totale du principe actif contenu dans la spécialité. En plus du dosage et du nombre de boîtes délivrées, son calcul a pris en compte le conditionnement et la forme galénique (comprimés, gélules, granulés, solutions buvables, suspensions buvables, sirops...). Cette dose a été répartie de manière égale sur le nombre de jours couverts afin de calculer une dose cumulée sur les 2 premiers mois de grossesse. Une dose moyenne journalière a aussi été calculée en rapportant la dose cumulée au nombre de jours couverts. Ces doses ont été catégorisées en 3 classes définies par les tertiles. La dose moyenne journalière a également été catégorisée selon les seuils de 700mg/j et 1500mg/j pour l'acide valproïque.

Pour l'acide valproïque indiqué dans l'épilepsie et les autres médicaments de l'épilepsie, la monothérapie a été définie par l'absence de délivrance d'un autre médicament de l'épilepsie durant les 2 premiers mois de grossesses. La polythérapie a été définie par la délivrance d'au moins un autre médicament de l'épilepsie durant les 2 premiers mois de grossesses.

Pour l'acide valproïque dans l'indication troubles bipolaires et les autres médicaments des troubles bipolaires, la monothérapie a été définie par l'absence de délivrance d'un autre médicament des troubles bipolaires durant les 2 premiers mois de grossesses. La polythérapie a été définie par la délivrance d'au moins un autre médicament des troubles bipolaires durant les 2 premiers mois de grossesses.

Pour la lamotrigine et la carbamazépine la monothérapie a été définie par l'absence de délivrance d'un autre médicament de l'épilepsie ou des troubles bipolaires durant les 2 premiers mois de grossesses. La polythérapie a été définie par la délivrance d'au moins un autre médicament de l'épilepsie ou des troubles bipolaires durant les 2 premiers mois de grossesses.

Il est possible que certaines femmes considérées en polythérapie aient en fait changé de traitement au cours des 2 premiers mois de grossesse. Une analyse de sensibilité a été réalisée en ne prenant en compte que les délivrances simultanées d'au moins 2 médicaments différents.

3.6. Critères de jugement principal : Malformations Congénitales Majeures d'intérêts (MCM)

En raison du codage de qualité insuffisante pour certaines malformations dans le PMSI, il n'a pas été possible de travailler sur une liste exhaustive des malformations congénitales majeures comme celle de la liste EUROCAT. EUROCAT (European surveillance of congenital anomalies) est le réseau européen de registres populationnels de surveillance des anomalies congénitales (<http://www.eurocat-network.eu/>). Il regroupe 43 registres dans 23 pays et couvre 29% des naissances en Europe. La liste de malformations congénitales majeures proposée par EUROCAT constitue une liste de MCM de référence largement utilisée au niveau international.

De fait, les malformations congénitales majeures (MCM) à étudier ont été sélectionnées parmi :

- 1/ la liste des 21 MCM surveillées par Santé Publique France (SPF) en raison de leur importance épidémiologique en termes de fréquence et de gravité,
- 2/ les MCM de la liste EUROCAT pour lesquelles une association avec les antiépileptiques ou les thymorégulateurs a été rapportée dans la littérature.

Au total, 26 MCM de la liste EUROCAT identifiables à partir des informations disponibles dans le SNIIRAM ont été sélectionnées : il s'agit de 15 des 21 MCM surveillées par Santé Publique France (en excluant les 5 anomalies chromosomiques et la réduction des membres en raison du manque de sensibilité du PMSI pour identifier cette malformation) et de 11 autres MCM pour lesquelles une association avec l'exposition *in utero* aux traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires a été rapportée dans la littérature.

Les 26 MCM étudiées ont été les suivantes :

- Anomalies du système nerveux central : anencéphalie, spina bifida et microcéphalie.
- Anomalies cardiovasculaires : communication inter-ventriculaire, communication inter-auriculaire, tétralogie de Fallot, atrésie de l'artère pulmonaire, hypoplasie du ventricule gauche, hypoplasie du cœur droit, maladie d'Ebstein, transposition et malposition des gros vaisseaux et coarctation de l'aorte.
- Anomalies oro-faciales : fentes labiales/ labio-palatines et fentes palatines.
- Anomalies du système digestif : hernie diaphragmatique, atrésie de l'œsophage et atrésie anorectale.
- Anomalies rénales : agénésie rénale bilatérale et maladies kystiques du rein.
- Anomalies des organes génitaux externes : hypospadias et épispadias.
- Anomalies de la paroi abdominale : laparoschisis et omphalocèle.
- Anomalies des membres : pied-bot et polydactylie pré axiale.
- Autres anomalies : craniosténose.

L'ensemble des MCM ont été identifiées parmi les naissances vivantes à partir des informations issues :

- du séjour hospitalier de naissance en utilisant les diagnostics principaux, reliés et associés figurant sur le Résumé de l'Unité Médicale
- des séjours hospitaliers au cours de la première année de vie en utilisant également des codes d'actes spécifiques (étendus aux 2 premières années de vie pour la microcéphalie, l'hypospadias et l'épispadias)

Pour les MCM pour lesquelles un acte médical confirmatoire était nécessaire, un diagnostic suivi d'un décès dans la période de recherche des actes a été comptabilisé comme une MCM (même si l'acte n'était pas présent).

De plus, les informations issues du séjour de naissance des mort-nés ou du séjour d'interruption de grossesse des IMG \geq 22 SA ont été utilisées pour l'identification de l'anencéphalie, du spina bifida et de l'agénésie rénale bilatérale, des MCM gravissimes qui conduisent généralement à une interruption de grossesse et/ou au décès *in utero*.

Les algorithmes d'identification des MCM utilisés ont été construits avec la participation d'experts du risque malformatif et ont été testés dans l'ensemble de la population des femmes enceintes en s'assurant que les incidences retrouvées dans le SNIIRAM étaient proches des incidences estimées par SPF ou EUROCAT et des incidences issues des registres de malformations congénitales Auvergne et Bretagne. Les algorithmes d'identification utilisés dans l'étude sont décrits en annexe 3.

Plusieurs malformations congénitales « mineures », comme la dysmorphie faciale ou les troubles oculaires qui touchent souvent les enfants exposés à l'acide valproïque *in utero*, ne sont pas identifiables de façon fiable à partir des données du SNIIRAM et n'ont donc pas pu être étudiées dans le cadre de cette étude.

3.7. Covariables et facteurs de confusion

Les covariables qui ont été prises en compte étaient directement disponibles dans le SNIIRAM ou ont été construites à partir d'informations disponibles.

Pour la mère :

Données sociodémographiques :

- l'âge au début de la grossesse,
- l'année de fin de grossesse,
- la région de résidence (dernière de l'année),
- la présence de proxys de statut social : affiliation à la CMU-C.

Exposition médicamenteuse :

- supplémentation en acide folique pendant la période périconceptionnelle (une délivrance au cours du mois précédant la grossesse ou pendant le premier trimestre de grossesse),
- autres médicaments tératogènes au cours du mois précédant la grossesse ou au cours des 2 premiers mois de grossesse,
- médicaments psychotropes.

Comorbidités associées :

- pathologies psychiatriques, retard mental, diabète pré-gestationnel (l'année précédant la grossesse), l'hypertension artérielle (l'année précédant la grossesse),
- les antécédents d'anomalies chromosomiques,
- l'exposition à des infections tératogènes pendant la grossesse (toxoplasmose, syphilis, cytomégalovirus, herpès, rubéole),
- la présence d'indicateurs de consommation d'alcool, de tabac et d'autres substances psychoactives (hospitalisation ou ALD pour ce motif, ou délivrance d'un médicament utilisé dans la dépendance à l'alcool, au tabac, aux opiacés, ou d'un bronchodilatateur ayant une indication unique dans le traitement de la BPCO)

Pour le nouveau-né:

- la présence d'anomalies chromosomiques associées.

4. Analyse statistique

4.1. Risque de MCM associé à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque et aux autres médicaments de l'épilepsie et des troubles bipolaires

Toutes les analyses ont été effectuées séparément selon le contexte pathologique de prescription défini par l'indication de l'AMM des médicaments considérés (épilepsie ou troubles bipolaires). La lamotrigine et la carbamazépine, qui sont indiqués à la fois dans l'épilepsie et les troubles bipolaires, ont été considérées séparément.

Dans l'analyse principale, pour chaque médicament considéré le risque de chaque MCM a été comparé entre les grossesses exposées au traitement en monothérapie et les grossesses de femmes non exposées à un médicament de l'épilepsie ou des troubles bipolaires pendant la grossesse (grossesses « non exposées »).

De plus, pour l'acide valproïque, le risque global de MCM a été comparé :

- entre l'ensemble des grossesses exposées à l'acide valproïque en monothérapie et les grossesses exposées à la lamotrigine à faible dose (<300 mg/j)
- entre l'ensemble des grossesses exposées à l'acide valproïque en monothérapie et les grossesses de femmes ayant arrêté l'acide valproïque dans l'année précédant la grossesse
- entre les grossesses exposées catégorisées selon la dose d'acide valproïque en monothérapie et les grossesses non exposées
- entre l'ensemble des grossesses exposées à l'acide valproïque en polythérapie et les grossesses non exposées.

Les comparaisons ont été réalisées par des modèles de régression logistique appropriés aux données répétées (plusieurs grossesses pour une même femme). Un ajustement sur l'année de fin de grossesse et l'âge, l'affiliation à la CMUc et la supplémentation en acide folique de la mère a été effectué pour les MCM avec au moins 5 cas observés dans chacun des groupes de traitements.

Des analyses de sensibilité ont été effectuées en restreignant la population d'étude : i) aux grossesses pour lesquelles il y avait eu au moins une délivrance au cours des 2 premiers mois de grossesse ; ii) aux grossesses non exposées à une infection ou un autre traitement tératogène et n'ayant pas donné lieu à une naissance avec anomalies chromosomique et ii) en ajoutant l'alcool comme variable d'ajustement dans le modèle final.

L'extraction des données utilisées dans cette étude a été effectuée à l'aide de SAS Enterprise Guide 4.3. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec les logiciels SAS Enterprise Guide 4.3 (SAS Institute, North Carolina, USA).

4.2. Evaluation du nombre de cas de MCM parmi les enfants exposés *in utero* en France depuis sa commercialisation (uniquement pour acide valproïque)

Afin d'évaluer le nombre total de cas de MCM parmi les enfants nés vivants exposés *in utero* à l'acide valproïque depuis la commercialisation de celui-ci en France, nous avons extrapolé à l'ensemble de la période 1967-2016 et l'ensemble des MCM de la liste EUROCAT, les informations qui étaient disponibles sur une partie de la période et/ou sur une sélection de MCM. Cette évaluation a pris en compte les années de commercialisation différentes des spécialités des deux indications (épilepsie, troubles bipolaires) et a eu recours à plusieurs hypothèses sur les évolutions temporelles du nombre de grossesses exposées et de la proportion de naissances vivantes. Une « fourchette » haute et basse a ainsi été produite.

Cette évaluation a comporté deux étapes:

4.2.1. Evaluation du nombre de naissances vivantes issues de grossesses exposées à l'acide valproïque entre 1967 et 2016

L'évaluation du nombre de naissances vivantes a été effectuée à partir :

- des données de vente de l'acide valproïque et ses dérivés (1983-2015: données ANSM ; 2016: données du GERS corrigées par les données de vente ANSM en 2015)
- des résultats de l'étude d'exposition ANSM-CNAMTS sur le nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la période 2007 à 2014, extrapolés à tous les régimes de sécurité sociale et aux grossesses qui avaient été exclues de l'étude.

En l'absence de données de vente à l'ANSM pour la période 1967-1982 (1977-1982 pour les spécialités indiquées dans les troubles bipolaires), nous avons fait l'hypothèse d'une progression linéaire des ventes d'acide valproïque et ses dérivés au cours de cette période. L'évolution du nombre de boîtes vendues d'acide valproïque et ses dérivés, séparément par indication, sur la totalité de la période de commercialisation est présentée en annexe 4 (page 108).

Pour la fourchette basse, les hypothèses suivantes ont été retenues pour les différentes étapes de l'évaluation du nombre de naissances vivantes issues de grossesses exposées à l'acide valproïque :

- Afin d'évaluer le nombre de grossesses exposées, nous avons fait l'hypothèse d'une proportionnalité entre le nombre de boîtes vendues et le nombre de grossesses exposées. Pour la période 1967-2006, le coefficient de proportionnalité calculé en 2007 à partir des données de vente et des résultats de l'étude d'exposition ANSM-CNAMTS a été appliqué. Pour la période 2015-2016, le coefficient de proportionnalité de l'année 2014 a été appliqué.
- L'estimation du taux de naissances vivantes issues des grossesses exposées était disponible dans l'étude d'exposition ANSM-CNAMTS pour la période 2007-2014. Pour la période 1967-2006, nous avons fait l'hypothèse que ce taux correspondait à celui observé en 2007 (Epilepsie : 70,7% des

grossesses exposées/Troubles Bipolaires : 47,9% des grossesses exposées). Pour la période 2015-2016, nous avons fait l'hypothèse que ce taux correspondait à celui observé en 2014 (Epilepsie : 64,3%des grossesses exposées/Troubles Bipolaires : 47,9% des grossesses exposées).

Pour la fourchette haute, les hypothèses suivantes ont été appliquées :

- Nous avons fait l'hypothèse que le coefficient de proportionnalité entre le nombre de boîtes vendues et le nombre de grossesses exposées avait évolué de façon linéaire au cours du temps. La pente d'évolution de ce coefficient entre 2007 et 2014 a été calculée à partir de l'étude d'exposition ANSM-CNAMTS puis cette pente a été appliquée aux périodes 1967-2006 et 2015-2016.
- De même, nous avons fait l'hypothèse que le taux de naissances vivantes parmi les grossesses exposées avait évolué de façon linéaire au cours du temps. La pente d'évolution de ce taux entre 2007 et 2014 a été calculée à partir de l'étude d'exposition ANSM-CNAMTS puis cette pente a été appliquée (sans dépasser le taux de 90%) aux périodes 1967-2006 et 2015-2016.

4.2.2. Evaluation du nombre d'enfants nés vivants atteints de MCM parmi les naissances vivantes exposées à l'acide valproïque *in utero* entre 1967 et 2016

Les malformations étudiées dans ce travail constituent une sélection des MCM de la liste EUROCAT correspondant aux malformations qui peuvent être identifiées à partir des données du SNIIRAM compte tenu des informations disponibles dans cette base. En effet, une partie des malformations de la liste EUROCAT ne peut être identifiée de façon fiable à partir de ces données.

Pour pallier cette limite, une extrapolation a été mise en œuvre afin de calculer une prévalence globale de MCM parmi les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque nés vivants en incluant l'ensemble des malformations de la liste EUROCAT. Cette extrapolation a été effectuée pour chaque malformation de la liste EUROCAT en distinguant 3 catégories de MCM :

1/ Les MCM que nous avons pu identifier dans le SNIIRAM et pour lesquelles nous avons mis en évidence dans notre étude une association avec l'exposition à l'acide valproïque (dans l'épilepsie et/ou les troubles bipolaires). Pour chacune de ces MCM, la prévalence parmi les enfants exposés à l'acide valproïque nés vivants a été estimée en multipliant le taux de prévalence parmi les naissances vivantes rapporté dans EUROCAT (correspondant aux taux en population générale) par l'odds-ratio estimé dans la première partie de ce travail.

2/ Les MCM que nous avons pu identifier dans le SNIIRAM et pour lesquelles nous n'avons pas mis en évidence dans notre étude d'association avec l'exposition à l'acide valproïque (dans l'épilepsie et/ou les troubles bipolaires). Ces MCM n'étant pas associées à l'exposition à l'acide valproïque, nous avons considéré que leur prévalence parmi les enfants exposés à l'acide valproïque était égale à celle rapportée parmi les naissances vivantes dans EUROCAT.

3/ Les MCM non identifiables à partir des données du SNIIRAM. Ces MCM ne correspondant pas à des malformations connues pour être associées à l'acide valproïque dans la littérature, nous avons fait l'hypothèse qu'elles n'étaient pas associées à l'exposition à l'acide valproïque, et leur avons donc attribué le même taux de prévalence que celui rapporté parmi les naissances vivantes dans EUROCAT.

La prévalence globale de MCM ainsi calculée a été appliquée au nombre de naissances vivantes issues de grossesses exposées à l'acide valproïque entre 1967 et 2016 pour obtenir un nombre absolu de cas de MCM.

Enfin, afin d'obtenir le nombre d'enfants atteints, ce nombre de cas de MCM a été divisé par le nombre moyen de MCM par enfant né vivant atteint estimé dans la première partie de ce travail.

5. Aspects éthiques et réglementaires

Le SNIIRAM (système national d'information interrégimes de l'assurance maladie) 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 CNAMTS 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.

6. Résultats

6.1. Description de la cohorte

6.1.1. Sélection de la population de l'étude

La cohorte étudiée était constituée de 1 897 359 grossesses (correspondant à 1 712 412 femmes) ayant eu pour issue la naissance d'un enfant vivant, d'un enfant mort-né ou une IMG ≥ 22 SA entre le 01/01/2011 et le 31/03/2015.

La figure 1 présente les différentes étapes de la sélection de la population d'étude.

Pour s'assurer du suivi possible des enfants dans le SNIIRAM, nous avons inclus uniquement les enfants ayant une consommation de soins renseignée dans le SNIIRAM entre leur 6^{ème} et 12^{ème} mois de vie. Cela a engendré l'exclusion de 12% des issues de grossesses sélectionnées (311 530 enfants nés vivants).

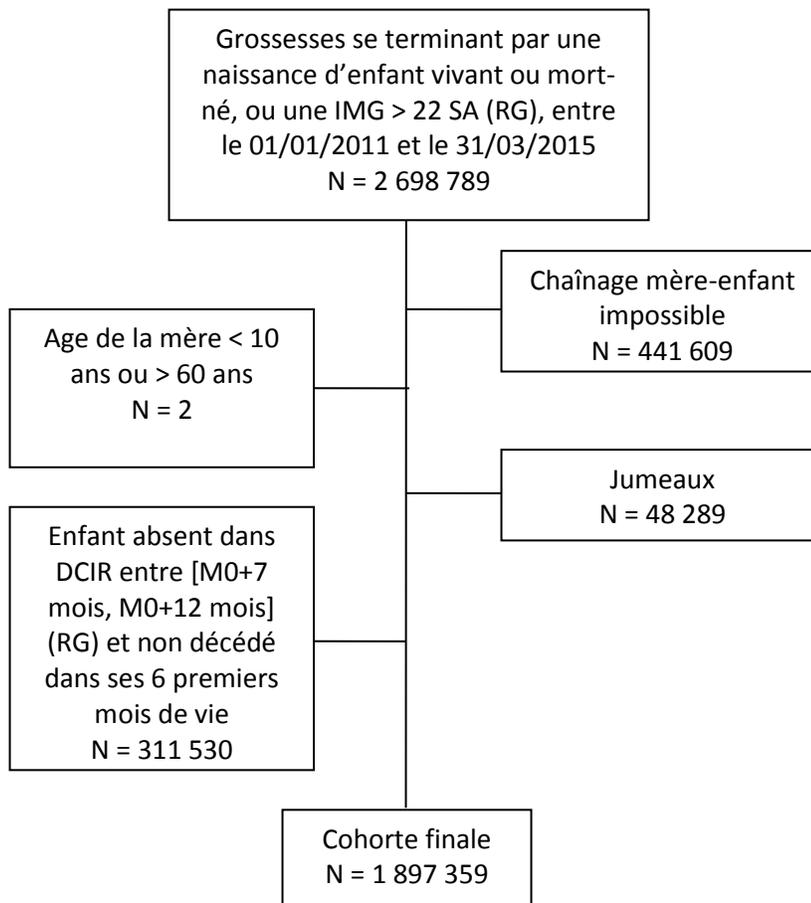


Figure 1 : Diagramme d'inclusion

6.1.2. Exposition à un médicament indiqué dans le traitement de l'épilepsie

Parmi la totalité des grossesses de la cohorte, 1 345 grossesses (0,7 pour 1000 grossesses) - correspondant à 1 267 femmes - ont été exposées à l'acide valproïque dans l'indication épilepsie au cours des 2 premiers mois, dont 924 grossesses exposées en monothérapie et 421 grossesses exposées en polythérapie (Tableau 1).

Les autres antiépileptiques principalement utilisés sur la période d'étude (>100 grossesses avec au moins une délivrance le mois précédant la grossesse ou pendant les 2 premiers mois de grossesse) étaient la lamotrigine avec 3 840 grossesses exposées (2,0 pour 1000 grossesses), la prégabaline avec 1 818 grossesses exposées (1,0 pour 1000 grossesses), le clonazepam avec 1 205 grossesses exposées (0,6 pour 1000 grossesses), le lévétiracétam avec 1 129 grossesses exposées (0,6 pour 1000 grossesses), la carbamazépine avec 795 grossesses exposées (0,4 pour 1000 grossesses), le topiramate avec 737 grossesses exposées (0,4 pour 1000 grossesses), la gabapentine avec 447 grossesses exposées (0,2 pour 1000 grossesses), l'oxcarbazépine avec 236 grossesses exposées (0,1 pour 1000 grossesses) et le phénobarbital avec 143 grossesses exposées (0,1 pour 1000 grossesses).

Il convient de noter que certaines de ces substances n'ont pas uniquement des indications dans l'épilepsie, à savoir :

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

Ces antiépileptiques étaient principalement utilisés en monothérapie. Ainsi l'acide valproïque dans l'indication épilepsie était utilisé en monothérapie dans 68,7% des cas et en polythérapie (ou switch de traitement au cours des 2 premiers mois de grossesses) dans 31,3% des cas.

Il convient de noter que, comme attendu, les nouveaux traitements antiépileptiques étaient peu ou pas représentés dans notre cohorte et étaient principalement utilisés en polythérapie (i.e. locasamide, zonisamide, eslicarbazépine, vigabatrin). Compte tenu du faible nombre d'exposées d'une part et d'une utilisation majoritairement en polythérapie d'autre part, l'association de ces médicaments avec les malformations congénitales majeures n'a pas pu être étudiée dans notre étude.

Pour les grossesses ayant donné lieu à une naissance vivante, le nombre de grossesses exposées à chacun des médicaments de l'épilepsie au cours des 2 premiers mois est présenté en annexe 5.

Tableau 1 : Nombre de grossesses selon l'exposition à un antiépileptique au cours des 2 premiers mois de grossesse entre le 01/01/2011 et le 31/03/2015 (Naissances vivantes, IMG > 22 SA et mort-nés)

	Total		Monothérapies		Polythérapies	
	N	Fqce ‰ grossesses	N	% parmi exposées	N	% parmi exposées
Grossesses non exposées à un autre antiépileptique*	1 886 110					
ACIDE VALPROIQUE Epilepsie	1 345	0,7	924	68,7%	421	31,3%
LAMOTRIGINE**	3 840	2,0	3 035	79,0%	805	21,0%
PREGABALINE**	1 818	1,0	1 691	93,0%	127	7,0%
CLONAZEPAM	1 205	0,6	988	82,0%	217	18,0%
LEVETIRACETAM	1 129	0,6	594	52,6%	535	47,4%
CARBAMAZEPINE**	795	0,4	521	65,5%	274	34,5%
TOPIRAMATE**	737	0,4	521	70,7%	216	29,3%
GABAPENTINE**	447	0,2	372	83,2%	75	16,8%
OXCARBAZEPINE	236	0,1	140	59,3%	96	40,7%
PHENOBARBITAL	143	0,1	80	55,9%	63	44,1%
LACOSAMIDE	64	0,0	10	15,6%	54	84,4%
ZONISAMIDE	66	0,0	7	10,6%	59	89,4%
PHENYTOINE**	23	0,0	10	43,5%	13	56,5%
ETHOSUXIMIDE	16	0,0	5	31,3%	11	68,8%
PRIMIDONE	9	0,0	4	44,4%	5	55,6%
ESLICARBAZEPINE	10	0,0	2	20,0%	8	80,0%
VIGABATRIN	10	0,0	2	20,0%	8	80,0%
MIDAZOLAM	3	0,0	2	66,7%	1	33,3%
RUFINAMIDE	1	0,0	0	0,0%	1	100,0%
TIAGABINE	1	0,0	0	0,0%	1	100,0%
PERAMPANEL	0	0,0	0	0,0%	0	0,0%
RETIGABINE	0	0,0	0	0,0%	0	0,0%
STIRIPENTOL	0	0,0	0	0,0%	0	0,0%

Note :

* sans aucune délivrance d'un médicament du tableau au cours du mois précédant la grossesse ou durant les 2 premiers mois de grossesse

**substances présentant d'autres indications que l'épilepsie

Monothérapies : aucune délivrance d'un autre médicament du tableau au cours du mois précédant la grossesse ou durant les 2 premiers mois de grossesse

Polythérapies : au moins une délivrance d'un autre médicament du tableau au cours du mois précédant la grossesse ou durant les 2 premiers mois de grossesse

6.1.3. Exposition à un médicament indiqué dans le traitement des troubles bipolaires

Parmi la totalité des grossesses de la cohorte, 978 grossesses (0,5 pour 1000 grossesses) -correspondant à 958 femmes - ont été exposées à l'acide valproïque dans l'indication troubles bipolaires au cours des 2 premiers mois, dont 719 grossesses exposées en monothérapie et 259 grossesses exposées en polythérapie (Tableau 2).

Les autres traitements indiqués dans les troubles bipolaires utilisés sur la période d'étude étaient la lamotrigine avec 3 840 grossesses exposées (2,0 pour 1000 grossesses), l'aripiprazole avec 1 100 grossesses exposées (0,6 pour 1000 grossesses), l'olanzapine avec 1 048 grossesses exposées (0,6 pour 1000 grossesses), la carbamazépine avec 795 grossesses exposées (0,4 pour 1000 grossesses), la rispéridone avec 651 grossesses exposées (0,3 pour 1000 grossesses), la quétiapine avec 317 grossesses exposées (0,2 pour 1000 grossesses) et le lithium avec 240 grossesses exposées (0,1 pour 1000 grossesses).

Il convient de rappeler que la lamotrigine et la carbamazépine sont également indiqués dans l'épilepsie et que le nombre de grossesses exposées rapportés dans les tableaux 1 ou 2 regroupent l'exposition totale à ces 2 substances, sans tenir compte de l'indication qui n'est pas identifiable de façon précise à partir des données du SNIIRAM.

Les médicaments indiqués dans le traitement des troubles bipolaires étaient également principalement utilisés en monothérapie. Ainsi l'acide valproïque dans l'indication troubles bipolaires était utilisé en monothérapie dans 73,5% des cas et en polythérapie (ou switchs de traitement au cours des 2 premiers mois) dans 26,5% des cas.

Pour les grossesses ayant donné lieu à une naissance vivante, le nombre de grossesses exposées à chacun des médicaments des troubles bipolaires au cours des 2 premiers mois est présenté en annexe 5.

Tableau 2 : Nombre de grossesses selon l'exposition à un médicament indiqué dans les troubles bipolaires au cours des 2 premiers mois de grossesse entre le 01/01/2011 et le 31/03/2015 (Naissances vivantes, IMG > 22 SA et mort-nés)

	Total		Monothérapies		Polythérapies	
	N	Fqce % grossesses	N	% parmi exposées	N	% parmi exposées
Grossesses non exposées à un médicament des troubles bipolaires*	1 888 130					
ACIDE VALPROIQUE Troubles bipolaires	978	0,5	719	73,5%	259	26,5%
LAMOTRIGINE**	3 840	2,0	3 416	89,0%	424	11,0%
ARIPRAZOLE	1 100	0,6	790	71,8%	310	28,2%
OLANZAPINE	1 048	0,6	770	73,5%	278	26,5%
CARBAMAZEPINE**	795	0,4	617	77,6%	178	22,4%
RISPERIDONE	651	0,3	507	77,9%	144	22,1%
QUETIAPINE	317	0,2	219	69,1%	98	30,9%
LITHIUM	240	0,1	139	57,9%	101	42,1%

Note :

* sans aucune délivrance d'un médicament du tableau au cours du mois précédant la grossesse ou durant les 2 premiers mois de grossesse

**substances indiquées également dans l'épilepsie

Monothérapies : aucune délivrance d'un autre médicament du tableau au cours du mois précédant la grossesse ou durant les 2 premiers mois de grossesse

Polythérapies : au moins une délivrance d'un autre médicament du tableau au cours du mois précédant la grossesse ou durant les 2 premiers mois de grossesse

6.2. Acide valproïque

6.2.1. Caractéristiques des grossesses exposées à l'acide valproïque en monothérapie

Les caractéristiques des grossesses exposées à l'acide valproïque en monothérapie pendant les 2 premiers mois, séparément selon l'indication, et des grossesses non exposées à un médicament indiqué dans l'épilepsie ou dans les troubles bipolaires pendant les 2 premiers mois sont décrites dans le tableau 3.

Par rapport aux femmes non exposées, les femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse étaient un peu plus âgées, surtout celles exposées dans l'indication troubles bipolaires (31,7 ans en moyenne versus 30,8 ans pour les femmes exposées dans l'indication épilepsie et 29,8 ans pour les non exposées). Les femmes âgées de plus 35 ans représentaient 36,4% des femmes exposées à l'acide valproïque dans l'indication troubles bipolaires. Elles ne représentaient que 28,0% des femmes exposées à l'acide valproïque dans l'indication épilepsie et 18,9 % des femmes non exposées à un médicament indiqué dans l'épilepsie ou dans les troubles bipolaires pendant la grossesse.

Les femmes exposées à l'acide valproïque pendant les 2 premiers mois de grossesse bénéficiaient plus souvent de la CMU complémentaire (marqueur d'une situation sociale défavorisée) : 32,0% parmi les femmes exposées dans l'indication épilepsie et 28,2% dans l'indication troubles bipolaires, versus 16,5 % parmi les femmes non exposées à un médicament indiqué dans l'épilepsie ou dans les troubles bipolaires.

Des différences régionales étaient à noter avec notamment une proportion des grossesses exposées à l'acide valproïque plus faible en région Ile-de-France (16,8% des grossesses dans l'indication épilepsie et 13,2 % des grossesses dans l'indication troubles bipolaires) comparativement aux grossesses non exposées (22,3% des grossesses non exposées à un médicament indiqué dans l'épilepsie ou dans les troubles bipolaires).

Tableau 3 : Caractéristiques de la cohorte selon l'exposition au cours des 2 premiers mois de grossesse à l'acide valproïque en monothérapie

		Acide valproïque épilepsie n=924	Acide valproïque TB n=719	Grossesses non exposées n=1 883 556
Age	Moyenne (ET)	30.8 (5.8)	31,7 (6.1)	29,8 (5.3)
	Moins de 25	14.7	14.9	16.0
	[25-30[27.2	21.0	32.8
	[30-35[30.1	27.7	32.3
	35 et plus	28.0	36.4	18.9
CMU-C		32.0	28.2	16.5
Région	Alsace-Champagne-Ardenne-Lorraine	9.4	5.8	8.1
	Aquitaine-Limousin-Poitou-Charentes	12.0	11.7	7.2
	Auvergne-Rhône-Alpes	9.3	11.7	10.9
	Bourgogne-Franche-Comté	4.0	6.5	3.6
	Bretagne	3.8	4.9	4.7
	Centre-Val de Loire	4.0	6.5	3.9
	Corse		0.3	0.3
	Ile-de-France	16.8	13.2	22.3
	Languedoc-Roussillon-Midi-Pyrénées	7.3	11.0	7.7
	Nord-Pas-de-Calais-Picardie	14.3	7.8	10.9
	Normandie	5.3	5.6	4.6
	Pays de la Loire	4.9	5.3	5.5
	Provence-Alpes-Côte d'Azur	5.4	7.1	6.7
	DOM	3.6	2.6	3.5
Année de fin de grossesse	2011*	22.0	18.8	16.0
	2012	31.2	23.9	25.0
	2013	20.8	27.1	26.0
	2014	21.8	25.0	26.7
	2015**	4.3	5.1	6.3
Spécialité prescripteur	Hospitalier	14.2	31.0	
	Généraliste libéral	74.5	43.1	
	Psychiatre libéral	1.5	24.9	
	Neuropsychiatre libéral	0.2	0.1	
	Neurologue libéral	7.9	0.1	
	Autre spécialiste libéral	1.7	0.7	
Maladie psychiatrie hors TB et retard mental		9.3	9.7	2.5
Diabète		0.8	1.9	0.5
HTA		2.2	3.6	1.2
Retard mental		1.9	0.8	0.0
Indicateur consommation alcool		2.8	11.0	0.3
Indicateur consommation tabac		14.7	26.3	8.2
Substances psycho-actives		2.6	11.1	0.5
Acide folique		61.4	33.4	28.3
Psychotropes		26.8	78.2	6.6
Médicaments tératogènes		0.9	0.8	0.2
Infections tératogènes		0.1	0.3	0.2

Note: Monothérapies, naissances vivantes, mort-nés et IMG>22 SA

*chaînage mère-enfant partiel (uniquement hôpitaux publics)

**grossesses jusqu'au 31/03/2015

Si la première prescription d'acide valproïque pendant la grossesse était principalement effectuée par un médecin généraliste dans l'indication épilepsie avec 74,5% des délivrances concernées, elle était moins fréquemment effectuée par un médecin généraliste dans les troubles bipolaires (43,1%). Elle était réalisée dans 31,0% des cas par un médecin hospitalier et 24,9% par un psychiatre libéral. Il convient de noter que la spécialité des médecins hospitaliers n'est pas renseignée dans le SNIIRAM.

Par rapport aux femmes non exposées, les femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse avaient des niveaux de marqueurs de consommation de substances psycho-actives (alcool, tabac, abus de substances psycho-actives, médicaments psychotropes) plus élevés, surtout dans l'indication troubles bipolaires.

Les femmes exposées à l'acide valproïque présentaient plus fréquemment des comorbidités psychiatriques par rapport à celles non exposées, avec une maladie psychiatrique retrouvée parmi 9,3% d'entre elles dans l'indication épilepsie, 9,7% d'entre elles dans l'indication troubles bipolaires, versus 2,5 % parmi les femmes non exposées. Par ailleurs, l'exposition à des psychotropes était plus fréquente parmi les femmes exposées à l'acide valproïque dans l'indication troubles bipolaires (78,2%) que parmi les femmes exposées à l'acide valproïque dans l'indication épilepsie (26,8%) et parmi les femmes non exposées (6,6%).

Il convient de noter que la présence d'un retard mental était plus fréquente chez les femmes exposées dans l'indication épilepsie que chez celles exposées dans l'indication troubles bipolaires (1,9% dans l'épilepsie versus 0,8% dans les troubles bipolaires).

Enfin, la supplémentation en acide folique était plus fréquente chez les femmes exposées à l'acide valproïque dans l'indication épilepsie avec la présence d'au moins une délivrance d'acide folique pour 61,4% des grossesses exposées dans l'indication épilepsie, versus 33,4% des grossesses exposées dans l'indication troubles bipolaires et 28,3% des grossesses non exposées.

Les caractéristiques des grossesses ayant donné lieu à une naissance vivante exposées à l'acide valproïque en monothérapie pendant les 2 premiers mois de grossesses étaient similaires. Elles sont présentées en annexe 6.

6.2.2. Risque de MCM associé aux spécialités d'acide valproïque indiquées dans l'épilepsie

a) MCM parmi les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque dans l'épilepsie

Au total, 68 enfants atteints de MCM à 1 an ont été identifiés parmi les enfants nés de grossesses exposées à l'acide valproïque dans l'indication épilepsie : 41 enfants (44,4 pour 1000) suite à une exposition en monothérapie et 27 enfants (64,1 pour 1000) suite à une exposition en polythérapie, versus 18 663 enfants parmi les enfants nés de grossesses non exposées (9,9 pour 1000). La majorité des enfants atteints présentait une MCM isolée (parmi les 26 étudiées) : 72,1 % des enfants pour une exposition en monothérapie et 85,2% des enfants pour une exposition en polythérapie (Tableau 4).

Tableau 4 : Nombre de MCM identifiées à 1 an par enfant atteint exposé *in utero* à l'acide valproïque indiqué dans l'épilepsie

	Monothérapie (n=41)		Polythérapie (n=27)		Total (n=68)	
Nombre de MCM/enfant, n,%						
1	31	72,1%	23	85,2%	54	77,1%
2	7	16,3%	4	14,8%	11	15,7%
3	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
4	2	4,7%	0	0,0%	2	2,9%
5	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
6	1	2,3%	0	0,0%	1	1,4%

La distribution des MCM selon leur caractère isolé ou associé par rapport aux autres MCM étudiées parmi les enfants atteints exposés *in utero* à l'acide valproïque indiqué dans l'épilepsie utilisé en monothérapie ou en polythérapie est décrite dans le tableau 5.

Pour une exposition à l'acide valproïque en monothérapie, les MCM isolées les plus fréquemment retrouvées étaient la communication inter-auriculaire (30,3%), l'hypospadias (21,2%) et le spina bifida (15,2%). En cas de MCM associées, les plus fréquemment retrouvées étaient la communication inter-ventriculaire (28,6%), la communication inter-auriculaire (25,0%) et les fentes labiales et labio-palatines (10,7%). Les associations de MCM observées étaient variées et ne faisaient pas apparaître de syndrome polymalformatif particulièrement récurrent.

Tableau 5 : Distribution des MCM selon leur caractère isolé ou associé par rapport aux autres MCM étudiées parmi les enfants atteints exposés *in utero* à l'acide valproïque indiqué dans l'épilepsie utilisé en monothérapie ou en polythérapie

	Monothérapie				Polythérapie			
	MCM isolée		MCM associée**		MCM isolée		MCM associée**	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Spina bifida	5	15,2%	1	3,6%	3	13,6%	0	0,0%
Microcéphalie*	0	0,0%	0	0,0%	1	4,5%	2	25,0%
Communication inter-ventriculaire	2	6,1%	8	28,6%	2	9,1%	2	25,0%
Communication inter-auriculaire	10	30,3%	7	25,0%	5	22,7%	1	12,5%
Tétralogie de Fallot	0	0,0%	2	7,1%	0	0,0%	0	0,0%
Atrésie artère pulmonaire	1	3,0%	1	3,6%	0	0,0%	0	0,0%
Hypoplasie du VG	1	3,0%	1	3,6%	0	0,0%	0	0,0%
Coarctation de l'aorte	0	0,0%	0	0,0%	1	4,5%	0	0,0%
Fentes labiales et labio-palatines	0	0,0%	3	10,7%	1	4,5%	1	12,5%
Fentes palatines	1	3,0%	2	7,1%	1	4,5%	1	12,5%
Hernie diaphragmatique	0	0,0%	0	0,0%	1	4,5%	0	0,0%
Atrésie anorectale	2	6,1%	1	3,6%	0	0,0%	0	0,0%
Maladies kystiques du rein	1	3,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Hypospadias*	7	21,2%	1	3,6%	2	9,1%	0	0,0%
Pied-bot	0	0,0%	0	0,0%	1	4,5%	0	0,0%
Polydactylie préaxiale	1	3,0%	1	3,6%	1	4,5%	1	12,5%
Craniosténose	2	6,1%	0	0,0%	3	13,6%	0	0,0%
Total		100,0%		100,0%		100,0%		100,0%

* MCM identifiées à 2 ans de suivi

** à au moins une des 26 MCM étudiées

b) MCM associées à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque en monothérapie dans l'épilepsie

Comparativement aux enfants nés de grossesses non exposées (Tableau 6), les enfants nés de grossesses exposées à l'acide valproïque en monothérapie dans l'indication épilepsie avaient un risque significativement plus élevé de :

- spina bifida (6,5‰ versus 0,3‰ ; odds-ratio (OR) :18,8, intervalle de confiance à 95% : [8,4-42,3])
- communication inter-ventriculaire (11,2‰ versus 2,7‰ ; OR : 4,0 [2,2-7,5])
- communication inter-auriculaire (19,1‰ versus 1,9‰ ; OR : 9,1 [5,6-14,8])
- atrésie de l'artère pulmonaire (2,2‰ versus 0,1‰ ; OR : 26,2 [3,1-96,6])
- hypoplasie du ventricule gauche (2,2‰ versus 0,1‰ ; OR : 17,9 [2,1-65,5])
- fente palatine (3,4‰ versus 0,7‰ ; OR : 5,2 [1,1-15,2])
- atrésie anorectale (3,4‰ versus 0,3‰ ; OR : 11,0 [2,3-32,4])
- hypospadias (22,7‰ versus 4,8‰ ; OR : 4,7 [2,3-9,7])
- polydactylie pré-axiale (2,2‰ versus 0,2‰ ; OR : 10,8 [1,3- 39,5]).

En outre, les enfants nés de grossesses exposées à l'acide valproïque en monothérapie dans l'indication épilepsie avaient un risque augmenté, mais sans atteindre la signification statistique, de :

- tétralogie de Fallot (2,2‰ versus 0,3‰ ; OR : 6,5 [0,8-23,7])
- fente labiale ou labio-palatine (3,4‰ versus 0,9‰ ; OR : 3,8 [0,8-11,1])
- craniosténose (2,2‰ versus 0,4‰ ; OR : 5,4 [0,7-19,7]).

Pour les 14 autres MCM étudiées, le risque de MCM ne différait pas selon l'exposition *in utero* à l'acide valproïque en monothérapie dans l'indication épilepsie.

c) Risque global de MCM associé à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque dans l'épilepsie

Les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque en monothérapie dans l'indication épilepsie avaient un risque global de MCM (ensemble des 26 MCM étudiées) de l'ordre de 4 fois plus élevé que les enfants non exposés, quel que soit le groupe de comparaison considéré : OR=4,4 [3,2-6,1] en comparaison aux grossesses non exposées ; OR=3,3 [2,0-5,5] en comparaison aux grossesses exposées à la lamotrigine à faible dose ; OR=3,5 [1,8-6,5] en comparaison aux grossesses de femmes ayant arrêté l'acide valproïque (Tableaux 7 et 8).

Tableau 6 : Nombre, fréquence, OR des MCM étudiées selon l'exposition à l'acide valproïque en monothérapie indiqué dans l'épilepsie (en comparaison avec grossesses non exposées)

	Acide valproïque n (‰)	Grossesses non exposées n (‰)	OR bruts	OR ajustés***
Anencéphalie	0 (0.00)	47 (0.02)	0.0 [0.0 - 134.5]	
Spina bifida	6 (6.49)	624 (0.33)	19.7 [7.2 - 43.4]	18.8 [8.4 - 42.3]
Microcéphalie*	0 (0.00)	471 (0.34)	0.0 [0.0 - 12.2]	
Communication inter-ventriculaire	10 (11.21)	5003 (2.68)	4.2 [2.0 - 7.8]	4.0 [2.2 - 7.5]
Communication inter-auriculaire	17 (19.06)	3581 (1.92)	10.1 [5.9 - 16.3]	9.1 [5.6 - 14.8]
Tétralogie de Fallot	2 (2.24)	643 (0.34)	6.5 [0.8 - 23.7]	
Atrésie de l'artère pulmonaire	2 (2.24)	160 (0.09)	26.2 [3.1 - 96.6]	
Hypoplasie du VG	2 (2.24)	235 (0.13)	17.9 [2.1 - 65.5]	
Hypoplasie du cœur droit	0 (0.00)	72 (0.04)	0.0 [0.0 - 89.1]	
Maladie d'Ebstein	0 (0.00)	52 (0.03)	0.0 [0.0 - 124.4]	
Transposition des gros vaisseaux	0 (0.00)	548 (0.29)	0.0 [0.0 - 11.5]	
Coarctation de l'aorte	0 (0.00)	822 (0.44)	0.0 [0.0 - 7.7]	
Fentes labiales et labio-palatines	3 (3.36)	1671 (0.89)	3.8 [0.8 - 11.1]	
Fentes palatines	3 (3.36)	1219 (0.65)	5.2 [1.1 - 15.2]	
Hernie diaphragmatique	0 (0.00)	393 (0.21)	0.0 [0.0 - 16.1]	
Atrésie de l'œsophage	0 (0.00)	416 (0.22)	0.0 [0.0 - 15.2]	
Atrésie anorectale	3 (3.36)	573 (0.31)	11.0 [2.3 - 32.4]	
Agénésie rénale bilatérale	0 (0.00)	75 (0.04)	0.0 [0.0 - 83.3]	
Maladies kystiques du rein	1 (1.12)	692 (0.37)	3.0 [0.1 - 17.0]	
Hypospadias*	8 (22.66)	3399 (4.84)	4.8 [2.0 - 9.5]	4.7 [2.3 - 9.7]
Epispadias*	0 (0.00)	82 (0.12)	0.0 [0.0 - 74.3]	
Laparoschisis	0 (0.00)	247 (0.13)	0.0 [0.0 - 25.6]	
Omphalocèle	0 (0.00)	283 (0.15)	0.0 [0.0 - 22.3]	
Pied-bot	0 (0.00)	1700 (0.91)	0.0 [0.0 - 3.7]	
Polydactylie pré axiale	2 (2.24)	388 (0.21)	10.8 [1.3 - 39.5]	
Craniosténose	2 (2.24)	775 (0.41)	5.4 [0.7 - 19.7]	
Ensemble des MCM étudiées** (à 1 an)	41 (44.37)	18663 (9.89)	4.6 [3.3 - 6.4]	4.4 [3.2 - 6.1]

*Suivi sur 2 ans ; **ensemble des 26 MCM étudiées ; *** ajustement pour n >=5 sur âge, année issue de grossesse, CMU-c, acide folique
Monothérapie

Malformations isolées ou non, y compris anomalies chromosomiques, infections virales et exposition à un autre médicament tératogène
Naissances vivantes sauf anencéphalie, spina bifida et agénésie rénale bilatérale

Tableau 7 : Nombre, fréquence, OR des MCM étudiées selon l'exposition à l'acide valproïque en monothérapie indiqué dans l'épilepsie (en comparaison avec la lamotrigine <300 mg)

	Acide valproïque n (%)	Lamotrigine <300 mg n (%)	OR bruts	OR ajustés***
Anencéphalie	0 (0.00)	0 (0.00)		
Spina bifida	6 (6.49)	0 (0.00)		
Microcéphalie*	0 (0.00)	1 (0.59)	0.0 [0.0 - 44.9]	
Communication inter-ventriculaire	10 (11.21)	9 (3.82)	3.0 [1.1 - 8.2]	2.7 [1.1 - 6.7]
Communication inter-auriculaire	17 (19.06)	8 (3.40)	5.7 [2.3 - 15.3]	4.9 [2.1 - 11.6]
Tétralogie de Fallot	2 (2.24)	0 (0.00)		
Atrésie de l'artère pulmonaire	2 (2.24)	0 (0.00)		
Hypoplasie du VG	2 (2.24)	0 (0.00)		
Hypoplasie du cœur droit	0 (0.00)	0 (0.00)		
Maladie d'Ebstein	0 (0.00)	0 (0.00)		
Transposition des gros vaisseaux	0 (0.00)	0 (0.00)		
Coarctation de l'aorte	0 (0.00)	3 (1.27)	0.0 [0.0 - 4.5]	
Fentes labiales et labio-palatines	3 (3.36)	2 (0.85)	4.0 [0.5 - 47.5]	
Fentes palatines	3 (3.36)	2 (0.85)	4.0 [0.5 - 47.5]	
Hernie diaphragmatique	0 (0.00)	1 (0.42)	0.0 [0.0 - 50.1]	
Atrésie de l'œsophage	0 (0.00)	2 (0.85)	0.0 [0.0 - 9.2]	
Atrésie anorectale	3 (3.36)	0 (0.00)		
Agénésie rénale bilatérale	0 (0.00)	0 (0.00)		
Maladies kystiques du rein	1 (1.12)	1 (0.42)	2.6 [0.0 - 207.3]	
Hypospadias*	8 (22.66)	7 (7.97)	2.9 [0.9 - 9.4]	4.1 [1.5 - 11.4]
Epispadias*	0 (0.00)	0 (0.00)		
Laparoschisis	0 (0.00)	2 (0.85)	0.0 [0.0 - 9.2]	
Omphalocèle	0 (0.00)	1 (0.42)	0.0 [0.0 - 50.1]	
Pied-bot	0 (0.00)	1 (0.42)	0.0 [0.0 - 50.1]	
Polydactylie pré axiale	2 (2.24)	1 (0.42)	5.3 [0.3 - 312.0]	
Craniosténose	2 (2.24)	0 (0.00)		
Ensemble des MCM étudiées** (à 1 an)	41 (44.37)	30 (12.61)	3.6 [2.2 - 6.1]	3.3 [2.0 - 5.5]

*Suivi sur 2 ans ; **ensemble des 26 MCM étudiées ; *** ajustement pour n >=5 sur âge, année issue de grossesse, CMU-c, acide folique

Monothérapie

Malformations isolées ou non, y compris anomalies chromosomiques, infections virales et exposition à un autre médicament tératogène
Naissances vivantes sauf anencéphalie, spina bifida et agénésie rénale bilatérale

Tableau 8 : Nombre, fréquence, OR des MCM étudiées selon l'exposition à l'acide valproïque en monothérapie indiqué dans l'épilepsie (en comparaison avec les grossesses ayant arrêté l'acide valproïque avant la grossesse)

	Acide valproïque n (%)	Arrêt avant grossesse n (%)	OR bruts	OR ajustés***
Anencéphalie	0 (0.00)	1 (0.93)	0.0 [0.0 - 22.2]	
Spina bifida	6 (6.49)	0 (0.00)		
Microcéphalie*	0 (0.00)	0 (0.00)		
Communication inter-ventriculaire	10 (11.21)	4 (3.76)	3.0 [0.9 - 13.2]	
Communication inter-auriculaire	17 (19.06)	5 (4.70)	4.1 [1.4 - 14.3]	4.3 [1.6 - 11.4]
Tétralogie de Fallot	2 (2.24)	1 (0.94)	2.4 [0.1 - 141.1]	
Atrésie de l'artère pulmonaire	2 (2.24)	1 (0.94)	2.4 [0.1 - 141.1]	
Hypoplasie du VG	2 (2.24)	0 (0.00)		
Hypoplasie du cœur droit	0 (0.00)	0 (0.00)		
Maladie d'Ebstein	0 (0.00)	0 (0.00)		
Transposition des gros vaisseaux	0 (0.00)	0 (0.00)		
Coarctation de l'aorte	0 (0.00)	1 (0.94)	0.0 [0.0 - 22.7]	
Fentes labiales et labio-palatines	3 (3.36)	2 (1.88)	1.8 [0.2 - 21.5]	
Fentes palatines	3 (3.36)	0 (0.00)		
Hernie diaphragmatique	0 (0.00)	1 (0.94)	0.0 [0.0 - 22.7]	
Atrésie de l'œsophage	0 (0.00)	1 (0.94)	0.0 [0.0 - 22.7]	
Atrésie anorectale	3 (3.36)	0 (0.00)		
Agénésie rénale bilatérale	0 (0.00)	0 (0.00)		
Maladies kystiques du rein	1 (1.12)	0 (0.00)		
Hypospadias*	8 (22.66)	1 (2.54)	9.1 [1.2 - 405.4]	
Epispadias*	0 (0.00)	0 (0.00)		
Laparoschisis	0 (0.00)	0 (0.00)		
Omphalocèle	0 (0.00)	1 (0.94)	0.0 [0.0 - 22.7]	
Pied-bot	0 (0.00)	0 (0.00)		
Polydactylie pré axiale	2 (2.24)	1 (0.94)	2.4 [0.1 - 141.1]	
Craniosténose	2 (2.24)	0 (0.00)		
Ensemble des MCM étudiées** (à 1 an)	41 (44.37)	13 (12.03)	3.8 [2.0 - 7.8]	3.5 [1.8 - 6.5]

*Suivi sur 2 ans ; **ensemble des 26 MCM étudiées ; *** ajustement pour n >=5 sur âge, année issue de grossesse, CMU-c, acide folique

Monothérapie

Malformations isolées ou non, y compris anomalies chromosomiques, infections virales et exposition à un autre médicament tératogène

Naissances vivantes sauf anencéphalie, spina bifida et agénésie rénale bilatérale

Par ailleurs, dans l'indication épilepsie en monothérapie, l'acide valproïque était délivré à une dose moyenne de 1 064,9 mg/jour (écart-type:485,1 mg/jour) au cours des 2 premiers mois de grossesse. Un effet dose de l'acide valproïque dans l'indication épilepsie en monothérapie a été retrouvé dans notre étude. Le risque de MCM augmentait avec la dose d'acide valproïque délivrée pendant la grossesse (OR=0,5 [0,0-2,6] pour une dose <700 mg/j ; OR=5,0 [3,1-7,5] pour une dose de 700 à 1500 mg/j ; OR=8,9 [5,0-14,9] pour une dose >=1500 mg/j) (Tableau 9).

Tableau 9 : Odds ratios bruts de MCM (au moins une parmi celles étudiées) selon la dose délivrée d'acide valproïque en monothérapie

	OR bruts [IC95%]
Dose cumulée	
<18 000 mg	1.0 [0.1 - 3.7]
[18 000 -43 000 mg[3.1 [1.4 - 5.7]
>=43 000 mg	8.1 [5.3 - 11.8]
Dose moyenne journalière	
<700 mg	0.5 [0.0 - 2.6]
[700-1500 mg[5.0 [3.1 - 7.5]
>=1500 mg	8.9 [5.0 - 14.9]

Comparaison avec grossesses non exposées

Au moins une MCM parmi celles étudiées

Naissances vivantes, morts-nés, IMG>22SA

Notre étude a également mis en évidence un risque de MCM plus marqué pour une exposition à l'acide valproïque dans l'indication épilepsie en polythérapie (OR=6,5 [4,4-9,6]) (Tableau 10). L'analyse de sensibilité avec une définition plus stricte de la polythérapie (prise en compte uniquement des délivrances simultanées d'au moins 2 médicaments différents) conduisait à un risque de MCM encore plus marqué (OR =7,4 [4,9-11,1]) (Annexe 7) (page 110).

Tableau 10 : Nombre, fréquence, OR des MCM étudiées selon l'exposition à l'acide valproïque indiqué dans l'épilepsie en polythérapie (en comparaison avec grossesses non exposées)

	Acide valproïque n (%)	Grossesses non exposées n (%)	OR bruts	OR ajustés***
Anencéphalie	0 (0.00)	47 (0.02)	0.0 [0.0 - 295.8]	
Spina bifida	3 (7.13)	624 (0.33)	21.7 [4.4 - 64.1]	
Microcéphalie*	3 (9.65)	471 (0.34)	28.4 [5.8 - 84.3]	
Communication inter-ventriculaire	4 (9.73)	5003 (2.68)	3.7 [1.0 - 9.5]	
Communication inter-auriculaire	6 (14.60)	3581 (1.92)	7.7 [2.8 - 17.0]	6.8 [3.1 - 15.3]
Tétralogie de Fallot	0 (0.00)	643 (0.34)	0.0 [0.0 - 21.3]	
Atrésie de l'artère pulmonaire	0 (0.00)	160 (0.09)	0.0 [0.0 - 86.2]	
Hypoplasie du VG	0 (0.00)	235 (0.13)	0.0 [0.0 - 58.5]	
Hypoplasie du cœur droit	0 (0.00)	72 (0.04)	0.0 [0.0 - 193.8]	
Maladie d'Ebstein	0 (0.00)	52 (0.03)	0.0 [0.0 - 270.6]	
Transposition des gros vaisseaux	0 (0.00)	548 (0.29)	0.0 [0.0 - 25.0]	
Coarctation de l'aorte	1 (2.43)	822 (0.44)	5.5 [0.1 - 31.1]	
Fentes labiales et labio-palatines	2 (4.87)	1671 (0.89)	5.5 [0.7 - 19.9]	
Fentes palatines	2 (4.87)	1219 (0.65)	7.5 [0.9 - 27.3]	
Hernie diaphragmatique	1 (2.43)	393 (0.21)	11.6 [0.3 - 65.3]	
Atrésie de l'œsophage	0 (0.00)	416 (0.22)	0.0 [0.0 - 33.0]	
Atrésie anorectale	0 (0.00)	573 (0.31)	0.0 [0.0 - 23.9]	
Agénésie rénale bilatérale	0 (0.00)	75 (0.04)	0.0 [0.0 - 183.2]	
Maladies kystiques du rein	0 (0.00)	692 (0.37)	0.0 [0.0 - 19.8]	
Hypospadias*	2 (12.90)	3399 (4.84)	2.7 [0.3 - 9.9]	
Epispadias*	0 (0.00)	82 (0.12)	0.0 [0.0 - 170.2]	
Laparoschisis	0 (0.00)	247 (0.13)	0.0 [0.0 - 55.7]	
Omphalocèle	0 (0.00)	283 (0.15)	0.0 [0.0 - 48.6]	
Pied-bot	1 (2.43)	1700 (0.91)	2.7 [0.1 - 15.0]	
Polydactylie pré axiale	2 (4.87)	388 (0.21)	23.5 [2.8 - 86.2]	
Craniosténose	3 (7.30)	775 (0.41)	17.7 [3.6 - 52.4]	
Ensemble des MCM étudiées** (à 1 an)	27 (64.13)	18663 (9.89)	6.9 [4.5 - 10.1]	6.5 [4.4 - 9.6]

*Suivi sur 2 ans ; **ensemble des 26 MCM étudiées ; *** ajustement pour n >=5 sur âge, année issue de grossesse, CMU-c, acide folique Polythérapie

Malformations isolées ou non, y compris anomalies chromosomiques, infections virales et exposition à un autre médicament tératogène Naissances vivantes sauf anencéphalie, spina bifida et agénésie rénale bilatérale

Analyses de sensibilité :

- Restriction aux femmes ayant eu au moins une délivrance d'acide valproïque au cours des 2 premiers mois de grossesses (n=780)

Cette première analyse de sensibilité confirmait les résultats précédents (Tableau 11).

Ainsi, comparativement aux enfants nés de grossesses non exposées, les associations mises en évidence en restreignant aux femmes ayant eu au moins une délivrance d'acide valproïque étaient renforcées avec un risque significativement plus élevé de spina bifida (OR : 23,4 [8,5 - 51,5]), de communication inter-ventriculaire (OR : 4,5 [2,1- 8,6]), de communication inter-auriculaire (OR : 11,3 [6,4 -18,6]), d'hypoplasie du ventricule gauche (OR : 21,2 [2,6- 77,8]), de fentes palatines (OR : 6,1 [1,3 -18,1]), d'hypospadias (OR :5,7 [2,4 -11,4]), de polydactylie pré-axiale (OR : 12,9 [1,5-46,9]) et de craniosténose (OR : 6,4 [0,8- 23,4]).

Les associations retrouvées pour la tétralogie de Fallot, l'atrésie de l'artère pulmonaire et l'atrésie anorectale étaient moins marquées que celles retrouvées dans l'analyse principale (OR : 3,9 [0,1-21,7], 15,6 [0,4 -88,3] et de 8,7 [1,0 -31,7], respectivement).

Le risque global de MCM des enfants exposées *in utero* à l'acide valproïque dans l'indication épilepsie était de l'ordre de 5 fois plus élevé que les enfants non exposés (OR : 5,3 [3,7-7,3]).

- Restriction aux grossesses sans infection ou médicament tératogène au cours de la grossesse et sans anomalies chromosomique chez l'enfant à naître (n=913).

Par ailleurs, la deuxième analyse de sensibilité excluant les grossesses à risque augmenté de MCM associées (11 grossesses concernées) a également montré des résultats similaires avec un risque global de MCM des enfants exposées *in utero* à l'acide valproïque dans l'indication épilepsie de plus de 4 fois plus élevé que les enfants non exposés (OR :4,6 [3,3-6,4]) (Annexe 8) (page 111).

- Modèle avec ajustement supplémentaire sur l'alcool

L'ajout de l'alcool comme variable d'ajustement dans le modèle final ne modifiait pas les résultats et mettait également en évidence un risque global de MCM des enfants exposées *in utero* à l'acide valproïque dans l'indication épilepsie de plus de 4 fois plus élevé que les enfants non exposés (OR=4,4 [3,2-6,0]).

Tableau 11 : Nombre, fréquence, OR bruts, OR ajustés des MCM étudiées selon l'exposition à l'acide valproïque en monothérapie indiqué dans l'épilepsie (en comparaison avec grossesses non exposées) - Analyse de sensibilité (restriction aux grossesses exposées uniquement au cours des 2 premiers mois de grossesse)

	Acide valproïque n (‰)	Grossesses non exposées n (‰)	OR bruts Analyse sensibilité	OR bruts Analyse principale
Anencéphalie	0 (0.00)	47 (0.02)	0.0 [0.0 - 159.4]	0.0 [0.0 - 134.5]
Spina bifida	6 (7.69)	624 (0.33)	23.4 [8.5 - 51.5]	19.7 [7.2 - 43.4]
Microcéphalie*	0 (0.00)	471 (0.34)	0.0 [0.0 - 14.7]	0.0 [0.0 - 12.2]
Communication inter-ventriculaire	9 (11.98)	5003 (2.68)	4.5 [2.1 - 8.6]	4.2 [2.0 - 7.8]
Communication inter-auriculaire	16 (21.30)	3581 (1.92)	11.3 [6.4 - 18.6]	10.1 [5.9 - 16.3]
Tétralogie de Fallot	1 (1.33)	643 (0.34)	3.9 [0.1 - 21.7]	6.5 [0.8 - 23.7]
Atrésie de l'artère pulmonaire	1 (1.33)	160 (0.09)	15.6 [0.4 - 88.3]	26.2 [3.1 - 96.6]
Hypoplasie du VG	2 (2.66)	235 (0.13)	21.2 [2.6 - 77.8]	17.9 [2.1 - 65.5]
Hypoplasie du cœur droit	0 (0.00)	72 (0.04)	0.0 [0.0 - 105.9]	0.0 [0.0 - 89.1]
Maladie d'Ebstein	0 (0.00)	52 (0.03)	0.0 [0.0 - 147.8]	0.0 [0.0 - 124.4]
Transposition des gros vaisseaux	0 (0.00)	548 (0.29)	0.0 [0.0 - 13.7]	0.0 [0.0 - 11.5]
Coarctation de l'aorte	0 (0.00)	822 (0.44)	0.0 [0.0 - 9.1]	0.0 [0.0 - 7.7]
Fentes labiales et labio-palatines	3 (3.99)	1671 (0.89)	4.5 [0.9 - 13.2]	3.8 [0.8 - 11.1]
Fentes palatines	3 (3.99)	1219 (0.65)	6.1 [1.3 - 18.1]	5.2 [1.1 - 15.2]
Hernie diaphragmatique	0 (0.00)	393 (0.21)	0.0 [0.0 - 19.1]	0.0 [0.0 - 16.1]
Atrésie de l'œsophage	0 (0.00)	416 (0.22)	0.0 [0.0 - 18.0]	0.0 [0.0 - 15.2]
Atrésie anorectale	2 (2.66)	573 (0.31)	8.7 [1.0 - 31.7]	11.0 [2.3 - 32.4]
Agénésie rénale bilatérale	0 (0.00)	75 (0.04)	0.0 [0.0 - 98.7]	0.0 [0.0 - 83.3]
Maladies kystiques du rein	1 (1.33)	692 (0.37)	3.6 [0.1 - 20.2]	3.0 [0.1 - 17.0]
Hypospadias*	8 (26.94)	3399 (4.84)	5.7 [2.4 - 11.4]	4.8 [2.0 - 9.5]
Epispadias*	0 (0.00)	82 (0.12)	0.0 [0.0 - 88.4]	0.0 [0.0 - 74.3]
Laparoschisis	0 (0.00)	247 (0.13)	0.0 [0.0 - 30.4]	0.0 [0.0 - 25.6]
Omphalocèle	0 (0.00)	283 (0.15)	0.0 [0.0 - 26.5]	0.0 [0.0 - 22.3]
Pied-bot	0 (0.00)	1700 (0.91)	0.0 [0.0 - 4.4]	0.0 [0.0 - 3.7]
Polydactylie pré axiale	2 (2.66)	388 (0.21)	12.9 [1.5 - 46.9]	10.8 [1.3 - 39.5]
Craniosténose	2 (2.66)	775 (0.41)	6.4 [0.8 - 23.4]	5.4 [0.7 - 19.7]
Ensemble des MCM étudiées** (à 1 an)	39 (50.00)	18663 (9.89)	5.3 [3.7 - 7.3]	4.4 [3.2 - 6.1]

*Suivi sur 2 ans ; **ensemble des 26 MCM étudiées

Monothérapie

Malformations isolées ou non, y compris anomalies chromosomiques, infections virales et exposition à un autre médicament tératogène

Naissances vivantes sauf anencéphalie, spina bifida et agénésie rénale bilatérale

6.2.3. Risque de MCM associé aux spécialités d'acide valproïque indiquées dans les troubles bipolaires

a) MCM parmi les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque dans les troubles bipolaires

Au total, 20 enfant atteints de MCM à 1 an ont été identifiés parmi les enfants nés de grossesses exposées à l'acide valproïque dans l'indication troubles bipolaires : 16 enfants (22,3 pour 1000) suite à une exposition en monothérapie et 4 enfants (15,4 pour 1000) suite à une exposition en polythérapie, versus 18 682 cas parmi les enfants nés de grossesses non exposées (9,9 pour 1000). La majorité des enfants atteints présentait une MCM isolée (parmi les 26 étudiées) : 87,5% des enfants pour une exposition en monothérapie et 80,0% des enfants pour une exposition en polythérapie (Tableau 12).

Tableau 12 : Nombre de MCM identifiées à 1 an par enfant atteint exposé *in utero* à l'acide valproïque indiqué dans les troubles bipolaires

	Monothérapie (n=16)		Polythérapie (n=4)		Total (n=20)	
Nombre de MCM/enfant, n,%						
1	14	87,5%	2	66,7%	16	80,0%
2	2	12,5%	2	66,7%	4	20,0%

La distribution des MCM selon leur caractère isolé ou associé par rapport aux autres MCM étudiées parmi les enfants atteints exposés *in utero* à l'acide valproïque indiqué dans les troubles bipolaires utilisé en monothérapie ou en polythérapie est décrite dans le tableau 13.

Pour une exposition à l'acide valproïque indiquée dans les troubles bipolaires en monothérapie, les MCM isolées les plus fréquemment retrouvées étaient la communication inter-auriculaire (3 cas, 18,8%), l'hypospadias (3 cas, 18,8%) et la craniosténose (3 cas, 18,8%). En cas de MCM associées, les plus fréquemment retrouvées étaient la communication inter-ventriculaire (2 cas, 33,3%) et l'hypospadias (2 cas, 33,3%). Les associations de MCM observées ne faisaient pas apparaître de syndrome polymalformatif particulièrement récurrent.

Tableau 13 : Distribution des MCM selon leur caractère isolé ou associé par rapport aux autres MCM étudiées parmi les enfants atteints exposés *in utero* à l'acide valproïque indiqué dans les troubles bipolaires utilisé en monothérapie ou en polythérapie

	Monothérapie				Polythérapie			
	MCM isolée		MCM associée **		MCM isolée		MCM associée**	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Spina bifida	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	25,0%
Communication inter-ventriculaire	1	6,3%	2	33,3%	1	50,0%	0	0,0%
Communication inter-auriculaire	3	18,8%	1	16,7%	1	50,0%	0	0,0%
Hypoplasie du cœur droit	1	6,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Fentes labiales et labio-palatines	1	6,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Fentes palatines	1	6,3%	1	16,7%	0	0,0%	0	0,0%
Atrésie de l'œsophage	1	6,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Atrésie anorectale	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	25,0%
Maladies kystiques du rein	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	25,0%
Hypospadias*	3	18,8%	2	33,3%	0	0,0%	0	0,0%
Laparoschisis	1	6,3%	0	0,0%	0	0,0%	1	25,0%
Polydactylie préaxiale	1	6,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Craniosténose	3	18,8%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Total		100,0%		100,0%		100,0%		100,0%

*MCM identifiées à 2 ans de suivi

** à au moins une des 26 MCM étudiées

b) MCM associées à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque en monothérapie dans les troubles bipolaires

Comparativement aux enfants nés de grossesses non exposées (Tableau 14), les enfants nés de grossesses exposées à l'acide valproïque en monothérapie dans l'indication troubles bipolaires avaient un risque significativement plus élevé de :

- hypospadias (17,5‰ versus 4,8‰ ; OR : 3,8 [1,6-9,2])
- craniosténose (4,2‰ versus 0,4‰ ; OR : 10,2 [2,1-30,1])

En outre, les enfants nés de grossesses exposées à l'acide valproïque en monothérapie dans l'indication troubles bipolaires avaient un risque augmenté, mais sans atteindre la signification statistique, de :

- communication inter-auriculaire (5,7‰ versus 1,9‰ ; OR : 3,0 [0,8-7,6])
- hypoplasie du cœur droit (1,4‰ versus 0,04‰ ; OR : 36,7 [0,9-212,0])
- fente palatine (2,8‰ versus 0,7‰ ; OR : 4,3 [0,5-15,8])

Pour les 21 autres MCM étudiées, le risque de MCM ne différait pas selon l'exposition *in utero* à l'acide valproïque en monothérapie dans l'indication troubles bipolaires.

c) Risque global de MCM associé à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque dans les troubles bipolaires

Les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque dans l'indication troubles bipolaires avaient un risque global de MCM (ensemble des 26 MCM étudiées) de l'ordre de 2 fois plus élevé que les enfants non exposés *in utero* à un médicament des troubles bipolaires : OR : 2,2 [1,3-3,6]. Cette augmentation du risque de MCM n'était plus statistiquement significative en comparaison aux grossesses exposées à la lamotrigine à faible dose (OR : 1,6 [0,8-3,3]); et aux grossesses de femmes ayant arrêté l'acide valproïque (OR : 1,2 [0,7-2,2]). (Tableaux 15 et 16).

Tableau 14 : Nombre, fréquence, OR des MCM étudiées selon l'exposition à l'acide valproïque en monothérapie indiqué dans les troubles bipolaires **(en comparaison avec grossesses non exposées)**

	Acide valproïque n (%)	Grossesses non exposées n (%)	OR bruts	OR ajustés***
Anencéphalie	0 (0.00)	47 (0.02)	0.0 [0.0 - 173.2]	
Spina bifida	0 (0.00)	624 (0.33)	0.0 [0.0 - 12.7]	
Microcéphalie*	0 (0.00)	471 (0.34)	0.0 [0.0 - 16.3]	
Communication inter-ventriculaire	3 (4.24)	5009 (2.68)	1.6 [0.3 - 4.7]	
Communication inter-auriculaire	4 (5.65)	3582 (1.91)	3.0 [0.8 - 7.6]	
Tétralogie de Fallot	0 (0.00)	644 (0.34)	0.0 [0.0 - 12.3]	
Atrésie de l'artère pulmonaire	0 (0.00)	160 (0.09)	0.0 [0.0 - 50.0]	
Hypoplasie du VG	0 (0.00)	237 (0.13)	0.0 [0.0 - 33.7]	
Hypoplasie du cœur droit	1 (1.41)	72 (0.04)	36.7 [0.9 - 212.0]	
Maladie d'Ebstein	0 (0.00)	52 (0.03)	0.0 [0.0 - 157.0]	
Transposition des gros vaisseaux	0 (0.00)	548 (0.29)	0.0 [0.0 - 14.5]	
Coarctation de l'aorte	0 (0.00)	825 (0.44)	0.0 [0.0 - 9.6]	
Fentes labiales et labio-palatines	1 (1.41)	1675 (0.90)	1.6 [0.0 - 8.8]	
Fentes palatines	2 (2.82)	1221 (0.65)	4.3 [0.5 - 15.8]	
Hernie diaphragmatique	0 (0.00)	394 (0.21)	0.0 [0.0 - 20.2]	
Atrésie de l'œsophage	1 (1.41)	418 (0.22)	6.3 [0.2 - 35.6]	
Atrésie anorectale	0 (0.00)	574 (0.31)	0.0 [0.0 - 13.9]	
Agénésie rénale bilatérale	0 (0.00)	75 (0.04)	0.0 [0.0 - 107.2]	
Maladies kystiques du rein	0 (0.00)	693 (0.37)	0.0 [0.0 - 11.5]	
Hypospadias*	5 (17.54)	3404 (4.84)	3.7 [1.2 - 8.7]	3.8 [1.6 - 9.2]
Epispadias*	0 (0.00)	82 (0.12)	0.0 [0.0 - 92.3]	
Laproschisis	1 (1.41)	246 (0.13)	10.8 [0.3 - 60.7]	
Omphalocèle	0 (0.00)	283 (0.15)	0.0 [0.0 - 28.2]	
Pied-bot	0 (0.00)	1694 (0.91)	0.0 [0.0 - 4.7]	
Polydactylie pré axiale	1 (1.41)	388 (0.21)	6.8 [0.2 - 38.3]	
Craniosténose	3 (4.24)	778 (0.42)	10.2 [2.1 - 30.1]	
Ensemble des MCM étudiées** (à 1 an)	16 (22.25)	18682 (9.89)	2.3 [1.3 - 3.7]	2.2 [1.3 - 3.6]

*Suivi sur 2 ans ; **ensemble des 26 MCM étudiées ; *** ajustement pour n >=5 sur âge, année issue de grossesse, CMU-c, acide folique Monothérapie

Malformations isolées ou non, y compris anomalies chromosomiques, infections virales et exposition à un autre médicament tératogène Naissances vivantes sauf anencéphalie, spina bifida et agénésie rénale bilatérale

Tableau 15 : Nombre, fréquence, OR des MCM étudiées selon l'exposition à l'acide valproïque en monothérapie indiqué dans les troubles bipolaires **(en comparaison avec la lamotrigine <300 mg)**

	Acide valproïque n (‰)	Lamotrigine <300 mg n (‰)	OR bruts	OR ajustés***
Anencéphalie	0 (0.00)	0 (0.00)		
Spina bifida	0 (0.00)	1 (0.39)	0.0 [0.0 - 67.5]	
Microcéphalie*	0 (0.00)	1 (0.55)	0.0 [0.0 - 65.1]	
Communication inter-ventriculaire	3 (4.24)	10 (3.96)	1.1 [0.2 - 4.2]	
Communication inter-auriculaire	4 (5.65)	10 (3.96)	1.4 [0.3 - 5.0]	
Tétralogie de Fallot	0 (0.00)	0 (0.00)		
Atrésie de l'artère pulmonaire	0 (0.00)	0 (0.00)		
Hypoplasie du VG	0 (0.00)	0 (0.00)		
Hypoplasie du cœur droit	1 (1.41)	0 (0.00)		
Maladie d'Ebstein	0 (0.00)	0 (0.00)		
Transposition des gros vaisseaux	0 (0.00)	0 (0.00)		
Coarctation de l'aorte	0 (0.00)	3 (1.19)	0.0 [0.0 - 6.1]	
Fentes labiales et labio-palatines	1 (1.41)	2 (0.79)	1.8 [0.0 - 34.3]	
Fentes palatines	2 (2.82)	2 (0.79)	3.6 [0.3 - 49.4]	
Hernie diaphragmatique	0 (0.00)	1 (0.40)	0.0 [0.0 - 67.8]	
Atrésie de l'œsophage	1 (1.41)	2 (0.79)	1.8 [0.0 - 34.3]	
Atrésie anorectale	0 (0.00)	0 (0.00)		
Agénésie rénale bilatérale	0 (0.00)	0 (0.00)		
Maladies kystiques du rein	0 (0.00)	1 (0.40)	0.0 [0.0 - 67.8]	
Hypospadias*	5 (17.54)	7 (7.49)	2.4 [0.6 - 8.7]	5.7 [1.9 - 17.4]
Epispadias*	0 (0.00)	0 (0.00)		
Laparoschisis	1 (1.41)	3 (1.19)	1.2 [0.0 - 14.8]	
Omphalocèle	0 (0.00)	1 (0.40)	0.0 [0.0 - 67.8]	
Pied-bot	0 (0.00)	1 (0.40)	0.0 [0.0 - 67.8]	
Polydactylie pré axiale	1 (1.41)	1 (0.40)	3.6 [0.0 - 280.3]	
Craniosténose	3 (4.24)	0 (0.00)		
Ensemble des MCM étudiées** (à 1 an)	16 (22.25)	34 (13.30)	1.7 [0.9 - 3.2]	1.6 [0.8 - 3.3]

*Suivi sur 2 ans ; **ensemble des 26 MCM étudiées ; *** ajustement pour n >=5 sur âge, année issue de grossesse, CMU-c, acide folique Monothérapie

Malformations isolées ou non, y compris anomalies chromosomiques, infections virales et exposition à un autre médicament tératogène Naissances vivantes sauf anencéphalie, spina bifida et agénésie rénale bilatérale

Tableau 16 : Nombre, fréquence, OR des MCM étudiées selon l'exposition à l'acide valproïque en monothérapie indiqué dans les troubles bipolaires **(en comparaison avec les grossesses ayant arrêté l'acide valproïque avant la grossesse)**

	Acide valproïque n (%)	Arrêt avant grossesse n (%)	OR bruts	OR ajustés***
Anencéphalie	0 (0.00)	0 (0.00)		
Spina bifida	0 (0.00)	1 (0.47)	0.0 [0.0 - 56.2]	
Microcéphalie*	0 (0.00)	2 (1.25)	0.0 [0.0 - 10.4]	
Communication inter-ventriculaire	3 (4.24)	10 (4.75)	0.9 [0.2 - 3.5]	
Communication inter-auriculaire	4 (5.65)	8 (3.80)	1.5 [0.3 - 5.6]	
Tétralogie de Fallot	0 (0.00)	1 (0.47)	0.0 [0.0 - 56.5]	
Atrésie de l'artère pulmonaire	0 (0.00)	0 (0.00)		
Hypoplasie du VG	0 (0.00)	0 (0.00)		
Hypoplasie du cœur droit	1 (1.41)	0 (0.00)		
Maladie d'Ebstein	0 (0.00)	0 (0.00)		
Transposition des gros vaisseaux	0 (0.00)	0 (0.00)		
Coarctation de l'aorte	0 (0.00)	2 (0.95)	0.0 [0.0 - 10.3]	
Fentes labiales et labio-palatines	1 (1.41)	1 (0.47)	3.0 [0.0 - 233.8]	
Fentes palatines	2 (2.82)	4 (1.90)	1.5 [0.1 - 10.4]	
Hernie diaphragmatique	0 (0.00)	0 (0.00)		
Atrésie de l'œsophage	1 (1.41)	0 (0.00)		
Atrésie anorectale	0 (0.00)	2 (0.95)	0.0 [0.0 - 10.3]	
Agénésie rénale bilatérale	0 (0.00)	0 (0.00)		
Maladies kystiques du rein	0 (0.00)	1 (0.47)	0.0 [0.0 - 56.5]	
Hypospadias*	5 (17.54)	2 (2.33)	7.6 [1.2 - 80.5]	
Epispadias*	0 (0.00)	1 (1.17)	0.0 [0.0 - 57.2]	
Laparoschisis	1 (1.41)	0 (0.00)		
Omphalocèle	0 (0.00)	0 (0.00)		
Pied-bot	0 (0.00)	5 (2.37)	0.0 [0.0 - 2.4]	
Polydactylie pré axiale	1 (1.41)	0 (0.00)		
Craniosténose	3 (4.24)	4 (1.90)	2.2 [0.3 - 13.2]	
Ensemble des MCM étudiées** (à 1 an)	16 (22.25)	39 (18.34)	1.2 [0.6 - 2.2]	1.2 [0.7 - 2.2]

*Suivi sur 2 ans ; **ensemble des 26 MCM étudiées ; *** ajustement pour n >=5 sur âge, année issue de grossesse, CMU-c, acide folique Monothérapie

Malformations isolées ou non, y compris anomalies chromosomiques, infections virales et exposition à un autre médicament tératogène Naissances vivantes sauf anencéphalie, spina bifida et agénésie rénale bilatérale

Par ailleurs, dans l'indication troubles bipolaires en monothérapie, l'acide valproïque était délivré à une dose moyenne de 889,4 mg/jour (écart-type:525,4 mg/jour) au cours des 2 premiers mois de grossesse. Aucune relation dose-effet n'était mise en évidence (OR=2,9 [1,4-5,4] pour une dose <700 mg/j ; OR=1,9 [0,4-5,5] pour une dose de 700 à 1500 mg/j ; OR=1,5 [0,3-4,5] pour une dose >=1500 mg/j) (Tableau 17).

Tableau 17 : Odds ratios bruts de MCM (au moins une parmi celles étudiées) selon la dose délivrée d'acide valproïque en monothérapie

	OR bruts [IC95%]
Dose cumulée	
<18 000 mg	2.6 [1.1 - 5.3]
[18 000 -43 000 mg[1.7 [0.5 - 4.4]
>=43 000 mg	2.4 [0.7 - 6.4]
Dose moyenne journalière	
<700 mg	2.9 [1.4 - 5.4]
[700 -1500 mg[1.9 [0.4 - 5.5]
>=1500 mg	1.5 [0.3 - 4.5]

Comparaison avec grossesses non exposées
 Au moins une MCM parmi celles étudiées
 Naissances vivantes, morts-nés, IMG>22SA

Egalement, dans l'indication troubles bipolaires le risque de MCM n'apparaissait pas plus marqué pour une exposition en polythérapie (OR=1,6 [0,4-4,1]) (Tableau 18).

Tableau 18 : Nombre, fréquence, OR des MCM étudiées selon l'exposition à l'acide valproïque indiqué dans les troubles bipolaires en polythérapie (en comparaison avec grossesses non exposées)

	Acide valproïque n (‰)	Grossesses non exposées n (‰)	OR bruts
Anencéphalie	0 (0.00)	47 (0.02)	0.0 [0.0 - 482.4]
Spina bifida	1 (3.86)	624 (0.33)	11.7 [0.3 - 66.1]
Microcéphalie*	0 (0.00)	474 (0.34)	0.0 [0.0 - 44.4]
Communication inter-ventriculaire	1 (3.95)	5009 (2.68)	1.5 [0.0 - 8.3]
Communication inter-auriculaire	1 (3.95)	3582 (1.91)	2.1 [0.1 - 11.6]
Tétralogie de Fallot	0 (0.00)	644 (0.34)	0.0 [0.0 - 34.7]
Atrésie de l'artère pulmonaire	0 (0.00)	160 (0.09)	0.0 [0.0 - 140.5]
Hypoplasie du VG	0 (0.00)	237 (0.13)	0.0 [0.0 - 94.6]
Hypoplasie du cœur droit	0 (0.00)	72 (0.04)	0.0 [0.0 - 315.9]
Maladie d'Ebstein	0 (0.00)	52 (0.03)	0.0 [0.0 - 441.0]
Transposition des gros vaisseaux	0 (0.00)	548 (0.29)	0.0 [0.0 - 40.8]
Coarctation de l'aorte	0 (0.00)	825 (0.44)	0.0 [0.0 - 27.0]
Fentes labiales et labio-palatines	0 (0.00)	1675 (0.90)	0.0 [0.0 - 13.3]
Fentes palatines	0 (0.00)	1221 (0.65)	0.0 [0.0 - 18.3]
Hernie diaphragmatique	0 (0.00)	394 (0.21)	0.0 [0.0 - 56.8]
Atrésie de l'œsophage	0 (0.00)	418 (0.22)	0.0 [0.0 - 53.5]
Atrésie anorectale	1 (3.95)	574 (0.31)	12.9 [0.3 - 73.0]
Agénésie rénale bilatérale	0 (0.00)	75 (0.04)	0.0 [0.0 - 298.7]
Maladies kystiques du rein	1 (3.95)	693 (0.37)	10.7 [0.3 - 60.4]
Hypospadias*	0 (0.00)	3404 (4.84)	0.0 [0.0 - 5.8]
Epispadias*	0 (0.00)	82 (0.12)	0.0 [0.0 - 247.9]
Laparoschisis	1 (3.95)	246 (0.13)	30.2 [0.8 - 171.2]
Omphalocèle	0 (0.00)	283 (0.15)	0.0 [0.0 - 79.1]
Pied-bot	0 (0.00)	1694 (0.91)	0.0 [0.0 - 13.2]
Polydactylie pré axiale	0 (0.00)	388 (0.21)	0.0 [0.0 - 57.6]
Craniosténose	0 (0.00)	778 (0.42)	0.0 [0.0 - 28.7]
Ensemble des MCM étudiées** (à 1 an)	4 (15.44)	18682 (9.89)	1.6 [0.4 - 4.1]

*Suivi sur 2 ans ; **ensemble des 26 MCM étudiées

Polythérapie

Malformations isolées ou non, y compris anomalies chromosomiques, infections virales et exposition à un autre médicament tératogène
Naissances vivantes sauf anencéphalie, spina bifida et agénésie rénale bilatérale

Analyses de sensibilité :

- Restriction aux femmes ayant eu au moins une délivrance d'acide valproïque au cours des 2 premiers mois de grossesses (n=464)

L'analyse de sensibilité restreinte aux femmes ayant eu une délivrance d'acide valproïque au cours des 2 premiers mois de grossesses confirmait un risque global de MCM chez les enfants exposées *in utero* à l'acide valproïque dans l'indication troubles bipolaires de l'ordre de 2 à 3 fois plus élevé que les enfants non exposés (OR : 2,7 [1,4-4,7]) (Tableau 19).

- Restriction aux grossesses sans infection ou médicament tératogène au cours de la grossesse et sans anomalies chromosomique chez l'enfant à naître (n=709)

Par ailleurs, l'analyse de sensibilité excluant les grossesses à risque augmenté de MCM associées (10 grossesses concernées) a également montré des résultats similaires avec un risque global de MCM des enfants exposées *in utero* à l'acide valproïque dans l'indication troubles bipolaires de l'ordre de 2 fois plus élevé que les enfants non exposés (OR: 2,2 [1,2-3,7]) (Annexe 8).

- Modèle avec ajustement supplémentaire sur l'alcool

L'ajout de l'alcool comme variable d'ajustement dans le modèle final ne modifiait pas les résultats et mettait également en évidence un risque global de MCM des enfants exposées *in utero* à l'acide valproïque dans l'indication épilepsie de l'ordre de 2 fois plus élevé que les enfants non exposés (OR=2,1 [1,3-3,4]).

Tableau 19 : Nombre, fréquence, OR des MCM étudiées selon l'exposition à l'acide valproïque indiqué dans les troubles bipolaires (en comparaison avec grossesses non exposées) - Analyse de sensibilité (restriction aux femmes ayant eu au moins une délivrance d'acide valproïque au cours des 2 premiers mois de grossesse)

	Acide valproïque n (‰)	Grossesses non exposées n (‰)	OR bruts Analyse de sensibilité	OR bruts Analyse principale
Anencéphalie	0 (0.00)	47 (0.02)	0.0 [0.0 - 268.6]	0.0 [0.0 - 173.2]
Spina bifida	0 (0.00)	624 (0.33)	0.0 [0.0 - 19.6]	0.0 [0.0 - 12.7]
Microcéphalie*	0 (0.00)	474 (0.34)	0.0 [0.0 - 25.6]	0.0 [0.0 - 16.3]
Communication inter-ventriculaire	3 (6.59)	5009 (2.68)	2.5 [0.5 - 7.3]	1.6 [0.3 - 4.7]
Communication inter-auriculaire	3 (6.59)	3582 (1.91)	3.5 [0.7 - 10.2]	3.0 [0.8 - 7.6]
Tétralogie de Fallot	0 (0.00)	644 (0.34)	0.0 [0.0 - 19.2]	0.0 [0.0 - 12.3]
Atrésie de l'artère pulmonaire	0 (0.00)	160 (0.09)	0.0 [0.0 - 77.9]	0.0 [0.0 - 50.0]
Hypoplasie du VG	0 (0.00)	237 (0.13)	0.0 [0.0 - 52.5]	0.0 [0.0 - 33.7]
Hypoplasie du cœur droit	1 (2.20)	72 (0.04)	57.2 [1.4 - 330.7]	36.7 [0.9 - 212.0]
Maladie d'Ebstein	0 (0.00)	52 (0.03)	0.0 [0.0 - 244.6]	0.0 [0.0 - 157.0]
Transposition des gros vaisseaux	0 (0.00)	548 (0.29)	0.0 [0.0 - 22.6]	0.0 [0.0 - 14.5]
Coarctation de l'aorte	0 (0.00)	825 (0.44)	0.0 [0.0 - 15.0]	0.0 [0.0 - 9.6]
Fentes labiales et labio-palatines	1 (2.20)	1675 (0.90)	2.5 [0.1 - 13.8]	1.6 [0.0 - 8.8]
Fentes palatines	1 (2.20)	1221 (0.65)	3.4 [0.1 - 18.9]	4.3 [0.5 - 15.8]
Hernie diaphragmatique	0 (0.00)	394 (0.21)	0.0 [0.0 - 31.5]	0.0 [0.0 - 20.2]
Atrésie de l'œsophage	0 (0.00)	418 (0.22)	0.0 [0.0 - 29.7]	6.3 [0.2 - 35.6]
Atrésie anorectale	0 (0.00)	574 (0.31)	0.0 [0.0 - 21.6]	0.0 [0.0 - 13.9]
Agénésie rénale bilatérale	0 (0.00)	75 (0.04)	0.0 [0.0 - 166.3]	0.0 [0.0 - 107.2]
Maladies kystiques du rein	0 (0.00)	693 (0.37)	0.0 [0.0 - 17.9]	0.0 [0.0 - 11.5]
Hypospadias*	3 (16.22)	3404 (4.84)	3.4 [0.7 - 10.1]	3.7 [1.2 - 8.7]
Epispadias*	0 (0.00)	82 (0.12)	0.0 [0.0 - 142.5]	0.0 [0.0 - 92.3]
Laparoschisis	1 (2.20)	246 (0.13)	16.7 [0.4 - 94.7]	10.8 [0.3 - 60.7]
Omphalocèle	0 (0.00)	283 (0.15)	0.0 [0.0 - 43.9]	0.0 [0.0 - 28.2]
Pied-bot	0 (0.00)	1694 (0.91)	0.0 [0.0 - 7.3]	0.0 [0.0 - 4.7]
Polydactylie pré axiale	1 (2.20)	388 (0.21)	10.6 [0.3 - 59.8]	6.8 [0.2 - 38.3]
Craniosténose	3 (6.59)	778 (0.42)	16.0 [3.3 - 47.1]	10.2 [2.1 - 30.1]
Ensemble des MCM étudiées** (à 1 an)	12 (25.86)	18682 (9.89)	2.7 [1.4 - 4.7]	2.3 [1.3 - 3.7]

*Suivi sur 2 ans ; **ensemble des 26 MCM étudiées

Monothérapie

Malformations isolées ou non, y compris anomalies chromosomiques, infections virales et exposition à un autre médicament tératogène
Naissances vivantes sauf anencéphalie, spina bifida et agénésie rénale bilatérale

6.3. Evaluation du nombre de cas de MCM parmi les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque en France depuis sa commercialisation (1967-2016)

6.3.1. Evaluation du nombre de naissances vivantes issues de grossesses exposées

Le calcul effectué sur la base des hypothèses « basses » suggère qu'au total, sur l'ensemble de la période de commercialisation, de 1967 à 2016, de l'ordre de (Tableau 20 et Annexe 10) (page 114):

- 273 500 000 boîtes d'acide valproïque et ses dérivés auraient été vendues, dont 178 000 000 dans l'indication épilepsie et 95 500 000 dans l'indication troubles bipolaires ;
- 64 100 grossesses auraient été exposées à l'acide valproïque et ses dérivés, dont 46 500 (73%) dans l'indication épilepsie et 17 600 (27%) dans l'indication troubles bipolaires ;
- 41 600 naissances vivantes auraient été exposées *in utero* à l'acide valproïque et ses dérivés, dont 33 000 (79%) dans l'indication épilepsie et 8 600 (21%) dans l'indication troubles bipolaires.

Selon les hypothèses « hautes », le nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque atteint 100 000, dont 79 000 (79%) dans l'indication épilepsie et 21 000 (21%) dans l'indication troubles bipolaires ; et le nombre de naissances vivantes exposées *in utero* à l'acide valproïque 76 100, dont 66 300 (87%) dans l'indication épilepsie et 9 800 (13%) dans l'indication troubles bipolaires (Tableau 21 et Annexe 10).

6.3.2. Evaluation du nombre d'enfants nés vivants atteints de MCM

a) Taux de MCM parmi les naissances vivantes exposées

Epilepsie

Parmi l'ensemble des MCM de la liste EUROCAT, 12 MCM étaient associées (ou tendaient à être associées) à l'exposition à l'acide valproïque dans l'indication épilepsie, 14 n'étaient pas associées à l'exposition à l'acide valproïque dans l'indication épilepsie, et 50 n'ont pas été étudiées (Annexe 11) (page 115).

En se basant sur les taux de prévalence de MCM rapportés parmi les naissances vivantes dans EUROCAT et les odds-ratios obtenus dans la partie précédente, nous avons estimé que le taux de prévalence de l'ensemble des MCM de la liste EUROCAT était de 79,59 pour 1 000 naissances vivantes exposées *in utero* à l'acide valproïque dans l'indication épilepsie.

D'après notre estimation, parmi l'ensemble des MCM de la liste EUROCAT, celles qui ont pu être étudiées à partir des données du SNIIRAM comptent pour 88% de l'ensemble des MCM touchant les enfants nés vivants exposés *in utero* à l'acide valproïque dans l'indication épilepsie.

Le nombre de MCM par enfant atteint exposé *in utero* à l'acide valproïque dans l'indication épilepsie est de 1,39 dans le SNIIRAM.

Troubles bipolaires

Parmi l'ensemble des MCM de la liste EUROCAT, 5 MCM étaient associées (ou tendaient à être associées) à l'exposition à l'acide valproïque dans l'indication troubles bipolaires, 21 n'étaient pas associées à l'exposition à l'acide valproïque dans l'indication troubles bipolaires, et 50 n'ont pas été étudiées (Annexe 12).

En se basant sur les taux de prévalence de MCM rapportés parmi les naissances vivantes dans EUROCAT et les odds-ratios obtenus dans la partie précédente, nous avons estimé que le taux de prévalence de l'ensemble des MCM de la liste EUROCAT était de 36,23 pour 1 000 naissances vivantes exposées *in utero* à l'acide valproïque dans l'indication troubles bipolaires.

D'après notre estimation, parmi l'ensemble des MCM de la liste EUROCAT, celles qui ont pu être étudiées à partir des données du SNIIRAM comptent pour 73% de l'ensemble des MCM touchant les enfants nés vivants exposés *in utero* à l'acide valproïque dans l'indication troubles bipolaires.

Le nombre de MCM par enfant atteint exposé *in utero* à l'acide valproïque dans l'indication troubles bipolaires est de 1,23 dans le SNIIRAM.

b) Evaluation du nombre d'enfants atteints de MCM parmi les naissances vivantes exposées à l'acide valproïque *in utero*

En appliquant les taux de MCM obtenus au nombre de naissances vivantes exposées à l'acide valproïque *in utero* évalué ci-dessus, selon nos calculs entre 2 950 et 5 650 cas de MCM seraient survenus sur l'ensemble de la période 1967-2016 parmi les enfants nés vivants exposés à l'acide valproïque *in utero*.

Ce nombre de cas de MCM correspondrait à un nombre d'enfants atteints d'au moins une MCM sur la période 1967 à 2016 situé entre 2 150 et 4 100 : 1 900 à 3 800 enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque dans l'indication épilepsie et 250 à 300 enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque dans l'indication troubles bipolaires.

Tableau 20 : Nombre de cas de MCM parmi les enfants exposées *in utero* à l'acide valproïque en France depuis sa commercialisation (1967-2016) – **Hypothèses basses**

	Indication épilepsie	Indication psychiatrie	TOTAL
Nombre de boîtes vendues	178 041 675	95 425 044	273 466 719
Nombre de grossesses exposées	46 501	17 580	64 081
Nombre de naissances vivantes parmi les grossesses exposées	32 991	8 609	41 599
Taux de MCM parmi les naissances vivantes exposées	79,59 ‰	36,23 ‰	
Nombre de MCM parmi les naissances vivantes	2 626	312	2 938
<i>Nombre moyen de MCM par enfant atteint</i>	1,39	1,23	
Nombre d'enfants atteints de MCM	1889	254	2143

Tableau 21 : Nombre de cas de MCM parmi les enfants exposées *in utero* à l'acide valproïque en France depuis sa commercialisation (1967-2016) – **Hypothèses hautes**

	Indication épilepsie	Indication psychiatrie	TOTAL
Nombre de boîtes vendues	178 041 675	95 425 044	273 466 719
Nombre de grossesses exposées	79 145	20 837	99 982
Nombre de naissances vivantes parmi les grossesses exposées	66 286	9 759	76 045
<i>Taux de MCM parmi les naissances vivantes exposées</i>	79,59 ‰	36,23 ‰	
Nombre de MCM parmi les naissances vivantes	5 276	354	5 629
<i>Nombre moyen de MCM par enfant atteint</i>	1,39	1,23	
Nombre d'enfants atteints de MCM	3795	287	4083

6.4. Autres médicaments de l'épilepsie

6.4.1. Lamotrigine et carbamazépine

6.4.1.1. Caractéristiques des grossesses exposées à la lamotrigine et à la carbamazépine en monothérapie

Les femmes exposées à la lamotrigine pendant la grossesse avaient un âge relativement proche de celui des femmes non exposées (30,1 ans en moyenne versus 29,8 ans parmi les femmes non exposées) (Tableau 22). Elles bénéficiaient de la CMUc dans des proportions similaires (15,3% parmi les femmes exposées à la lamotrigine versus 16,5% parmi les femmes non exposées). Les femmes exposées à la carbamazépine pendant la grossesse étaient plus âgées (31,7 ans en moyenne versus 29,8 ans parmi les femmes non exposées) et bénéficiaient plus souvent de la CMUc (20,3% parmi les femmes exposées à la carbamazépine versus 16,5% parmi les femmes non exposées).

Par contre les niveaux des marqueurs de consommation de substances psycho-actives (alcool, tabac, abus de substances psycho-actives, médicaments psychotropes) des femmes exposées à la lamotrigine et à la carbamazépine étaient similaires et plus élevées que ceux des femmes non exposées.

Tableau 22 : Caractéristiques des femmes exposées à la lamotrigine et à la carbamazépine en monothérapie au cours des 2 premiers mois de grossesses

		LAMOTRIGINE n=2 950	CARBAMAZEPINE n=487	Grossesses non exposées n=1 883 556
Age	Moyenne (ET)	30.1 (5.0)	31.7 (5.5)	29.8 (5.3)
	moins de 25	13.4	10.3	15.9
	[25-30[32.1	23.6	32.8
	[30-35[35.3	34.3	32.3
	35 et plus	19.2	31.8	18.9
CMU-c		15.4	20.3	16.5
Région	Alsace-Champagne-Ardenne-Lorraine	8.2	8.0	8.1
	Aquitaine-Limousin-Poitou-Charentes	9.3	7.8	7.2
	Auvergne-Rhône-Alpes	10.7	11.1	10.9
	Bourgogne-Franche-Comté	3.4	4.3	3.6
	Bretagne	6.9	4.9	4.7
	Centre-Val de Loire	4.1	3.7	3.9
	Corse	0.3	0.4	0.3
	Ile-de-France	17.6	23.0	22.3
	Languedoc-Roussillon-Midi-Pyrénées	7.2	6.4	7.7
	Nord-Pas-de-Calais-Picardie	11.8	12.9	10.9
	Normandie	5.6	3.9	4.6
	Pays de la Loire	8.1	2.3	5.5
	Provence-Alpes-Côte d'Azur	4.9	9.2	6.7
	DOM	1.8	2.1	3.5
Année de fin de grossesse	2011*	14.7	22.0	16.0
	2012	23.6	24.0	25.0
	2013	26.3	26.1	26.0
	2014	28.7	22.4	26.7
	2015**	6.6	5.5	6.3
Spécialité prescripteur	Hospitalier	22.2	20.5	
	Généraliste libéral	53.6	63.0	
	Psychiatre libéral	4.7	5.5	
	Neuropsychiatre libéral	0.2	0.8	
	Neurologue libéral	17.7	7.2	
	Autre spécialiste libéral	1.6	2.9	
Maladie psychiatrie (hors TB et retard mental)		5.5	9.4	2.5
Diabète		1.1	1.2	0.5
HTA		2.4	3.3	1.2
Retard mental		0.5	2.3	0.0
Indicateur consommation alcool		1.3	1.2	0.3
Indicateur consommation tabac		10.0	11.9	8.2
Substances psycho-actives		1.5	1.2	0.5
Acide folique		74.2	59.8	28.3
Psychotropes		26.6	32.6	6.5
Médicaments tératogènes		0.2	0.8	0.2
Infections tératogènes		0.2	0.2	0.2

Note: Monothérapies, naissances vivantes, mort-nés et IMG>22 SA

*chaînage mère-enfant partiel (uniquement hôpitaux publics)

**grossesses jusqu'au 31/03/2015

6.4.1.2. Risque de MCM associé à l'exposition *in utero* à la lamotrigine et à la carbamazépine en monothérapie

a) MCM associées à l'exposition *in utero* à la lamotrigine et à la carbamazépine

Comparativement aux enfants nés de grossesses non exposées, les enfants nés de grossesses exposées à la lamotrigine (N=2 950) avaient un risque significativement plus élevé de communication inter-auriculaire (OR : 1,8 [1,0-3,4]) et un risque augmenté, mais de façon non statistiquement significative de communication inter-ventriculaire (OR : 1,4 [0,8-2,6]) et de coarctation de l'aorte (OR : 3,1 [0,8-8,0]) (Tableaux 23 et 24). Cette augmentation du risque de cardiopathie était du même ordre de grandeur que les grossesses aient été exposées à une dose de lamotrigine inférieure (N=2 314) ou supérieure (N=636) à 300 mg/j (Tableau 25).

Comparativement aux enfants nés de grossesses non exposées, les enfants nés de grossesses exposées à la carbamazépine (N=487) avaient un risque augmenté, mais de façon non statistiquement significative de fente palatine (OR : 6,5 [0,8-23,5]).

b) Risque global de MCM associé à l'exposition *in utero* à la lamotrigine et à la carbamazépine

Les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine avaient un risque global de MCM (ensemble des 26 MCM étudiées) légèrement plus élevé que les enfants non exposés *in utero* (OR: 1,4 [1,0-1,9]).

Les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine avaient un risque global de MCM (ensemble des 26 MCM étudiées) légèrement augmenté, mais de façon non statistiquement significative que les enfants non exposés *in utero* (OR: 1,2 [0,5-2,7]).

Tableau 23 : Nombre et fréquence (%) des MCM étudiées selon l'exposition en monothérapie à la lamotrigine et à la carbamazépine

	LAMOTRIGINE	CARBAMAZEPINE	Grossesses non
	n (%)	n (%)	exposées (%)
Anencéphalie	0 (0.00)	0 (0.00)	47 (0.02)
Spina bifida	1 (0.34)	1 (2.05)	621 (0.33)
Microcéphalie*	1 (0.48)	1 (2.62)	470 (0.34)
Communication inter-ventriculaire	11 (3.77)	0 (0.00)	4993 (2.68)
Communication inter-auriculaire	10 (3.43)	0 (0.00)	3571 (1.91)
Tétralogie de Fallot	0 (0.00)	0 (0.00)	643 (0.34)
Atrésie de l'artère pulmonaire	0 (0.00)	0 (0.00)	160 (0.09)
Hypoplasie du VG	0 (0.00)	0 (0.00)	235 (0.13)
Hypoplasie du cœur droit	0 (0.00)	0 (0.00)	72 (0.04)
Maladie d'Ebstein	0 (0.00)	0 (0.00)	52 (0.03)
Transposition des gros vaisseaux	0 (0.00)	0 (0.00)	548 (0.29)
Coarctation de l'aorte	4 (1.37)	0 (0.00)	819 (0.44)
Fentes labiales et labio-palatines	2 (0.69)	0 (0.00)	1668 (0.89)
Fentes palatines	2 (0.69)	2 (4.19)	1217 (0.65)
Hernie diaphragmatique	1 (0.34)	0 (0.00)	392 (0.21)
Atrésie de l'œsophage	2 (0.69)	0 (0.00)	416 (0.22)
Atrésie anorectale	1 (0.34)	0 (0.00)	573 (0.31)
Agénésie rénale bilatérale	0 (0.00)	0 (0.00)	75 (0.04)
Maladies kystiques du rein	1 (0.34)	1 (2.10)	692 (0.37)
Hypospadias*	7 (6.46)	2 (9.57)	3394 (4.84)
Epispadias*	1 (0.92)	0 (0.00)	82 (0.12)
Laparoschisis	2 (0.69)	0 (0.00)	246 (0.13)
Omphalocèle	1 (0.34)	0 (0.00)	283 (0.15)
Pied-bot	2 (0.69)	0 (0.00)	1692 (0.91)
Polydactylie pré axiale	2 (0.69)	0 (0.00)	387 (0.21)
Craniosténose	0 (0.00)	0 (0.00)	774 (0.41)
Ensemble des MCM étudiées** (à 1 an)	40 (13.56)	6 (12.32)	18620 (9.89)

*Suivi sur 2 ans ; **ensemble des 26 MCM étudiées

Monothérapie

Malformations isolées ou non, y compris anomalies chromosomiques, infections virales et exposition à un autre médicament tératogène

Naissances vivantes sauf anencéphalie, spina bifida et agénésie rénale bilatérale

Tableau 24 : OR des MCM étudiées selon l'exposition en monothérapie à la lamotrigine et à la carbamazépine (en comparaison aux grossesses non exposées)

	LAMOTRIGINE OR bruts	LAMOTRIGINE OR ajustés***	CARBAMAZEPINE OR bruts	CARBAMAZEPINE OR ajustés***
Anencéphalie	0.0 [0.0 - 42.0]		0.0 [0.0 - 255.3]	
Spina bifida	1.0 [0.0 - 5.8]		6.2 [0.2 - 35.1]	
Microcéphalie*	1.4 [0.0 - 7.8]		7.7 [0.2 - 43.3]	
Communication inter-ventriculaire	1.4 [0.7 - 2.5]	1.4 [0.8 - 2.6]	0.0 [0.0 - 2.3]	
Communication inter-auriculaire	1.8 [0.9 - 3.3]	1.8 [1.0 - 3.4]	0.0 [0.0 - 3.3]	
Tétralogie de Fallot	0.0 [0.0 - 3.0]		0.0 [0.0 - 18.3]	
Atrésie de l'artère pulmonaire	0.0 [0.0 - 12.1]		0.0 [0.0 - 74.2]	
Hypoplasie du VG	0.0 [0.0 - 8.2]		0.0 [0.0 - 50.3]	
Hypoplasie du cœur droit	0.0 [0.0 - 27.2]		0.0 [0.0 - 166.7]	
Maladie d'Ebstein	0.0 [0.0 - 38.0]		0.0 [0.0 - 232.7]	
Transposition des gros vaisseaux	0.0 [0.0 - 3.5]		0.0 [0.0 - 21.5]	
Coarctation de l'aorte	3.1 [0.8 - 8.0]		0.0 [0.0 - 14.4]	
Fentes labiales et labio-palatines	0.8 [0.1 - 2.8]		0.0 [0.0 - 7.0]	
Fentes palatines	1.1 [0.1 - 3.8]		6.5 [0.8 - 23.5]	
Hernie diaphragmatique	1.6 [0.0 - 9.2]		0.0 [0.0 - 30.1]	
Atrésie de l'œsophage	3.1 [0.4 - 11.2]		0.0 [0.0 - 28.4]	
Atrésie anorectale	1.1 [0.0 - 6.3]		0.0 [0.0 - 20.6]	
Agénésie rénale bilatérale	0.0 [0.0 - 26.0]		0.0 [0.0 - 158.1]	
Maladies kystiques du rein	0.9 [0.0 - 5.2]		5.7 [0.1 - 31.8]	
Hypospadias*	1.3 [0.5 - 2.8]	1.3 [0.6 - 2.7]	2.0 [0.2 - 7.3]	
Epispadias*	7.9 [0.2 - 45.4]		0.0 [0.0 - 125.7]	
Laparoschisis	5.2 [0.6 - 19.0]		0.0 [0.0 - 48.1]	
Omphalocèle	2.3 [0.1 - 12.7]		0.0 [0.0 - 41.8]	
Pied-bot	0.8 [0.1 - 2.7]		0.0 [0.0 - 6.9]	
Polydactylie pré axiale	3.3 [0.4 - 12.0]		0.0 [0.0 - 30.5]	
Craniosténose	0.0 [0.0 - 2.5]		0.0 [0.0 - 15.2]	
Ensemble des MCM étudiées** (à 1 an)	1.4 [1.0 - 1.9]	1.4 [1.0 - 1.9]	1.2 [0.5 - 2.7]	1.2 [0.5 - 2.7]

*Suivi sur 2 ans ; **ensemble des 26 MCM étudiées ; *** ajustement pour n >=5 sur âge, année issue de grossesse, CMU-c, acide folique Monothérapie

Malformations isolées ou non, y compris anomalies chromosomiques, infections virales et exposition à un autre médicament tératogène Naissances vivantes sauf anencéphalie, spina bifida et agénésie rénale bilatérale

Tableau 25 : OR bruts des malformations étudiées selon la dose d'exposition à la lamotrigine en monothérapie (en comparaison aux grossesses non exposées)

	Lamotrigine OR bruts n=2 950	Lamotrigine <300mg/j OR bruts n=2 314	Lamotrigine ≥300mg/j OR bruts n=636
Anencéphalie	0.0 [0.0 - 42.0]	0.0 [0.0 - 53.6]	0.0 [0.0 - 195.3]
Spina bifida	1.0 [0.0 - 5.8]	0.0 [0.0 - 3.9]	4.8 [0.1 - 26.8]
Microcéphalie*	1.4 [0.0 - 7.8]	0.0 [0.0 - 5.3]	6.8 [0.2 - 38.1]
Communication inter-ventriculaire	1.4 [0.7 - 2.5]	1.5 [0.7 - 2.8]	1.2 [0.1 - 4.3]
Communication inter-auriculaire	1.8 [0.9 - 3.3]	1.8 [0.8 - 3.6]	1.7 [0.2 - 6.0]
Tétralogie de Fallot	0.0 [0.0 - 3.0]	0.0 [0.0 - 3.8]	0.0 [0.0 - 13.9]
Atrésie de l'artère pulmonaire	0.0 [0.0 - 12.1]	0.0 [0.0 - 15.4]	0.0 [0.0 - 56.2]
Hypoplasie du VG	0.0 [0.0 - 8.2]	0.0 [0.0 - 10.5]	0.0 [0.0 - 38.1]
Hypoplasie du cœur droit	0.0 [0.0 - 27.2]	0.0 [0.0 - 34.7]	0.0 [0.0 - 126.3]
Maladie d'Ebstein	0.0 [0.0 - 38.0]	0.0 [0.0 - 48.4]	0.0 [0.0 - 176.3]
Transposition des gros vaisseaux	0.0 [0.0 - 3.5]	0.0 [0.0 - 4.5]	0.0 [0.0 - 16.3]
Coarctation de l'aorte	3.1 [0.8 - 8.0]	3.0 [0.6 - 8.8]	3.6 [0.1 - 20.3]
Fentes labiales et labio-palatines	0.8 [0.1 - 2.8]	1.0 [0.1 - 3.5]	0.0 [0.0 - 5.3]
Fentes palatines	1.1 [0.1 - 3.8]	1.3 [0.2 - 4.9]	0.0 [0.0 - 7.3]
Hernie diaphragmatique	1.6 [0.0 - 9.2]	2.1 [0.1 - 11.7]	0.0 [0.0 - 22.8]
Atrésie de l'œsophage	3.1 [0.4 - 11.2]	3.9 [0.5 - 14.3]	0.0 [0.0 - 21.5]
Atrésie anorectale	1.1 [0.0 - 6.3]	0.0 [0.0 - 4.3]	5.2 [0.1 - 29.1]
Agénésie rénale bilatérale	0.0 [0.0 - 26.0]	0.0 [0.0 - 33.2]	0.0 [0.0 - 121.0]
Maladies kystiques du rein	0.9 [0.0 - 5.2]	1.2 [0.0 - 6.6]	0.0 [0.0 - 12.9]
Hypospadias*	1.3 [0.5 - 2.8]	1.7 [0.7 - 3.5]	0.0 [0.0 - 2.7]
Epispadias*	7.9 [0.2 - 45.4]	0.0 [0.0 - 30.6]	37.7 [0.9 - 218.0]
Laparoschisis	5.2 [0.6 - 19.0]	6.6 [0.8 - 24.3]	0.0 [0.0 - 36.4]
Omphalocèle	2.3 [0.1 - 12.7]	2.9 [0.1 - 16.2]	0.0 [0.0 - 31.6]
Pied-bot	0.8 [0.1 - 2.7]	0.5 [0.0 - 2.7]	1.8 [0.0 - 9.8]
Polydactylie pré axiale	3.3 [0.4 - 12.0]	2.1 [0.1 - 11.8]	7.7 [0.2 - 43.2]
Craniosténose	0.0 [0.0 - 2.5]	0.0 [0.0 - 3.2]	0.0 [0.0 - 11.5]
Ensemble des MCM étudiées** (à 1 an)	1.4 [1.0 - 1.9]	1.3 [0.8 - 1.8]	1.8 [0.9 - 3.2]

*Suivi sur 2 ans ; **ensemble des 26 MCM étudiées

Monothérapie

Malformations isolées ou non, y compris anomalies chromosomiques, infections virales et exposition à un autre médicament tératogène

Naissances vivantes sauf anencéphalie, spina bifida et agénésie rénale bilatérale

6.4.2. Autres médicaments indiqués dans l'épilepsie

6.4.2.1. Caractéristiques des grossesses exposées

L'âge moyen des femmes exposées variait de 29,5 ans pour le lévétiracetam à 32,7 ans pour le phénobarbital (Tableau 26). La proportion de femmes âgées de plus de 35 ans était particulièrement importante parmi les femmes exposées au phénobarbital avec 45,0% des femmes exposées appartenant à cette classe d'âge. La couverture par la CMUc variait de 16,5% pour les femmes exposées au topiramate à 41,3 % pour les femmes exposées au phénobarbital.

Les comorbidités psychiatriques étaient plus fréquentes chez les femmes exposées au clonazepam (19,5%) ou au phénobarbital (17,5%) et plus rare chez les femmes exposées au lévétiracetam (7,1%). La délivrance de psychotropes était importante avec au moins une délivrance au cours de la grossesse pour 23,8% des femmes exposées au phénobarbital jusque 45,6% pour les femmes exposées au clonazepam.

De façon similaire aux femmes exposées à l'acide valproïque dans l'indication épilepsie, les femmes exposées à d'autres médicaments de l'épilepsie avaient des marqueurs de consommation de substances psychoactives plus élevés que les femmes non exposées.

Il est à noter que la supplémentation en acide folique chez les femmes enceintes était très variable en fonction des médicaments antiépileptiques délivrés. Elle était fréquemment réalisée chez les femmes exposées au lévétiracétam (68,9%), à l'oxcarbazépine (67,1%) et plus rarement réalisée chez les femmes exposées au clonazepam (27,4%) ou à la prégabaline (27,6%).

Tableau 26: Caractéristiques de la cohorte selon l'exposition au cours des 2 premiers mois de grossesse à un autre antiépileptique

		LEVETIRACETAM n=594	TOPIRAMATE n=521	OXCARBAZEPINE n=140	PHENOBARBITAL n=80	PREGABALINE n=1691	CLONAZEPAM n=988	GABAPENTINE n=372	Grossesses non exposées n=1 886 110
Age	Moyenne (ET)	29.5 (5.5)	30.7 (5.4)	30.5 (5.4)	32.7 (6.2)	32.3 (5.6)	32.0 (5.5)	32.3 (5.4)	29.8 (5.3)
	moins de 25	18.0	13.1	15.7	13.8	8.3	9.4	7.8	15.9
	[25-30[32.8	30.5	20.7	16.3	24.6	24.4	24.2	32.8
	[30-35[29.8	31.3	39.3	25.0	30.9	30.9	33.9	32.3
	35 et plus	19.4	25.1	24.3	45.0	36.2	35.3	34.1	19.0
CMU		21.4	16.5	22.9	41.3	25.4	26.5	22.0	16.5
Région	Alsace-Champagne-Ardenne-Lorraine	7.1	8.4	6.4	10.0	8.6	6.2	11.3	8.1
	Aquitaine-Limousin-Poitou-Charentes	8.8	11.1	14.3	5.0	8.2	8.1	8.6	7.2
	Auvergne-Rhône-Alpes	9.8	10.0	4.3	6.3	9.3	9.5	8.1	10.9
	Bourgogne-Franche-Comté	2.7	5.6	2.9	1.3	4.4	3.9	4.0	3.6
	Bretagne	4.0	2.9	5.7	2.5	4.3	2.7	2.2	4.7
	Centre-Val de Loire	2.9	4.4	5.0	3.8	3.6	5.3	3.8	3.9
	Corse	0.3	1.2	0.7	1.3	0.3	0.4	0.3	0.3
	Ile-de-France	21.2	15.7	19.3	31.3	19.3	29.5	19.9	22.3
	Languedoc-Roussillon-Midi-Pyrénées	8.6	10.7	12.1	5.0	8.3	9.5	7.3	7.7
	Nord-Pas-de-Calais-Picardie	12.8	11.7	12.1	7.5	13.1	8.4	13.4	10.9
	Normandie	4.9	2.7	5.0	1.3	5.0	4.3	7.3	4.6
	Pays de la Loire	4.9	4.8	5.7	3.8	5.7	4.4	4.3	5.5
	Provence-Alpes-Côte d'Azur	7.9	7.9	2.1	10.0	7.1	6.0	6.5	6.7
	DOM	4.2	2.9	4.3	11.3	2.8	1.9	3.2	3.5
Année de fin de grossesse	2011*	13.3	16.5	21.4	15.0	12.1	45.9	14.0	16.0
	2012	20.7	22.3	32.9	31.3	21.4	41.8	21.5	25.0
	2013	29.1	23.2	18.6	25.0	27.3	6.5	24.5	26.0
	2014	29.5	28.4	20.0	22.5	30.6	4.9	30.9	26.7
	2015**	7.4	9.6	7.1	6.3	8.6	1.0	9.1	6.3
Spécialité prescripteur	Hospitalier	26.9	19.0	27.9	12.5	16.3	15.0	20.7	
	Généraliste libéral	54.0	48.6	45.0	71.3	72.4	67.0	66.9	
	Psychiatre libéral	0.3	3.1	14.3	3.8	0.8	6.4	1.1	
	Neuropsychiatre libéral	0.7	1.0			0.1			
	Neurologue libéral	16.3	25.5	11.4	5.0	2.2	4.9	4.6	
	Autre spécialiste libéral	1.7	2.9	1.4	7.5	8.3	6.8	6.7	
Maladie psychiatrie (hors TB et retard mental)		7.1	9.0	15.0	17.5	11.8	19.5	13.2	2.5
Diabète		1.9	1.9	0.7	2.5	1.9	1.4	4.0	0.5
HTA		3.4	10.9	2.9	5.0	5.0	4.8	6.2	1.2
Retard mental		1.0	0.6		1.3		0.3		0.0
Indicateur consommation alcool		1.7	1.7	0.7	2.5	1.2	3.3	1.6	0.3
Indicateur consommation tabac		11.4	10.4	9.3	11.3	15.8	14.8	16.9	8.2
Substances psycho-actives		2.0	1.0	2.1		2.2	6.6	2.2	0.5
Acide folique		68.9	37.0	67.1	40.0	27.6	27.4	38.2	28.3
Psychotropes		26.3	31.1	40.0	23.8	33.0	45.6	39.0	6.7
Médicaments tératogènes		2.2	0.6	0.7		0.7	0.6	0.5	0.2
Infections tératogènes		0.2				0.1	0.1	0.5	0.2

Note: Monothérapies, naissances vivantes, mort-nés et IMG>22 SA, *chaînage mère-enfant partiel (uniquement hôpitaux publics), **grossesses jusqu'au 31/03/2015

6.4.2.2. Risque de MCM associé à l'exposition *in utero* aux autres médicaments de l'épilepsie en monothérapie

a) MCM associées à l'exposition *in utero* aux autres médicaments de l'épilepsie

Comparativement aux enfants nés de grossesses non exposées (Tableaux 26-30) :

- les enfants nés de grossesses exposées à la **prégabaline** (N=1 691) avaient un risque significativement plus élevé de coarctation de l'aorte (OR : 5,5 [1,5-14,0]) et un risque augmenté, sans atteindre la signification statistique, de communication inter-auriculaire (OR : 1,7 [0,8-3,9]) et de craniosténose (OR : 4,3 [0,9-12,7])
- les enfants nés de grossesses exposées au **clonazépam** (N=988) avaient un risque significativement plus élevé de microcéphalie (OR : 9,4 [1,9-27,8])
- les enfants nés de grossesses exposées au **topiramate** (N=521) avaient un risque significativement plus élevé de fente labiale (OR : 6,7 [1,4-19,6]) et un risque augmenté, mais de façon non statistiquement significative d'hypospadias (OR : 3,4 [0,7-10,1])
- les enfants nés de grossesses exposées au **phénobarbital** (N=80) avaient un risque significativement plus élevé de communication inter-ventriculaire (OR : 9,8 [1,2-36,7])
- Le risque des 26 MCM étudiées ne différait pas selon l'exposition *in utero* au **lévétiracetam** (N=594), à l'**oxcarbazépine** (N=140) et à la **gabapentine** (N=372).

b) Risque global de MCM associé à l'exposition *in utero* aux autres médicaments de l'épilepsie

Les enfants exposés *in utero* au topiramate avaient un risque global de MCM (ensemble des 26 MCM étudiées) de l'ordre de 2 à 3 fois plus élevé que les enfants non exposés *in utero* (OR : 2,3 [1,3-4,1]).

Les enfants exposés *in utero* à la prégabaline avaient un risque global de MCM (ensemble des 26 MCM étudiées) de l'ordre de 1,5 fois plus élevé que les enfants non exposés *in utero* (OR : 1,5 [1,0-2,2]).

Les enfants exposés *in utero* aux autres médicaments de l'épilepsie n'avaient pas un risque global de MCM augmenté de manière statistiquement significative par rapport aux enfants non exposés *in utero* (Tableaux 27, 29 et 30).

Tableau 26: Nombre et fréquence (%) des MCM étudiées selon l'exposition aux autres médicaments de l'épilepsie en monothérapie (1/2)

	LEVETIRACETAM n=594	TOPIRAMATE 521	OXCARBAZEPINE n=140	PHENOBARBITAL n=80	Grossesses non exposées
Anencéphalie	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	47 (0.02)
Spina bifida	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	624 (0.33)
Microcéphalie*	0 (0.00)	1 (2.86)	0 (0.00)	0 (0.00)	471 (0.34)
Communication inter-ventriculaire	1 (1.70)	2 (3.95)	0 (0.00)	2 (25.64)	5003 (2.68)
Communication inter-auriculaire	1 (1.70)	2 (3.95)	1 (7.14)	0 (0.00)	3581 (1.92)
Tétralogie de Fallot	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	643 (0.34)
Atrésie de l'artère pulmonaire	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	160 (0.09)
Hypoplasie du VG	1 (1.70)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	235 (0.13)
Hypoplasie du cœur droit	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	72 (0.04)
Maladie d'Ebstein	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	52 (0.03)
Transposition des gros vaisseaux	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	548 (0.29)
Coarctation de l'aorte	1 (1.70)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	822 (0.44)
Fentes labiales et labio-palatines	1 (1.70)	3 (5.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	1671 (0.89)
Fentes palatines	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1219 (0.65)
Hernie diaphragmatique	0 (0.00)	1 (1.98)	0 (0.00)	0 (0.00)	393 (0.21)
Atrésie de l'œsophage	0 (0.00)	1 (1.98)	0 (0.00)	0 (0.00)	416 (0.22)
Atrésie anorectale	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	573 (0.31)
Agénésie rénale bilatérale	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	75 (0.04)
Maladies kystiques du rein	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	692 (0.37)
Hypospadias*	2 (10.20)	3 (16.22)	0 (0.00)	0 (0.00)	3399 (4.84)
Epispadias*	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	82 (0.12)
Laparoschisis	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	247 (0.13)
Omphalocèle	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	283 (0.15)
Pied-bot	1 (1.70)	1 (1.98)	0 (0.00)	0 (0.00)	1700 (0.91)
Polydactylie pré axiale	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	388 (0.21)
Craniosténose	1 (1.70)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	775 (0.41)
Ensemble des MCM étudiées** (à 1 an)	6 (10.10)	12 (23.03)	1 (7.14)	2 (25.00)	18663 (9.89)

*Suivi sur 2 ans ; **ensemble des 26 MCM étudiées

Monothérapie ; Malformations isolées ou non, y compris anomalies chromosomiques ; infections virales et exposition à un autre médicament tératogène ; naissances vivantes sauf anencéphalie, spina bifida et agénésie rénale bilatérale

Tableau 27 : OR bruts des MCM étudiées selon l'exposition aux autres médicaments de l'épilepsie en monothérapie (1/2)

	LEVETIRACETAM OR bruts	TOPIRAMATE OR bruts	OXCARBAZEPINE OR bruts	PHENOBARBITAL OR bruts
Anencéphalie	0.0 [0.0 - 209.5]	0.0 [0.0 - 238.9]	0.0 [0.0 - 895.7]	0.0 [0.0 - 1579.5]
Spina bifida	0.0 [0.0 - 15.3]	0.0 [0.0 - 17.5]	0.0 [0.0 - 65.5]	0.0 [0.0 - 115.6]
Microcéphalie*	0.0 [0.0 - 21.2]	8.4 [0.2 - 47.1]	0.0 [0.0 - 82.3]	0.0 [0.0 - 152.3]
Communication inter-ventriculaire	0.6 [0.0 - 3.6]	1.5 [0.2 - 5.4]	0.0 [0.0 - 8.1]	9.8 [1.2 - 36.7]
Communication inter-auriculaire	0.9 [0.0 - 5.0]	2.1 [0.2 - 7.5]	3.7 [0.1 - 21.2]	0.0 [0.0 - 20.4]
Tétralogie de Fallot	0.0 [0.0 - 14.9]	0.0 [0.0 - 17.3]	0.0 [0.0 - 63.0]	0.0 [0.0 - 114.0]
Atrésie de l'artère pulmonaire	0.0 [0.0 - 60.3]	0.0 [0.0 - 70.0]	0.0 [0.0 - 254.9]	0.0 [0.0 - 461.4]
Hypoplasie du VG	13.6 [0.3 - 76.6]	0.0 [0.0 - 47.5]	0.0 [0.0 - 173.0]	0.0 [0.0 - 313.2]
Hypoplasie du cœur droit	0.0 [0.0 - 135.6]	0.0 [0.0 - 157.3]	0.0 [0.0 - 573.0]	0.0 [0.0 - 1036.9]
Maladie d'Ebstein	0.0 [0.0 - 189.2]	0.0 [0.0 - 219.6]	0.0 [0.0 - 799.7]	0.0 [0.0 - 1447.0]
Transposition des gros vaisseaux	0.0 [0.0 - 17.5]	0.0 [0.0 - 20.3]	0.0 [0.0 - 73.9]	0.0 [0.0 - 133.8]
Coarctation de l'aorte	3.9 [0.1 - 21.7]	0.0 [0.0 - 13.5]	0.0 [0.0 - 49.2]	0.0 [0.0 - 89.1]
Fentes labiales et labio-palatines	1.9 [0.0 - 10.7]	6.7 [1.4 - 19.6]	0.0 [0.0 - 24.2]	0.0 [0.0 - 43.8]
Fentes palatines	0.0 [0.0 - 7.8]	0.0 [0.0 - 9.1]	0.0 [0.0 - 33.2]	0.0 [0.0 - 60.1]
Hernie diaphragmatique	0.0 [0.0 - 24.4]	9.4 [0.2 - 53.0]	0.0 [0.0 - 103.2]	0.0 [0.0 - 186.8]
Atrésie de l'œsophage	0.0 [0.0 - 23.1]	8.9 [0.2 - 50.0]	0.0 [0.0 - 97.5]	0.0 [0.0 - 176.5]
Atrésie anorectale	0.0 [0.0 - 16.7]	0.0 [0.0 - 19.4]	0.0 [0.0 - 70.7]	0.0 [0.0 - 128.0]
Agénésie rénale bilatérale	0.0 [0.0 - 129.7]	0.0 [0.0 - 147.9]	0.0 [0.0 - 554.7]	0.0 [0.0 - 978.4]
Maladies kystiques du rein	0.0 [0.0 - 13.8]	0.0 [0.0 - 16.1]	0.0 [0.0 - 58.5]	0.0 [0.0 - 105.9]
Hypospadias*	2.1 [0.3 - 7.8]	3.4 [0.7 - 10.1]	0.0 [0.0 - 12.4]	0.0 [0.0 - 18.4]
Epispadias*	0.0 [0.0 - 134.3]	0.0 [0.0 - 142.4]	0.0 [0.0 - 527.3]	0.0 [0.0 - 778.5]
Laparoschisis	0.0 [0.0 - 38.9]	0.0 [0.0 - 45.2]	0.0 [0.0 - 164.6]	0.0 [0.0 - 297.9]
Omphalocèle	0.0 [0.0 - 34.0]	0.0 [0.0 - 39.4]	0.0 [0.0 - 143.5]	0.0 [0.0 - 259.8]
Pied-bot	1.9 [0.0 - 10.5]	2.2 [0.1 - 12.2]	0.0 [0.0 - 23.8]	0.0 [0.0 - 43.0]
Polydactylie pré axiale	0.0 [0.0 - 24.7]	0.0 [0.0 - 28.7]	0.0 [0.0 - 104.5]	0.0 [0.0 - 189.2]
Craniosténose	4.1 [0.1 - 23.1]	0.0 [0.0 - 14.3]	0.0 [0.0 - 52.2]	0.0 [0.0 - 94.5]
Ensemble des MCM étudiées** (à 1 an)	1.0 [0.4 - 2.2]	2.4 [1.2 - 4.2]	0.7 [0.0 - 4.1]	2.6 [0.3 - 9.6]

*Suivi sur 2 ans ; **ensemble des 26 MCM étudiées

Monothérapie ; Malformations isolées ou non, y compris anomalies chromosomiques ; infections virales et exposition à un autre médicament tératogène ; naissances vivantes sauf anencéphalie, spina bifida et agénésie rénale bilatérale

Tableau 28: Nombre et fréquence (%) des MCM étudiées selon l'exposition aux autres médicaments de l'épilepsie en monothérapie (2/2)

	PREGABALINE n=1 691	CLONAZEPAM n=968	GABAPENTINE n=372	Grossesses non exposées
Anencéphalie	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	47 (0.02)
Spina bifida	1 (0.59)	0 (0.00)	1 (2.69)	624 (0.33)
Microcéphalie*	0 (0.00)	3 (3.22)	0 (0.00)	471 (0.34)
Communication inter-ventriculaire	6 (3.59)	4 (4.08)	1 (2.75)	5003 (2.68)
Communication inter-auriculaire	6 (3.59)	2 (2.04)	0 (0.00)	3581 (1.92)
Tétralogie de Fallot	0 (0.00)	1 (1.02)	0 (0.00)	643 (0.34)
Atrésie de l'artère pulmonaire	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	160 (0.09)
Hypoplasie du VG	1 (0.60)	0 (0.00)	0 (0.00)	235 (0.13)
Hypoplasie du cœur droit	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	72 (0.04)
Maladie d'Ebstein	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	52 (0.03)
Transposition des gros vaisseaux	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	548 (0.29)
Coarctation de l'aorte	4 (2.39)	0 (0.00)	0 (0.00)	822 (0.44)
Fentes labiales et labio-palatines	2 (1.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	1671 (0.89)
Fentes palatines	2 (1.20)	1 (1.02)	0 (0.00)	1219 (0.65)
Hernie diaphragmatique	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	393 (0.21)
Atrésie de l'œsophage	0 (0.00)	1 (1.02)	0 (0.00)	416 (0.22)
Atrésie anorectale	1 (0.60)	0 (0.00)	0 (0.00)	573 (0.31)
Agénésie rénale bilatérale	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	75 (0.04)
Maladies kystiques du rein	1 (0.60)	0 (0.00)	0 (0.00)	692 (0.37)
Hypospadias*	2 (3.34)	2 (4.42)	1 (7.30)	3399 (4.84)
Epispadias*	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	82 (0.12)
Laparoschisis	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	247 (0.13)
Omphalocèle	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	283 (0.15)
Pied-bot	0 (0.00)	1 (1.02)	0 (0.00)	1700 (0.91)
Polydactylie pré axiale	1 (0.60)	0 (0.00)	0 (0.00)	388 (0.21)
Craniosténose	3 (1.80)	0 (0.00)	0 (0.00)	775 (0.41)
Ensemble des MCM étudiées** (à 1 an)	25 (14.78)	13 (13.16)	2 (5.38)	18663 (9.89)

*Suivi sur 2 ans ; **ensemble des 26 MCM étudiées

Monothérapie ; Malformations isolées ou non, y compris anomalies chromosomiques ; infections virales et exposition à un autre médicament tératogène ; naissances vivantes sauf anencéphalie, spina bifida et agénésie rénale bilatérale

Tableau 29 : OR bruts des MCM étudiées selon l'exposition aux autres médicaments de l'épilepsie en monothérapie (2/2)

	PREGABALINE OR bruts	CLONAZEPAM OR bruts	GABAPENTINE OR bruts
Anencéphalie	0.0 [0.0 - 73.5]	0.0 [0.0 - 125.8]	0.0 [0.0 - 335.0]
Spina bifida	1.8 [0.0 - 10.0]	0.0 [0.0 - 9.2]	8.1 [0.2 - 45.8]
Microcéphalie*	0.0 [0.0 - 7.7]	9.4 [1.9 - 27.8]	0.0 [0.0 - 36.0]
Communication inter-ventriculaire	1.3 [0.5 - 2.9]	1.5 [0.4 - 3.9]	1.0 [0.0 - 5.8]
Communication inter-auriculaire	1.9 [0.7 - 4.1]	1.1 [0.1 - 3.9]	0.0 [0.0 - 4.3]
Tétralogie de Fallot	0.0 [0.0 - 5.2]	3.0 [0.1 - 16.6]	0.0 [0.0 - 24.1]
Atrésie de l'artère pulmonaire	0.0 [0.0 - 21.2]	0.0 [0.0 - 36.1]	0.0 [0.0 - 97.4]
Hypoplasie du VG	4.8 [0.1 - 26.8]	0.0 [0.0 - 24.5]	0.0 [0.0 - 66.1]
Hypoplasie du cœur droit	0.0 [0.0 - 47.6]	0.0 [0.0 - 81.1]	0.0 [0.0 - 219.0]
Maladie d'Ebstein	0.0 [0.0 - 66.4]	0.0 [0.0 - 113.2]	0.0 [0.0 - 305.6]
Transposition des gros vaisseaux	0.0 [0.0 - 6.1]	0.0 [0.0 - 10.5]	0.0 [0.0 - 28.2]
Coarctation de l'aorte	5.5 [1.5 - 14.0]	0.0 [0.0 - 7.0]	0.0 [0.0 - 18.8]
Fentes labiales et labio-palatines	1.3 [0.2 - 4.9]	0.0 [0.0 - 3.4]	0.0 [0.0 - 9.2]
Fentes palatines	1.8 [0.2 - 6.7]	1.6 [0.0 - 8.8]	0.0 [0.0 - 12.7]
Hernie diaphragmatique	0.0 [0.0 - 8.6]	0.0 [0.0 - 14.6]	0.0 [0.0 - 39.4]
Atrésie de l'œsophage	0.0 [0.0 - 8.1]	4.6 [0.1 - 25.8]	0.0 [0.0 - 37.2]
Atrésie anorectale	2.0 [0.0 - 10.9]	0.0 [0.0 - 10.0]	0.0 [0.0 - 27.0]
Agénésie rénale bilatérale	0.0 [0.0 - 45.5]	0.0 [0.0 - 77.9]	0.0 [0.0 - 207.4]
Maladies kystiques du rein	1.6 [0.0 - 9.0]	0.0 [0.0 - 8.3]	0.0 [0.0 - 22.4]
Hypospadias*	0.7 [0.1 - 2.5]	0.9 [0.1 - 3.3]	1.5 [0.0 - 8.6]
Epispadias*	0.0 [0.0 - 43.8]	0.0 [0.0 - 57.9]	0.0 [0.0 - 192.8]
Laparoschisis	0.0 [0.0 - 13.7]	0.0 [0.0 - 23.3]	0.0 [0.0 - 62.9]
Omphalocèle	0.0 [0.0 - 11.9]	0.0 [0.0 - 20.3]	0.0 [0.0 - 54.8]
Pied-bot	0.0 [0.0 - 2.0]	1.1 [0.0 - 6.3]	0.0 [0.0 - 9.1]
Polydactylie pré axiale	2.9 [0.1 - 16.2]	0.0 [0.0 - 14.8]	0.0 [0.0 - 39.9]
Craniosténose	4.3 [0.9 - 12.7]	0.0 [0.0 - 7.4]	0.0 [0.0 - 20.0]
Ensemble des MCM étudiées** (à 1 an)	1.5 [1.0 - 2.2]	1.3 [0.7 - 2.3]	0.5 [0.1 - 2.0]

*Suivi sur 2 ans ; **ensemble des 26 MCM étudiées

Monothérapie ; Malformations isolées ou non, y compris anomalies chromosomiques ; infections virales et exposition à un autre médicament tératogène ; naissances vivantes sauf anencéphalie, spina bifida et agénésie rénale bilatérale

Tableau 30 : OR ajustés des MCM étudiées selon l'exposition aux autres médicaments de l'épilepsie

	LEVETIRACETAM OR ajustés**	TOPIRAMATE OR ajustés**	PREGABALINE OR ajustés**	CLONAZEPAM OR ajustés**
Communication inter-ventriculaire			1.3 [0.6 - 2.8]	
Communication inter-auriculaire			1.7 [0.8 - 3.9]	
Ensemble des MCM étudiées* (à 1 an)	1.0 [0.4 - 2.2]	2.3 [1.3 - 4.1]	1.5 [1.0 - 2.2]	1.3 [0.8 - 2.3]

*ensemble des 26 MCM étudiées ; ** ajustement pour n >=5 sur âge, année issue de grossesse, CMU-c, acide folique

Monothérapie ; Malformations isolées ou non, y compris anomalies chromosomiques ; infections virales et exposition à un autre médicament tératogène ; naissances vivantes sauf anencéphalie, spina bifida et agénésie rénale bilatérale

6.5. Autres médicaments indiqués dans les troubles bipolaires

6.5.1. Caractéristiques des grossesses exposées

Les femmes exposées au lithium pendant la grossesse avaient un profil très différent des femmes exposées pendant la grossesse à d'autres traitements des troubles bipolaires. Elles étaient plus âgées avec un âge moyen de 34,5 ans. Seulement 7,2% d'entre elles bénéficiaient de la CMUc (versus 16,5 % parmi les femmes non exposées). Elles étaient plus souvent originaires d'Ile-de-France, présentaient moins de comorbidités psychiatriques, avaient des niveaux de marqueurs de consommation de substances psycho-actives plus faibles et une supplémentation en acide folique plus fréquente (41,7%).

Les caractéristiques des femmes exposées aux autres médicaments des troubles bipolaires pendant la grossesse étaient similaires entre elles. Elles étaient par contre différentes de celles des femmes non exposées. Ainsi, les femmes exposées aux autres médicaments des troubles bipolaires étaient légèrement plus âgées que les femmes non exposées avec un âge moyen allant de 31,4 ans pour la rispéridone à 32,5 ans pour l'olanzapine. L'âge moyen chez les femmes non exposées était de 29,8 ans. Elles bénéficiaient également plus souvent de la CMUc (entre 30,8% pour l'olanzapine et 38,1% pour la rispéridone versus 16,5% pour les femmes non exposées).

Hormis la quétiapine dont l'exposition pendant la grossesse avait augmenté au cours du temps avec la moitié des grossesses exposées en 2014, et une légère augmentation de l'exposition pour le lithium en 2014, l'exposition pendant la grossesse était relativement stable pour les autres traitements des troubles bipolaires.

De façon similaire aux femmes exposées à l'acide valproïque dans l'indication troubles bipolaires pendant la grossesse, les femmes exposées à d'autres médicaments des troubles bipolaires avaient des niveaux de marqueurs de consommation de substances psycho-actives plus élevés par rapport aux femmes non exposées.

Enfin, la supplémentation en acide folique était rarement effectuée ; retrouvée pour moins d'un tiers des femmes quel que soit le médicament des troubles bipolaires délivré.

Tableau 31: Caractéristiques de la cohorte selon l'exposition au cours des 2 premiers mois de grossesse à un autre médicament des troubles bipolaires en monothérapie

		ARIPIPRAZOLE n=790	OLANZAPINE n=770	RISPERIDONE n=507	QUETIAPINE n=219	LITHIUM n=139	Grossesses non exposées n=1 888 130
Age	Moyenne (ET)	32.0 (5.7)	32.5 (5.4)	31.4 (6.4)	32.2 (6.1)	34.5 (4.6)	29.8 (5.3)
	moins de 25	10.8	7.3	16.0	12.3	1.4	15.9
	[25-30[23.0	23.1	19.7	20.5	12.9	32.8
	[30-35[29.7	31.2	30.6	31.1	36.7	32.3
	35 et plus	36.5	38.4	33.7	36.1	48.9	19.0
CMU		31.6	30.8	38.1	32.4	7.2	16.5
Région	Alsace-Champagne-Ardenne-Lorraine	7.7	7.7	6.3	3.2	5.8	8.1
	Aquitaine-Limousin-Poitou-Charentes	8.9	9.2	7.9	11.9	12.2	7.2
	Auvergne-Rhône-Alpes	11.8	11.8	10.8	7.3	11.5	10.9
	Bourgogne-Franche-Comté	3.8	2.3	3.4	4.1	5.0	3.6
	Bretagne	4.3	7.0	3.6	4.6	5.0	4.7
	Centre-Val de Loire	3.3	1.9	3.0	3.2	6.5	3.9
	Corse	0.8	0.5	0.6	0.5	0.7	0.3
	Ile-de-France	20.0	21.7	22.5	19.6	26.6	22.3
	Languedoc-Roussillon-Midi-Pyrénées	11.5	10.3	7.3	11.4	10.8	7.7
	Nord-Pas-de-Calais-Picardie	8.7	6.0	12.6	11.9	0.7	10.9
	Normandie	2.9	3.5	4.3	5.9	3.6	4.6
	Pays de la Loire	4.9	5.3	5.1	4.1	3.6	5.5
	Provence-Alpes-Côte d'Azur	9.4	10.1	7.7	10.0	5.8	6.7
	DOM	2.0	2.6	4.9	2.3	2.2	3.5
Année de fin de grossesse	2011*	16.6	17.4	18.5		16.5	16.0
	2012	23.5	23.5	28.0	5.9	20.1	25.0
	2013	26.2	25.6	21.7	33.8	20.9	26.0
	2014	27.2	27.5	25.4	50.7	35.3	26.7
	2015**	6.5	6.0	6.3	9.6	7.2	6.3
Spécialité prescripteur	Hospitalier	46.7	41.7	45.0	46.1	28.8	
	Généraliste libéral	25.3	30.1	30.4	16.4	25.9	
	Psychiatre libéral	26.5	26.0	21.7	37.0	41.7	
	Neuropsychiatre libéral	0.5	0.6	1.0	0.5		
	Neurologue libéral	0.1	0.3	0.4		1.4	
	Autre spécialiste libéral	0.9	1.3	1.6		2.2	
Maladie psychiatrie (hors TB et retard mental)		72.5	69.9	73.6	65.8	2.2	2.5
Diabète		0.5	0.9	1.4	2.7		0.5
HTA		2.9	2.6	3.6	2.3	2.2	1.2
Retard mental		1.4	1.6	2.2	0.9		0.0
Indicateur consommation alcool		7.8	6.2	4.7	14.2	3.6	0.3
Indicateur consommation tabac		29.5	21.0	24.5	26.5	15.1	8.2
Substances psycho-actives		11.1	6.5	6.3	11.4	2.2	0.5
Acide folique		22.2	29.5	21.3	29.7	41.7	28.3
Psychotropes		89.9	94.9	88.8	91.8	69.8	6.7
Médicaments tératogènes		1.3	0.5	0.4	2.3	1.4	0.2
Infections tératogènes		0.1	0.4				0.2

Note: Monothérapies, naissances vivantes, mort-nés et IMG>22 SA

*chaînage mère-enfant partiel (uniquement hôpitaux publics)

**grossesses jusqu'au 31/03/2015

6.5.2. Risque de MCM associé à l'exposition *in utero* aux autres médicaments des troubles bipolaires

a) MCM associées à l'exposition *in utero* aux autres médicaments des troubles bipolaires

Comparativement aux enfants nés de grossesses non exposées (Tableaux 32-34) :

- les enfants nés de grossesses exposées à la rispéridone (N=507) avaient un risque significativement plus élevé de communication inter-auriculaire (OR : 5,5 [2,4-12,3])
- les enfants nés de grossesses exposées à la quéliapine (N=219) avaient un risque significativement plus élevé de pied-bot (OR : 10,4 [1,2-37,9])
- les enfants nés de grossesses exposées au lithium (N=139) avaient un risque significativement plus élevé de coarctation de l'aorte (OR : 33,3 [4,0-123,1])
- Le risque des 26 MCM étudiées séparément ne différait pas selon l'exposition *in utero* à l'aripiprazole (N=790) et à l'olanzapine (N=770)

b) Risque global de MCM associé à l'exposition *in utero* aux autres médicaments des troubles bipolaires

Les enfants exposés *in utero* à l'aripiprazole et à la rispéridone avaient un risque global de MCM significativement plus élevé (ensemble des 26 MCM étudiées) de l'ordre de 2 fois, que les enfants non exposés *in utero* (OR aripiprazole : 1,7 [1,0-2,9], OR rispéridone : 1,9 [1,0-3,6]).

Les enfants exposés *in utero* à l'olanzapine, à la quéliapine et au lithium n'avaient pas un risque global de MCM augmenté de manière statistiquement significative par rapport aux enfants non exposés *in utero* (Tableaux 33 et 34).

Tableau 32 : Nombre et fréquence n (%) des MCM étudiées selon l'exposition aux autres médicaments indiqué dans les troubles bipolaires

	ARIPIPRAZOLE n=790	OLANZAPINE n=770	RISPERIDONE n=507	QUETIAPINE n=219	LITHIUM n=139	Grossesses non exposées n=1 888 130
Anencéphalie	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	47 (0.02)
Spina bifida	1 (1.27)	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	624 (0.33)
Microcéphalie*	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.68)	0 (0.00)	0 (0.00)	474 (0.34)
Communication inter-ventriculaire	4 (5.17)	2 (2.63)	1 (2.01)	0 (0.00)	2 (14.49)	5009 (2.68)
Communication inter-auriculaire	2 (2.58)	2 (2.63)	6 (12.05)	0 (0.00)	1 (7.25)	3582 (1.91)
Tétralogie de Fallot	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	644 (0.34)
Atrésie de l'artère pulmonaire	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	160 (0.09)
Hypoplasie du VG	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	237 (0.13)
Hypoplasie du cœur droit	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	72 (0.04)
Maladie d'Ebstein	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	52 (0.03)
Transposition des gros vaisseaux	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	548 (0.29)
Coarctation de l'aorte	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (14.49)	825 (0.44)
Fentes labiales et labio-palatines	1 (1.29)	2 (2.63)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1675 (0.90)
Fentes palatines	1 (1.29)	0 (0.00)	1 (2.01)	0 (0.00)	0 (0.00)	1221 (0.65)
Hernie diaphragmatique	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.65)	0 (0.00)	394 (0.21)
Atrésie de l'œsophage	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	418 (0.22)
Atrésie anorectale	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	574 (0.31)
Agénésie rénale bilatérale	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	75 (0.04)
Maladies kystiques du rein	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	693 (0.37)
Hypospadias*	2 (6.80)	1 (3.65)	2 (10.36)	0 (0.00)	0 (0.00)	3404 (4.84)
Epispadias*	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	82 (0.12)
Laparoschisis	1 (1.29)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	246 (0.13)
Omphalocèle	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	283 (0.15)
Pied-bot	2 (2.58)	2 (2.63)	2 (4.02)	2 (9.30)	0 (0.00)	1694 (0.91)
Polydactylie pré axiale	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.65)	0 (0.00)	388 (0.21)
Craniosténose	1 (1.29)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	778 (0.42)
Ensemble des MCM étudiées** (à 1 an)	14 (17.72)	9 (11.69)	10 (19.72)	4 (18.26)	4 (28.78)	18682 (9.89)

*Suivi sur 2 ans ; **ensemble des 26 MCM étudiées

Monothérapie ; Malformations isolées ou non, y compris anomalies chromosomiques ; infections virales et exposition à un autre médicament tératogène ; naissances vivantes sauf anencéphalie, spina bifida et agénésie rénale bilatérale

Tableau 33 : OR bruts de MCM étudiées selon l'exposition aux autres médicaments des troubles bipolaires

	ARIPIRAZOLE OR bruts	OLANZAPINE OR bruts	RISPERIDONE OR bruts	QUETIAPINE OR bruts	LITHIUM OR bruts
Anencéphalie	0.0 [0.0 - 157.6]	0.0 [0.0 - 161.7]	0.0 [0.0 - 245.8]	0.0 [0.0 - 571.1]	0.0 [0.0 - 903.2]
Spina bifida	3.8 [0.1 - 21.5]	3.9 [0.1 - 22.1]	0.0 [0.0 - 18.0]	0.0 [0.0 - 41.8]	0.0 [0.0 - 66.1]
Microcéphalie*	0.0 [0.0 - 15.6]	0.0 [0.0 - 15.8]	7.8 [0.2 - 43.9]	0.0 [0.0 - 78.9]	0.0 [0.0 - 98.5]
Communication inter-ventriculaire	1.9 [0.5 - 5.0]	1.0 [0.1 - 3.6]	0.7 [0.0 - 4.2]	0.0 [0.0 - 5.2]	5.5 [0.7 - 20.2]
Communication inter-auriculaire	1.4 [0.2 - 4.9]	1.4 [0.2 - 5.0]	6.4 [2.3 - 13.9]	0.0 [0.0 - 7.3]	3.8 [0.1 - 21.6]
Tétralogie de Fallot	0.0 [0.0 - 11.3]	0.0 [0.0 - 11.5]	0.0 [0.0 - 17.6]	0.0 [0.0 - 40.8]	0.0 [0.0 - 63.9]
Atrésie de l'artère pulmonaire	0.0 [0.0 - 45.8]	0.0 [0.0 - 46.6]	0.0 [0.0 - 71.2]	0.0 [0.0 - 165.6]	0.0 [0.0 - 258.9]
Hypoplasie du VG	0.0 [0.0 - 30.8]	0.0 [0.0 - 31.4]	0.0 [0.0 - 47.9]	0.0 [0.0 - 111.4]	0.0 [0.0 - 174.3]
Hypoplasie du cœur droit	0.0 [0.0 - 102.9]	0.0 [0.0 - 104.8]	0.0 [0.0 - 160.0]	0.0 [0.0 - 372.1]	0.0 [0.0 - 582.0]
Maladie d'Ebstein	0.0 [0.0 - 143.6]	0.0 [0.0 - 146.2]	0.0 [0.0 - 223.4]	0.0 [0.0 - 519.4]	0.0 [0.0 - 812.2]
Transposition des gros vaisseaux	0.0 [0.0 - 13.3]	0.0 [0.0 - 13.5]	0.0 [0.0 - 20.6]	0.0 [0.0 - 48.0]	0.0 [0.0 - 75.1]
Coarctation de l'aorte	0.0 [0.0 - 8.8]	0.0 [0.0 - 9.0]	0.0 [0.0 - 13.7]	0.0 [0.0 - 31.9]	33.3 [4.0 - 123.1]
Fentes labiales et labio-palatines	1.4 [0.0 - 8.1]	2.9 [0.4 - 10.7]	0.0 [0.0 - 6.7]	0.0 [0.0 - 15.7]	0.0 [0.0 - 24.5]
Fentes palatines	2.0 [0.1 - 11.1]	0.0 [0.0 - 6.1]	3.1 [0.1 - 17.3]	0.0 [0.0 - 21.5]	0.0 [0.0 - 33.6]
Hernie diaphragmatique	0.0 [0.0 - 18.5]	0.0 [0.0 - 18.8]	0.0 [0.0 - 28.7]	22.2 [0.6 - 125.6]	0.0 [0.0 - 104.6]
Atrésie de l'œsophage	0.0 [0.0 - 17.4]	0.0 [0.0 - 17.7]	0.0 [0.0 - 27.1]	0.0 [0.0 - 63.0]	0.0 [0.0 - 98.5]
Atrésie anorectale	0.0 [0.0 - 12.7]	0.0 [0.0 - 12.9]	0.0 [0.0 - 19.7]	0.0 [0.0 - 45.8]	0.0 [0.0 - 71.7]
Agénésie rénale bilatérale	0.0 [0.0 - 97.6]	0.0 [0.0 - 100.1]	0.0 [0.0 - 152.2]	0.0 [0.0 - 353.7]	0.0 [0.0 - 559.3]
Maladies kystiques du rein	0.0 [0.0 - 10.5]	0.0 [0.0 - 10.7]	0.0 [0.0 - 16.3]	0.0 [0.0 - 37.9]	0.0 [0.0 - 59.3]
Hypospadias*	1.4 [0.2 - 5.1]	0.8 [0.0 - 4.2]	2.2 [0.3 - 7.9]	0.0 [0.0 - 10.5]	0.0 [0.0 - 13.8]
Epispadias*	0.0 [0.0 - 89.4]	0.0 [0.0 - 96.0]	0.0 [0.0 - 136.6]	0.0 [0.0 - 446.8]	0.0 [0.0 - 587.1]
Laparoschisis	9.8 [0.2 - 55.5]	0.0 [0.0 - 30.2]	0.0 [0.0 - 46.2]	0.0 [0.0 - 107.3]	0.0 [0.0 - 167.9]
Omphalocèle	0.0 [0.0 - 25.8]	0.0 [0.0 - 26.2]	0.0 [0.0 - 40.1]	0.0 [0.0 - 93.2]	0.0 [0.0 - 145.8]
Pied-bot	2.9 [0.3 - 10.4]	2.9 [0.4 - 10.6]	4.4 [0.5 - 16.2]	10.4 [1.2 - 37.9]	0.0 [0.0 - 24.2]
Polydactylie pré axiale	0.0 [0.0 - 18.8]	0.0 [0.0 - 19.1]	0.0 [0.0 - 29.2]	22.5 [0.6 - 127.6]	0.0 [0.0 - 106.2]
Craniosténose	3.1 [0.1 - 17.4]	0.0 [0.0 - 9.5]	0.0 [0.0 - 14.5]	0.0 [0.0 - 33.8]	0.0 [0.0 - 52.8]
Ensemble des MCM étudiées** (à 1 an)	1.8 [1.0 - 3.0]	1.2 [0.5 - 2.3]	2.0 [1.0 - 3.7]	1.9 [0.5 - 4.8]	3.0 [0.8 - 7.8]

*Suivi sur 2 ans ; **ensemble des 26 MCM étudiées
compris anomalies chromosomiques, infections
virales et exposition à un autre médicament

Tableau 34 : OR ajustés de MCM étudiées selon l'exposition aux autres médicaments des troubles bipolaires

	ARIPIRAZOLE OR ajustés	OLANZAPINE OR ajustés	RISPERIDONE OR ajustés
Communication inter-auriculaire			5.5 [2.4 - 12.3]
Ensemble des MCM étudiées* (à 1 an)	1.7 [1.0 - 2.9]	1.1 [0.6 - 2.2]	1.9 [1.0 - 3.6]

ensemble des 26 MCM étudiées

Monothérapie, Malformations isolées ou non, y compris anomalies chromosomiques, infections virales et exposition à un autre médicament tératogène, Naissances vivantes sauf anencéphalie, spina bifida et agénésie rénale bilatérale

7. Discussion

7.1. Principaux résultats

Cette étude, qui porte sur presque 2 millions de grossesses en France entre 2011 et 2015, fournit des informations sur le risque de MCM associé à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires en France.

Acide valproïque

Les résultats mettent en évidence une situation contrastée selon le contexte pathologique maternel de prescription de l'acide valproïque :

- Dans l'indication épilepsie, les résultats sont très proches des données disponibles dans la littérature avec la mise en évidence :
 - d'un risque très augmenté de spina bifida, de cardiopathies, de fente palatine, d'hypospadias, de polydactylie pré-axiale et de craniosténose parmi les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque ;
 - d'un risque global de MCM (pour l'ensemble des 26 MCM étudiées) de l'ordre de 4 fois plus élevé en cas d'exposition *in utero* à l'acide valproïque, quel que soit le groupe de comparaison considéré : comparaison aux grossesses non exposées, aux grossesses exposées à la lamotrigine à faible dose ou aux grossesses de femmes ayant arrêté l'acide valproïque avant la grossesse ;
 - d'un effet dose très marqué sur le risque de MCM ;
 - d'un risque de MCM plus élevé pour une exposition en polythérapie qu'en monothérapie.

En outre, les résultats suggèrent un risque augmenté d'atrésie anorectale associé à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque qui n'avait pas été rapporté auparavant. Cependant, ce résultat repose sur seulement 3 cas parmi les grossesses exposées et nécessite donc d'être confirmé.

- Dans l'indication troubles bipolaires, l'association avec le risque de MCM apparaît moins marquée que dans l'indication épilepsie avec un risque global de MCM multiplié par 2 en cas d'exposition *in utero* à l'acide valproïque, et il n'a pas été mis en évidence d'effet dose. En l'absence d'explication de nature biologique (les spécialités ont des effets pharmacologiques équivalents), ces résultats résultent probablement des interruptions précoces de traitement, des posologies moyennes journalières plus faibles et aussi d'un plus faible niveau d'observance des femmes enceintes traitées dans l'indication troubles bipolaires.

Nous avons calculé qu'au total, en France sur l'ensemble de la période depuis la commercialisation de l'acide valproïque (1967 à 2016), 2 150 à 4 100 enfants nés vivants exposés à l'acide valproïque *in utero*

auraient été atteints d'au moins une malformation congénitale majeure. Cette fourchette fait toutefois appel à des hypothèses non vérifiables et doit donc être interprétée avec prudence. De plus, elle ne prend pas en compte les troubles neurocomportementaux qui toucheraient jusqu'à 30 à 40% des enfants exposés d'après les données de la littérature, ni les malformations congénitales dites « mineures » (par exemple la dysmorphie faciale ou les troubles oculaires qui touchent souvent les enfants exposés à l'acide valproïque *in utero*) qui ne sont pas identifiables de façon fiable dans le SNIIRAM.

Autres médicaments de l'épilepsie et des troubles bipolaires

Certains résultats concernant les autres médicaments de l'épilepsie et des troubles bipolaires sont également conformes aux données de la littérature et d'autres suggèrent de nouvelles associations qui devront faire l'objet de recherches complémentaires :

- Les risques augmentés de fente palatine avec la carbamazépine, de fente labiale et d'hypospadias avec le topiramate, et de cardiopathie avec le phénobarbital et le lithium ont déjà été rapportés dans d'autres études. De même, conformément aux données de la littérature, nos résultats ne suggèrent pas d'augmentation du risque de MCM avec le lévétiracetam et l'oxcarbazépine.
- Le risque augmenté de cardiopathie mis en évidence avec la lamotrigine dans notre étude n'a été rapporté dans aucune des études réalisées auparavant. De même, les risques retrouvés pour deux médicaments indiqués dans l'épilepsie, la prégabaline (risque augmenté de cardiopathie et de craniosténose) et le clonazepam (risque augmenté de microcéphalie) n'avaient pas été rapportés précédemment. Enfin, nos résultats suggèrent pour la première fois l'existence de risques tératogènes pour des médicaments récents des troubles bipolaires, notamment un risque augmenté de cardiopathie avec la rispéridone et de pied-bot avec la quétiapine (substance la plus fréquemment prescrite dans le traitement des troubles bipolaires actuellement).

7.2. Confrontation et mise en perspective des résultats avec les données de la littérature

Dans l'indication épilepsie, de nombreuses études ont mis en évidence une augmentation du risque de malformations congénitales suite à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque (10–23). Dans ces études, l'acide valproïque y est décrit comme l'antiépileptique le plus fréquemment associé à des malformations congénitales avec une augmentation de la fréquence des MCM, par rapport à la population générale, de l'ordre de 4 à 5 fois plus élevé et un taux de malformations observé qui variait entre 4,5% et 13,6% en fonction des études. Cette variabilité des taux de malformations congénitales (mineures ou majeures) dans la littérature est probablement liée aux différences de populations étudiées (toutes les issues de grossesses ou bien restriction aux naissances vivantes), de méthodologies utilisées (exposition en monothérapie seule ou aussi en polythérapie, exposition pendant le 1^{er} trimestre ou tout au long de la grossesse, type de malformations congénitales étudiées) et aux doses administrées. Ainsi, le taux de MCM de l'ordre de 8% estimé à partir des résultats de notre étude (limitée à 26 MCM), parmi les naissances vivantes exposées *in*

utero à l'acide valproïque en monothérapie au cours des 2 premiers mois de grossesses, est tout à fait concordant avec les données disponibles.

Dans notre étude, un certain nombre de malformations ont été retrouvées plus fréquemment associées avec l'acide valproïque donné dans l'indication épilepsie. Les résultats de notre étude sont même très proches de ceux de l'étude de Jentink et al. conduite à partir du registre européen EUROCAT. En comparaison avec des grossesses non exposées aux anti-épileptiques, Jentink et al. montraient un risque significativement plus élevé de spina bifida (OR :12,7 [7,7-20,7] versus 18,8 [8,4-42,3] dans notre étude), de fente palatine (OR : 5,2 [2,8-9,9] versus 5,2 [1,1-15,2] dans notre étude) et d'hypospadias (OR : 4,8 [2,9-8,1] versus 4,7 [2,3-9,7] dans notre étude) ainsi qu'un risque augmenté de craniosténose (OR : 6,8 [1,8-18,8] versus 5,4 [0,7-19,7] dans notre étude). A la différence de Jentink et al. nous avons étudié un sous-type de polydactylies, les polydactylies préaxiales, qui sont connues pour être très spécifiques de l'acide valproïque. Ainsi l'association est plus forte dans notre étude par rapport à celle de Jentink et al. qui évalue les polydactylies dans leur ensemble (OR : 2,2 [1,0-4,5] versus 10,8 [1,3-39,5] dans notre étude). Enfin, le risque de malformations cardiaques retrouvé par Jentink et al. était plus faible que celui retrouvé dans notre étude avec notamment un risque de communication inter-auriculaire près de 4 fois plus faible (OR: 2,5 [1,4-4,4] versus 9,1 [5,6-14,8] dans notre étude).

Notre étude est à notre connaissance la première à étudier le risque de malformations congénitales suite à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque dans l'indication troubles bipolaires. L'observation d'une association avec le risque de MCM moins marquée que dans l'indication épilepsie, avec un risque global de MCM multiplié par 2 en cas d'exposition *in utero* à l'acide valproïque, ne peut donc être rapprochée des résultats d'études antérieures.

Concernant les autres médicaments de l'épilepsie et des troubles bipolaires étudiées, le risque de malformations congénitales majeures retrouvé est variable en fonction des substances. Conformément aux données de la littérature, nos résultats ne suggèrent pas d'augmentation du risque de MCM avec le lévétiracétam et l'oxcarbazépine (15,16,20,21,23,51,52).

Notre étude est la première à observer un risque augmenté de cardiopathie avec la lamotrigine. Les principaux registres de grossesses ont étudié les anomalies cardiaques de la lamotrigine en monothérapie et n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque avec un taux d'anomalies cardiaques rapporté entre 0,19% (3/1 562) dans le registre nord-américain NAAED et 0,71%(11/1 558) dans le registre international de grossesse de la lamotrigine (versus 0,75% (22/2 950) dans notre étude) (15,16,53,54). Ce résultat doit être interprété avec prudence, sachant que la population de femmes sous lamotrigine était plus favorisée (avec une fréquence de CMUC-C seulement de 15%) et a pu bénéficier de procédures de dépistage ou de diagnostic plus performantes. Les ajustements effectués sur les variables socio-économiques disponibles (indice de défavorisation, CMUC-C) ont peut-être été insuffisants pour neutraliser le risque de confusion lié à des filières de soins différentes.

Le risque augmenté de cardiopathie et de craniosténose observé dans notre étude pour la prégabaline n'a pas été rapporté à ce jour. Les données actuellement disponibles concernant le risque de malformation après exposition *in utero* à la prégabaline sont cependant limitées (< 200 femmes suivies prospectivement). La plus vaste étude publiée à ce jour sur les conséquences de l'exposition *in utero* à la prégabaline rapporte un sur-risque statistiquement significatif de malformations du système nerveux chez les enfants exposés *in utero* à la prégabaline par rapport aux enfants non exposés (55). Dans notre étude, un seul cas de malformation du système nerveux (1 cas de spina bifida) a été rapporté. Au vu des faibles effectifs étudiés nos résultats sont à interpréter avec prudence et des études de plus grande taille sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Le risque augmenté de microcéphalie observé dans notre étude avec le clonazépam n'a pas non plus été rapporté à ce jour. Cependant, il existe peu de données prospectives chez les femmes exposées en monothérapie dans les principaux registres de grossesses des antiépileptiques (15–17,20). Notre résultat repose sur seulement 3 cas de microcéphalies parmi les grossesses exposées et nécessite donc d'être confirmé.

Pour les médicaments récents des troubles bipolaires, il existe peu de données à ce jour, les registres de grossesses contenant de faibles effectifs et des résultats discordants. Une large étude de cohorte à partir de la base médico-administrative américaine Medicaid a récemment mis en évidence une faible augmentation du risque de malformations (RR : 1,26 [1,02-1,56]) et une augmentation non significative de malformations cardiaques (RR : 1,26 [0,88-1,81]) avec la rispéridone (56). Dans notre étude l'association retrouvée avec les malformations cardiaques est plus élevée avec notamment un risque significativement plus élevé de communication inter-auriculaire (OR : 5,5 [2,4-12,3]). Par ailleurs, dans l'étude sur Medicaid, l'utilisation des autres antipsychotiques (dont la quétiapine) pendant la grossesse ne suggérait pas d'augmentation du risque de malformations congénitales. Les associations retrouvées devront faire l'objet de recherches complémentaires.

7.3. Forces de l'étude

L'étude a été conduite à partir des données du SNIIRAM, qui couvrent l'ensemble de la population française, et porte sur presque 2 millions de grossesses. Notre étude a ainsi permis d'étudier plus de 1 600 grossesses exposées à l'acide valproïque en monothérapie au cours des 2 premiers mois de grossesses (plus de 900 dans l'indication épilepsie et plus de 700 dans l'indication troubles bipolaires) à partir d'une même source de données et une méthodologie unique, notamment pour mesurer l'exposition médicamenteuse pendant la grossesse. La majorité des résultats actuellement disponibles sur le risque de malformations congénitales suite à une exposition aux antiépileptiques sont issus de registres de grossesses sous antiépileptiques ou de registres de malformations avec des potentiels biais de sélection des femmes exposées et des biais de mémoire sur la mesure de l'exposition.

Avant 2011, il n'était pas possible de faire le lien entre les informations de la mère et celles de son enfant. Grâce au chaînage des informations mère-enfant, une première étude a été effectuée à partir des données du SNIIRAM afin d'étudier les conséquences néonatales du diabète gestationnel (57). Notre étude est la première à utiliser les données du SNIIRAM pour faire le lien entre l'exposition médicamenteuse maternelle et le risque de MCM. Les résultats retrouvés, qui confirment, en France, les données disponibles dans la littérature, montrent ainsi la pertinence de ces données pour étudier les risques tératogènes médicamenteux.

Notre étude est également à notre connaissance la première à étudier l'impact d'une exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse dans l'indication troubles bipolaires sur le risque de MCM. L'exposition différentielle en fonction du contexte pathologique de prescription déjà rapportée dans l'étude d'exposition avec un arrêt plus fréquent au premier trimestre dans l'indication troubles bipolaires est confirmé avec les résultats de notre étude : l'association moins marquée retrouvée dans notre étude résulte probablement des interruptions précoces de traitement (1) et aussi d'un plus faible niveau d'observance des femmes enceintes traitées dans l'indication troubles bipolaires.

7.4. Limites de l'étude

En raison du codage de qualité insuffisante pour certaines malformations dans le PMSI, il n'a pas été possible de travailler sur une liste exhaustive des MCM du type de la liste EUROCAT. Cependant nous avons sélectionné les 26 MCM les plus fréquemment retrouvées dans la population générale et les plus souvent associées à une exposition *in utero* à l'acide valproïque et aux autres médicaments de l'épilepsie et des troubles bipolaires dans la littérature. Le travail d'estimation qui a été mis en œuvre afin de calculer un taux de prévalence global de MCM suggère que parmi l'ensemble des MCM de la liste EUROCAT, celles que nous avons étudiées comptaient pour 88% de l'ensemble des MCM touchant les enfants nés vivants exposés *in utero* à l'acide valproïque dans l'indication épilepsie et 73% de l'ensemble des MCM touchant les enfants nés vivants exposés *in utero* à l'acide valproïque dans l'indication troubles bipolaires. Un risque augmenté de MCM non étudiées dans le cadre de cette étude ne peut cependant pas être exclu.

Par ailleurs, en raison d'informations moins complètes colligées lors du séjour de naissance pour les interruptions médicales de grossesses ≥ 22 SA et l'absence d'information pour les interruptions médicales de grossesses précoces (< 22 SA) - de ce fait non incluses dans cette étude - dans le PMSI, les MCM graves conduisant à une interruption de grossesse précoce (notamment le spina bifida, l'agénésie rénale bilatérale, l'anencéphalie) ont certainement été sous-estimées dans notre étude.

Nous avons calculé qu'au total, en France sur l'ensemble de la période depuis la commercialisation de l'acide valproïque (1967 à 2016), 2 150 à 4 100 enfants nés vivants exposés à l'acide valproïque *in utero* auraient été atteints d'au moins une malformation congénitale majeure. Ce calcul s'est basé sur le risque de MCM associé à une exposition à l'acide valproïque en monothérapie au cours des 2 premiers mois de

grossesse. 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. Evidemment, elle ne prend pas en compte les troubles neurocomportementaux qui toucheraient jusqu'à 30 à 40% des enfants exposés d'après les données de la littérature, ni les malformations congénitales dites « mineures » (par exemple la dysmorphie faciale ou les troubles oculaires qui touchent souvent les enfants exposés à l'acide valproïque *in utero*) qui ne sont pas identifiables de façon fiable dans le SNIIRAM.

L'exposition à l'acide valproïque (et aux autres médicaments de l'épilepsie et du trouble bipolaire) a été mesurée à partir des délivrances en officine, comme cela est classiquement effectué dans les études pharmaco-épidémiologiques sur base de données administratives. Cette méthodologie de mesure pose la question de la prise effective du traitement notamment après la dernière délivrance. Le risque de considérer comme exposées des femmes ayant reçu une délivrance dans le mois précédent le début de la grossesse mais n'ayant pas pris le traitement ou arrêté le traitement à l'annonce d'une grossesse ne peut pas être écarté. L'analyse considérant comme exposées uniquement les femmes ayant eu au moins une délivrance postérieure à la date de début de la grossesse conduit à une augmentation de la force des associations retrouvées. L'association moins marquée retrouvée avec une exposition à l'acide valproïque dans les troubles bipolaires est très probablement la conséquence d'une erreur de mesure non différentielle de l'exposition avec les données du SNIIRAM en lien avec un faible niveau d'observance et/ou des interruptions de traitement précoce plus fréquente et/ou des posologies moyennes journalières plus faibles dans cette population.

Egalement, les données du SNIIRAM ne permettent pas de mesurer de façon très précise la dose utilisée, la posologie et le nombre de jours de traitement n'étant pas directement disponibles. Si les estimations nécessaires pour mesurer la dose cumulée et la dose moyenne journalière sont valides pour mesurer un effet dose, elles ne permettent pas d'étudier assez précisément les seuils à risque.

Les femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse avaient des niveaux de marqueurs de consommations de substances psycho-actives et notamment de consommation d'alcool plus élevés par rapport aux femmes non exposées, surtout dans l'indication troubles bipolaires. Cependant, après ajustement supplémentaire sur l'alcool les résultats n'étaient pas modifiés.

Enfin, notre étude retrouve une augmentation du risque de cardiopathies suite à une exposition *in utero* à la lamotrigine, à la prégabaline et à la rispéridone qui n'avait jamais été rapportée à ce jour. Un biais de détection différentiel ne peut cependant pas être complètement exclu. D'une part, les échocardiographies cardiaques sont très certainement plus fréquemment réalisées chez les femmes enceintes traitées par un médicament antiépileptique, notamment dans des filières de soins fréquentées par les femmes plus

favorisées. D'autre part, l'amélioration de l'imagerie pourrait être responsable d'une augmentation du diagnostic de cardiopathies bénignes, naturellement réversibles (notamment les communications inter-auriculaires), qui n'auraient pas pu être détectées auparavant. Là aussi les femmes plus favorisées, exposées à la lamotrigine ou à des antipsychotiques récents et fréquentant les filières de soins mieux équipées, pourraient avoir été davantage dépistées que les autres. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ces résultats.

8. Conclusions

Cette étude retrouve un profil de risque tératogène spécifique de l'acide valproïque conforme aux 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. De plus, elle met en évidence une situation contrastée selon le contexte pathologique maternel de prescription de l'acide valproïque qui résulte probablement d'un niveau d'exposition moindre parmi les femmes enceintes traitées par l'acide valproïque dans l'indication troubles bipolaires que dans l'indication épilepsie. Sur la base de ces résultats et d'un certain nombre d'hypothèses sur les évolutions temporelles du nombre de grossesses exposées et de naissances vivantes, le nombre total d'enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque atteints d'au moins une malformation congénitale majeure en France sur l'ensemble de la période depuis la commercialisation de l'acide valproïque (1967 à 2016) se situerait dans une fourchette entre 2 150 et 4 100.

Pour les autres médicaments de l'épilepsie et des troubles bipolaires, le risque de malformation congénitale majeure apparaît beaucoup moins marqué, avec des différences en fonction des substances. Les nouvelles associations observées dans cette étude concernant la lamotrigine, la prégabaline, le clonazepam, la rispéridone et la quétiapine doivent être interprétées avec prudence et devront faire l'objet de recherches complémentaires puisqu'elles n'ont pas été évoquées à ce jour dans les études publiées.

Enfin, cette étude, qui est l'une des premières à utiliser les données de chaînage mère-enfant dans le SNIIRAM, montre la pertinence de ces données pour étudier les risques tératogènes médicamenteux.

Références bibliographiques

1. 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 [Internet]. ANSM / CNAMTS; 2016 Aug. Available from: http://www.anism.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e51b5d476fa094bf5ea59f388321f6ba.pdf
2. Adab N, Chadwick DW. Management of women with epilepsy during pregnancy. *Obstet Gynaecol.* 2006 Jan 1;8(1):20–5.
3. Elefant E, Assari F, Cournot M, Vauzelle Gardier C. Antiépileptiques et grossesses. Paris Cedex 12: Centre de référence sur les agents tératogènes; 2007.
4. Landré E, Chassoux F. Les enjeux de la chirurgie de l'épilepsie chez la femme en âge de procréer. *Epilepsies.* 2009 Oct 1;21(4):357–8.
5. Harden C, Hopp J, Ting T. Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): Obstetrical complications and change in seizure frequency. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Epilepsia.* 2009;50:1229–36.
6. Meadow SR. Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Lancet Lond Engl.* 1968 Dec 14;2(7581):1296.
7. Semah F, Isnard V, Lamy C. Epilepsie et grossesse. Quels risques ? Quel traitement ? *Neurologies.* 2003 Mar;123–9.
8. Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 1999 Feb;33(2-3):145–58.
9. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med.* 2001 Apr 12;344(15):1132–8.
10. Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet Lond Engl.* 1982 Oct 23;2(8304):937.
11. Mastroiacovo P, Bertollini R, Morandini S, Segni G. Maternal epilepsy, valproate exposure, and birth defects. *Lancet Lond Engl.* 1983 Dec 24;2(8365-66):1499.
12. DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJ. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet.* 1984 Nov;19(3):473–81.
13. Samrén EB, van Duijn CM, Christiaens GC, Hofman A, Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol.* 1999 Nov;46(5):739–46.
14. Lindhout D, Omtzigt JG. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: implications for the management of epilepsy in women of childbearing age. *Epilepsia.* 1994;35 Suppl 4:S19–28.
15. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al., EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 2011 Jul;10(7):609–17.

16. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, et al., North American AED Pregnancy Registry, North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012 May 22;78(21):1692–9.
17. Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Sep;85(9):1029–34.
18. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Feb;77(2):193–8.
19. Vajda FJE, Hitchcock A, Graham J, Solinas C, O'Brien TJ, Lander CM, et al. Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol*. 2006 Jun;13(6):645–54.
20. Vajda FJE, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Eadie MJ. The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs - an update. *Acta Neurol Scand*. 2014 Oct;130(4):234–8.
21. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol*. 2014 Mar;261(3):579–88.
22. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic Acid Monotherapy in Pregnancy and Major Congenital Malformations. *N Engl J Med*. 2010 Jun 10;362(23):2185–93.
23. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 07;11:CD010224.
24. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res*. 2008 Sep;81(1):1–13.
25. Médicaments contenant du valproate et dérivés- Guide à destination des médecins prescripteurs [Internet]. ANSM; 2015 May. Available from: http://ansm.sante.fr/content/download/77297/980487/version/1/file/Valproate_Guide-Medecins-Prescripteurs_26-05-2015.pdf
26. Meador KJ. Comment: valproate dose effects differ across congenital malformations. *Neurology*. 2013 Sep 10;81(11):1002.
27. Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham JE, Lander CM, Eadie MJ. Dose dependence of fetal malformations associated with valproate. *Neurology*. 2013 Sep 10;81(11):999–1003.
28. Mawhinney E, Campbell J, Craig J, Russell A, Smithson W, Parsons L, et al. Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important? *Seizure*. 2012 Apr;21(3):215–8.
29. Vajda FJE, Eadie MJ. Maternal valproate dosage and foetal malformations. *Acta Neurol Scand*. 2005 Sep;112(3):137–43.
30. Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, Graham J, Cook M, Lander C, et al. Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2004 Nov;11(8):854–8.

31. Mawer G, Clayton-Smith J, Coyle H, Kini U. Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate. *Seizure*. 2002 Dec;11(8):512–8.
32. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes CRAT. Etat des connaissances sur l'acide valproïque [Internet]. [cited 2016 Mar 10]. Available from: http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=52
33. Vajda FJE, Hitchcock AA, Graham J, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. The teratogenic risk of antiepileptic drug polytherapy. *Epilepsia*. 2010 May;51(5):805–10.
34. Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol*. 2016 Feb;15(2):210–8.
35. Campbell E, Devenney E, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, et al. Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsia*. 2013 Jan;54(1):165–71.
36. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes CRAT. Pas d'intérêt de l'acide folique chez les femmes enceintes traitées par anticonvulsivants (épileptiques ou non). [Internet]. [cited 2016 Sep 16]. Available from: http://lecrat.fr/articlePrint.php?id_article=884
37. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Sep;50(9):2130–9.
38. Meijer WM, de Walle HEK, Kerstjens-Frederikse WS, de Jong-van den Berg LTW. Folic acid sensitive birth defects in association with intrauterine exposure to folic acid antagonists. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2005 Aug;20(2):203–7.
39. Kjaer D, Horvath-Puhó E, Christensen J, Vestergaard M, Czeizel AE, Sørensen HT, et al. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2008 Jan;115(1):98–103.
40. Morrow JI, Hunt SJ, Russell AJ, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, et al. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 May;80(5):506–11.
41. Mawer G, Briggs M, Baker GA, Bromley R, Coyle H, Eatock J, et al., Liverpool & Manchester Neurodevelopment Group. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure*. 2010 Mar;19(2):112–9.
42. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LTW. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Aug;19(8):803–7.
43. Martin B, Ginefri L, St André M. MedActuel DPC Le traitement du trouble bipolaire durant la grossesse [Internet]. *Actualité Médicale*; 2012 [cited 2016 Jan 26]. Available from: http://www.professionsante.ca/files/2012/08/LACM15_025-026_posol.pdf
44. Bodén R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Andersen M, Kieler H. Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study. *BMJ*. 2012 Nov 8;345:e7085.
45. Källén B, Tandberg A. Lithium and pregnancy. A cohort study on manic-depressive women. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Aug;68(2):134–9.

46. Patorno E, Huybrechts KF, Bateman BT, Cohen JM, Desai RJ, Mogun H, et al. Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations. *N Engl J Med*. 2017 08;376(23):2245–54.
47. Reis M, Källén B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Jun;28(3):279–88.
48. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, Ceolin L, Kaur P, Sahn D, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet Lond Engl*. 1992 Feb 29;339(8792):530–3.
49. 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.
50. InVS. Malformations congénitales et anomalies chromosomiques [Internet]. 2016 [cited 2016 Jan 4]. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques/Dispositifs-de-surveillance>
51. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, Isojärvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology*. 2005 Jun 14;64(11):1874–8.
52. Mawhinney E, Craig J, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, et al. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology*. 2013 Jan 22;80(4):400–5.
53. Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Sep;85(9):1029–34.
54. Cunnington MC, Weil JG, Messenheimer JA, Ferber S, Yerby M, Tennis P. Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Neurology*. 2011 May 24;76(21):1817–23.
55. Winterfeld U, Merlob P, Baud D, Rousson V, Panchaud A, Rothuizen LE, et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology*. 2016 Jun 14;86(24):2251–7.
56. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Patorno E, Desai RJ, Mogun H, Dejene SZ, et al. Antipsychotic Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations. *JAMA Psychiatry*. 2016 Sep 1;73(9):938–46.
57. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F, Hartemann A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*. 2017 Apr;60(4):636–44.

Annexes

Annexe 1 : Identification et datation des grossesses

1 Interruptions de grossesse hospitalisées (PMSI MCO)

1.1 Sélection

En l'absence de DP/DR/DAS en Z37 ou Z3900 et de DP en O80, O81, O82, O83, O84 (diagnostics marqueur d'un accouchement au sens du PMSI), les interruptions de grossesse hospitalisées sont sélectionnées à partir :

- IVG : DP en O04, O05, O06 ou O07 et acte CCAM d'interruption de grossesse de la liste JNJD001, JNJD002, JNJP001 **et** DAS en Z640
 - o JNJD001 : 2ème trimestre de la grossesse avant la 22^{ème} SA
 - o JNJD002 : instrumentale (1er trimestre de la grossesse)
 - o JNJP001 : médicamenteuse (1er trimestre de la grossesse)
- IMG avant 22 SA : DP en O04, O05, O06 ou O07 et acte CCAM d'interruption de grossesse de la liste JNJD001, JNJD002, JNJP001 **sans** DAS en Z640
 - o JNJD001 : 2ème trimestre de la grossesse avant la 22^{ème} SA
 - o JNJD002 : instrumentale (1er trimestre de la grossesse)
 - o JNJP001 : médicamenteuse (1er trimestre de la grossesse)
- Interruption de grossesse (IVG ou IMG) sans indication de l'acte : DP en O04, O05, O06 ou O07 **sans** acte CCAM d'interruption de grossesse de la liste JNJD001, JNJD002, JNJP001
- GEU : DP en O00 ou acte CCAM lié à une grossesse extra-utérine de la liste JJFA001, JJFC001, JJJAA002, JJJC002, JJJLJ001, JJPA001, JJPC001, JQGA001
- FCS : DP en O03
- Autres produits anormaux de la conception : DP en O02
- Môle hydatiforme : DP en O01

Remarque : Le dénombrement des IMG par « absence de code » Z640 peut poser problème en cas d'oubli du codage Z640, et des IVG peuvent donc être considérées à tort comme des IMG de moins de 22 SA. Mais les IMG peuvent aussi être sous-estimées dans la mesure où certaines femmes relevant de l'IMG pratiquent en fait des IVG à cause de la lourdeur des démarches de l'IMG.

1.2 Datation

Par ordre de priorité :

- Date de l'acte lié à une interruption de grossesse ou une grossesse extra-utérine quand le délai depuis la date d'entrée est connu
- Date d'entrée du séjour (absence d'actes ou délai inconnu)
- Le 15 du mois de sortie (avant 2009)

Remarque :

- Dans le cas d'issues multiples le même jour pour une même mère, sélection de l'issue par ordre de priorité défini en 1.1, puis de l'issue ayant l'âge gestationnel ou le délai depuis les dernières règles le plus grand
- Dans le cas d'issues multiples en moins de 6 semaines pour une même mère, sélection de la dernière issue

2 IVG médicamenteuses ambulatoires

2.1 Sélection

Les IVG médicamenteuses ambulatoires sont sélectionnées à partir des forfaits pour IVG médicamenteuse en ambulatoire (soins de ville et actes externes) : natures de prestation 2415, 2416, 2420, 2422 et 3329

2.2 Datation

- Forfait IVG en ville : date d'exécution du soin
- Forfait IVG en acte externe : date d'entrée du séjour (ou le 15 du mois de sortie avant 2009)

Remarque :

- Dans le cas d'IVG médicamenteuses en ambulatoire multiples en moins de 6 semaines pour une même femme, sélection de la dernière issue
- Les individus ayant réalisé plus de 100 IVG entre 2006 et 2014 sont considérés comme fictifs
- On ne conserve que les d'IVG médicamenteuses ambulatoires qui ont eu lieu à plus de 6 semaines d'une interruption de grossesse hospitalisée.

3 Accouchements

3.1 Sélection

Les accouchements sont sélectionnés à partir :

- DP/DR/DAS en Z37 ou Z3900
- ou DP en O80, O81, O82, O83, O84
- ou actes CCAM d'accouchement

Parmi les accouchements, on distingue :

- Les IMG à partir de 22 SA:
 - o à partir de 2011 : DAS en Z3711, Z3731, Z3741, Z3761, Z3771
 - o avant 2011 : DAS en Z371, Z373, Z374, Z376, Z377 et DP en O35
 - o ou un acte d'interruption de grossesse de la liste (JNJD001, JNJD002, JNJP001)
 - o ou DP en O04
- Mort-nés hors IMG :
 - o à partir de 2011 : DAS en Z3710, Z3730, Z3740, Z3760, Z3770
 - o avant 2011 : DAS en Z371, Z373, Z374, Z376, Z377 sans DP en O35
 - o sans acte d'interruption de grossesse de la liste (JNJD001, JNJD002, JNJP001) ou DP en O04
- Enfants nés vivants : autres cas

Remarque : Les extensions de la catégorie Z37 avec un '1' en 5^{ème} caractère permettant de distinguer les séjours d'accouchement avec au moins un enfant mort-né produit d'IMG ne sont disponibles qu'à partir de 2011. Avant 2011, seules les IMG de cause fœtale (DP en O35) peuvent être distinguées. Les IMG de cause maternelle sont difficilement identifiables étant donné l'étendue de la liste des codes CIM-10 qui peuvent être utilisés en DP.

3.2 Datation

Par ordre de priorité :

- Date de l'acte lié à une interruption de grossesse (pour les mort-nés) ou à un accouchement quand le délai depuis la date d'entrée est connu
- Date d'entrée du séjour (absence d'actes ou délai inconnu)
- Le 15 du mois de sortie (avant 2009)

Remarque :

- Dans le cas d'issues multiples le même jour pour une même mère, sélection de l'issue avec chaînage de l'enfant, puis selon l'ordre de priorité défini en 3.1, puis de l'issue ayant l'âge gestationnel ou le délai depuis les dernières règles le plus grand
- Dans le cas d'issues multiples en moins de 28 semaines pour une même mère, sélection de la dernière issue

4 Issues retenues

Ce niveau de détail des issues ainsi obtenu sera utilisé uniquement pour l'imputation des termes manquants par les âges gestationnels observés en 2014 (cf. paragraphe 5 « 5 Début de grossesses »).

Les fréquences d'exposition seront détaillées selon les issues suivantes : accouchements (enfant né vivant ou mort-né), interruption de grossesse (IMG ou IVG), GEU, FCS, ou autres (môle hydatiforme, œuf clair, rétention d'un fœtus mort in-utero...). Les IVG et IMG ne seront pas distinguées à cause des ambiguïtés de codage (« oublié » de coder Z640) et d'un possible recours à l'IVG par des femmes dont la prise en charge devrait être une IMG (démarches pour pratiquer l'IVG plus simples que pour l'IMG).

5 Début de grossesses

Pour les accouchements :

- Si l'âge gestationnel est connu et compris entre 22 SA et 42 SA : date de début de grossesse = date de fin de grossesse - (âge gestationnel*7+3-14)¹
- Sinon, si le délai depuis les dernières règles est connu et compris entre 154 et 300 jours : date de début de grossesse = date de fin de grossesse - (délai depuis les dernières règles -14)
- Sinon, date de début de grossesse = date de fin de grossesse - (âge gestationnel médian*7+3-14)

Pour les grossesses interrompues :

- Si l'âge gestationnel est connu et compris entre 1 SA et 42 SA : date de début de grossesse = date de fin de grossesse - (âge gestationnel*7+3-14)²
- Sinon, si le délai depuis les dernières règles est connu et compris entre 1 et 300 jours : date de début de grossesse = date de fin de grossesse - (délai depuis les dernières règles -14)
- Sinon, date de début de grossesse = date de fin de grossesse - (âge gestationnel médian*7+3-14)

Dans les cas où ni l'âge gestationnel, ni le délai depuis les dernières règles n'est connu, l'estimation de la date de début de grossesse à partir de l'âge gestationnel médian sera encadrée par une estimation utilisant les 5^{ème} et 95^{ème} percentiles de l'âge gestationnel. L'âge gestationnel médian et les 5^{ème} et 95^{ème} percentiles seront calculés sur l'année 2014 selon l'issue de la grossesse à partir du PMSI ou des bulletins d'IVG 2012 (source INED) pour les IVG ambulatoires (cf. tableau x).

Remarque :

¹ Ajout de 3 jours à l'âge gestationnel qui n'est connu qu'en semaines (révolues)

² Ajout de 3 jours à l'âge gestationnel qui n'est connu qu'en semaines (révolues)

- Si pour une même mère on retrouve plusieurs dates de début de grossesse interrompues séparées de moins de 6 semaines, on ne garde que l'issue la plus tardive
- Si une date d'interruption de grossesse est comprise dans une période de grossesse identifiée dans le DataMart des accouchements, ou dans les 10 semaines suivant un accouchement, cette interruption de grossesse est exclue
- Pour les accouchements uniquement : récupération de la date exacte de début de grossesse dans DCIR en cas d'IJ si elle est distante de moins de 15 jours de la date calculée dans le PMSI.

Tableau x. Age gestationnel en 2014 (SA)

	Médiane	5 ^{ème} percentile	95 ^{ème} percentile
Accouchement (enfant né vivant)	39	36	41
Mort-nés hors IMG	30	22	40
IMG avant 22 semaines			
IMG médicamenteuse	14	6	20
IMG instrumentale 1 ^{er} trimestre	10	6	15
IMG instrumentale 2 ^{ème} trimestre	17	13	21
IMG à partir de 22 SA	26	22	36
IVG à l'hôpital			
IVG médicamenteuse	7	5	9
IVG instrumentale 1 ^{er} trimestre	9	7	13
IVG instrumentale 2 ^{ème} trimestre	13	7	18
Autre IVG/IMG à l'hôpital	9	5	18
IVG ambulatoire*	6	5	7
Grossesse extra-utérine	6	3	10
Môle hydatiforme	9	5	15
Fausse couche spontanée	9	5	18
Autres produits anormaux de la conception	9	6	17

* Source : Bulletins d'IVG 2012 - INED

Diagnostics d'hospitalisation, actes CCAM et forfaits utilisés pour l'identification des grossesses

Accouchement et IMG >= 22 SA

Diagnostics d'hospitalisation

O35	Soins maternels pour anomalie et lésion fœtales, connues ou présumées
O80	Accouchement unique et spontané
O81	Accouchement unique par forceps et ventouse
O82	Accouchement unique par césarienne
O83	Autres accouchements uniques avec assistance
O84	Accouchements multiples
Z3900	Soins et examens immédiatement après un accouchement hors d'un établissement de santé
Z37	Résultat de l'accouchement
Z371	Naissance unique, enfant mort-né
Z3710	Naissance unique, enfant mort-né, hors IMG
Z3711	Naissance unique, enfant mort-né, à la suite d'une IMG
Z373	Naissance gémellaire, l'un des jumeaux né vivant, l'autre mort-né
Z3730	Naissance gémellaire, l'un des jumeaux né vivant, l'autre mort-né, hors IMG
Z3731	Naissance gémellaire, l'un des jumeaux né vivant, l'autre mort-né, à la suite d'une IMG
Z374	Naissance gémellaire, jumeaux mort-nés
Z3740	Naissance gémellaire, jumeaux mort-nés, hors IMG
Z3741	Naissance gémellaire, jumeaux mort-nés, à la suite d'une IMG
Z376	Autres naissances multiples, certains enfants nés vivants
Z3760	Autres naissances multiples, certains enfants nés vivants, hors IMG
Z3761	Autres naissances multiples, certains enfants nés vivants, à la suite d'une IMG
Z377	Autres naissances multiples, tous mort-nés
Z3770	Autres naissances multiples, tous mort-nés, hors IMG
Z3771	Autres naissances multiples, tous mort-nés, à la suite d'une IMG

Actes CCAM

JQGD010	Accouchement céphalique unique par voie naturelle, chez une primipare
JQGD012	Accouchement céphalique unique par voie naturelle, chez une multipare
JQGD004	Accouchement unique par le siège par voie naturelle, chez une primipare
JQGD001	Accouchement unique par le siège par voie naturelle, chez une multipare
JQGD003	Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec petite extraction, chez une primipare
JQGD008	Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec petite extraction, chez une multipare
JQGD013	Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec grande extraction, chez une primipare
JQGD005	Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec grande extraction, chez une multipare
JQGD002	Accouchement multiple par voie naturelle, chez une primipare
JQGD007	Accouchement multiple par voie naturelle, chez une multipare
JQGA002	Accouchement par césarienne programmée, par laparotomie
JQGA004	Accouchement par césarienne en urgence en dehors du travail, par laparotomie
JQGA003	Accouchement par césarienne au cours du travail, par laparotomie
JQGA005	Accouchement par césarienne, par abord vaginal

Interruptions de grossesse

Diagnostiques d'hospitalisation

O00	Grossesse extra-utérine
O01	Môle hydatiforme
O02	Autres produits anormaux de la conception
O03	Avortement spontané
O04	Avortement médical
O05	Autres formes d'avortement (clandestin)
O06	Avortement, sans précision
O07	Echec d'une tentative d'avortement
Z640	Difficultés liées à une grossesse non désirée

Actes CCAM

JNJD002	Evacuation d'un utérus gravide par aspiration et/ou curetage, au 1er trimestre de la grossesse
JNJP001	Evacuation d'un utérus gravide par moyen médicamenteux, au 1er trimestre de la grossesse
JNJD001	Evacuation d'un uterus gravide, au 2 ^{ème} trimestre de la grossesse avant la 22 ^{ème} semaine d'aménorrhée
JJFA001	Salpingectomie partielle ou totale pour grossesse extra-utérine, par laparotomie
JJFC001	Salpingectomie partielle ou totale pour grossesse extra-utérine, par coelioscopie
JJJA002	Expression tubaire pour évacuation tubo abdominale de grossesse extra-utérine, par laparotomie
JJJC002	Expression tubaire pour évacuation tubo abdominale de grossesse extra-utérine, par coelioscopie
JJLJ001	Injection intra ovulaire d'agent pharmacologique pour grossesse extra-utérine, par voie transvaginale avec guidage échographique
JJPA001	Salpingotomie avec aspiration de grossesse extra-utérine, par laparotomie
JJPC001	Salpingotomie avec aspiration de grossesse extra-utérine, par coelioscopie
JQGA001	Extraction de grossesse extra-utérine abdominale au-delà de 13 semaines d'aménorrhée, par laparotomie

Forfaits DCIR

2415	MEDICAMENTS: MIFEYGINE
2416	MEDICAMENTS: PROSTAGLANDINES
2420	FORFAIT INTERVENTION DUREE < OU = 12 H PRIVE MEDIC
2422	FORFAIT POUR IVG MEDICAMENTEUSE
3329	FORFAIT MEDICAMENT IVG VILLE

Annexe 2 : Liste des médicaments de l'épilepsie et des troubles bipolaires étudiés

Classe ATC	Code ATC	Complément (codes CIP)	Remarque
ACIDE VALPROIQUE (épilepsie)	N03AG01	- 3400934876233, 3400934876691, 3400935444271	exclusion des médicaments indiqués en cas de crise
ACIDE VALPROIQUE (troubles bipolaires)	N03AG02	+ 3400934876233, 3400934876691, 3400935444271	valpromide + divalproate de sodium
ARIPIPIRAZOLE	N05AX12	- 3400927721847, 3400927721908, 3400930018972	exclusion des médicaments indiqués en cas de crise
BARBITURIQUES	N03AA		
CARBAMAZEPINE	N03AF01		
CLONAZEPAM	N03AE01	- 3400931539513, 3400934428272	exclusion des médicaments indiqués en cas de crise
ESLICARBAZEPINE	N03AF04		
ETHOSUXIMIDE	N03AD01		
GABAPENTINE	N03AX12		
LACOSAMIDE	N03AX18		
LAMOTRIGINE	N03AX09		
LEVETIRACETAM	N03AX14		
LITHIUM	N06A3		
MIDAZOLAM	N05CD08		
OLANZAPINE	N05AH03		
OXCARBAZEPINE	N03AF02		
PERAMPANEL	N03AX22		
PHENOBARBITAL	N03AA02	- 3400932862092	exclusion des médicaments indiqués en cas de crise
PHENYTOINE	N03AB02		
PREGABALINE	N03AX16		
PRIMIDONE	N03AA03		
PROGABIDE	N03AG05		
QUETIAPINE	N05AH04		
RETIGABINE	N03AX21		
RISPERIDONE	N05AX08	- 3400936249134, 3400936249363, 3400936249424	exclusion des médicaments indiqués en cas de crise
RUFINAMIDE	N03AF03		
STIRIPENTOL	N03AX17		
TIAGABINE	N03AG06		
TOPIRAMATE	N03AX11		
VIGABATRIN	N03AG04		
ZONISAMIDE	N03AX15		

Annexe 3: Liste des malformations congénitales majeures d'intérêts et leurs algorithmes d'identification

Les malformations seront étudiées chez les enfants nés-vivants, les mort-nés et les IMG>=22SA. Pour les naissances vivantes, le diagnostic de malformation sera recherché à 1 an (sauf mention contraire) ou jusqu'au décès. Pour les malformations confirmées par un acte, un diagnostic suivi d'un décès dans la période de recherche des actes sera comptabilisé comme une malformation.

Type de malformation congénitale majeure	Algorithmes (Codes CIM 10)	Actes médicaux (code CCAM)
Anomalies système nerveux		
Anencéphalie	Q00.0 et 00.1	
Spina bifida	Q 05.0-Q 05.9	
Microcéphalie (sans craniosténose)	Q 02 (exclusion Q75.0) + au moins 1 IRM dans les 2 ans	ACQJ002 : Remnographie [IRM] du crâne et de son contenu, avec injection intraveineuse de produit de contraste ACQN001 : Remnographie [IRM] du crâne et de son contenu, sans injection intraveineuse de produit de contraste AAQN004 : Remnographie [IRM] fonctionnelle du cerveau pour étude des fonctions motrices AAQN900 : Remnographie [IRM] fonctionnelle du cerveau pour étude des fonctions visuelles AAQN901 : Remnographie [IRM] fonctionnelle du cerveau pour étude des fonctions phasiques ACQJ001 : Remnographie [IRM] du crâne et de son contenu avec étude de la viabilité du parenchyme cérébral par imagerie de diffusion et de perfusion, avec remnographie des vaisseaux [angio-IRM] cervicocéphaliques ACQN004 : Remnographie [IRM] du crâne et de son contenu, avec étude de la viabilité du parenchyme cérébral par imagerie de diffusion et de perfusion
Cardiopathies		
Communication inter-ventriculaire	Q 21.0 + au moins 1 échographies cardiaques	DZQJ001 : Échographie-doppler du coeur et des vaisseaux intrathoraciques, par voie oesophagienne [Échocardiographie-doppler transoesophagienne] DZQJ006 : Échographie-doppler du coeur et des vaisseaux intrathoraciques par voie oesophagienne, au lit du malade DZQJ008 : Échographie-doppler transthoracique et échographie-doppler par voie oesophagienne du coeur et des vaisseaux intrathoraciques DZQJ009 : Échographie-doppler transthoracique du coeur et des vaisseaux intrathoraciques, avec injection intraveineuse de produit de contraste ultrasonore ne franchissant pas le poumon DZQJ010 : Échographie-doppler transthoracique et échographie-doppler par voie oesophagienne du coeur et des vaisseaux intrathoraciques, avec injection intraveineuse de produit de contraste ultrasonore ne franchissant pas le poumon DZQJ011 : Échographie-doppler du coeur et des vaisseaux intrathoraciques par voie oesophagienne, avec injection intraveineuse de produit de contraste ultrasonore ne franchissant pas le poumon DZQM005 : Échographie-doppler transthoracique du coeur et des vaisseaux intrathoraciques, au lit du malade DZQM006 : Échographie-doppler transthoracique du coeur et des vaisseaux intrathoraciques
Communication inter-auriculaire	Q 21.1 + au moins 1 échographie cardiaque	

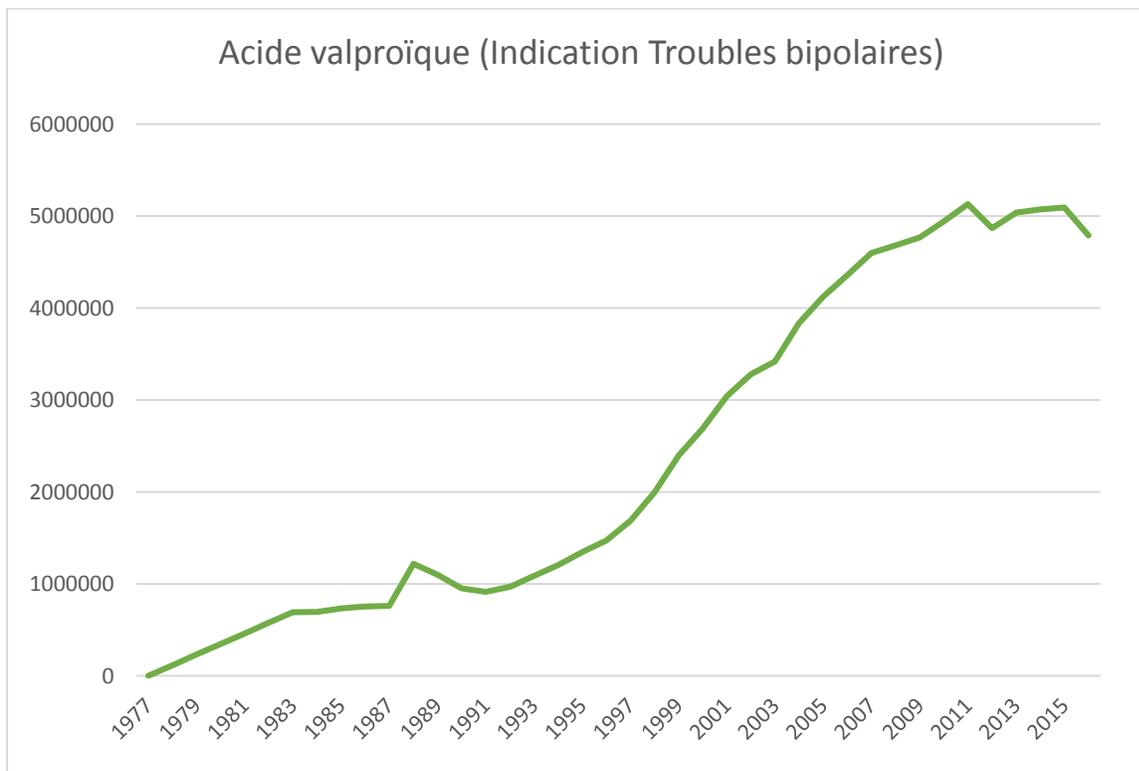
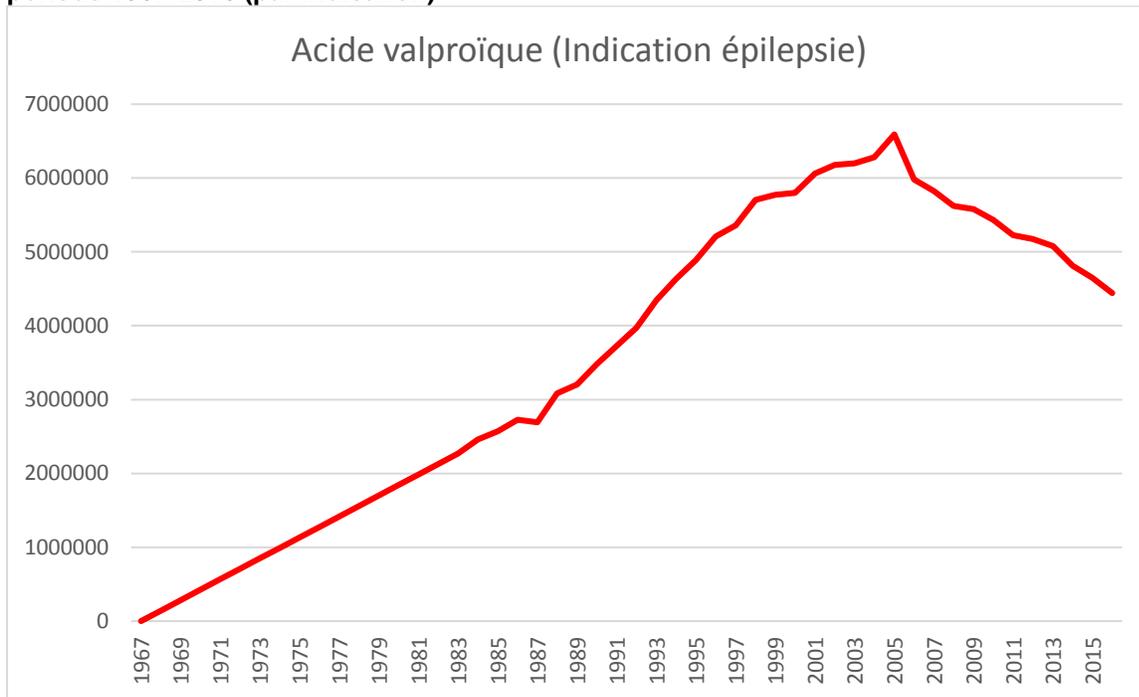
<p>Tétralogie de Fallot</p>	<p>Q21.3 ou acte CCAM ou association de 4 codes: CIA (Q21.1) + CIV (Q21.0) + Communication ventriculo-auriculaire discordante (Q20.3) + Sténose artère pulmonaire (Q22.1)</p>	<p>DZMA011 : Réparation de la tétralogie de Fallot avec section de l'anneau pulmonaire, par thoracotomie avec CEC DZMA005 : Réparation de la tétralogie de Fallot sans section de l'anneau pulmonaire, par thoracotomie avec CEC</p>
<p>Atrésie de l'artère pulmonaire</p>	<p>Q22.0 et Acte CCAM</p>	<p>DFCA003 : Anastomose artérielle systémicopulmonaire avec prothèse, par thoracotomie sans CEC DBAF002 : Dilatation intraluminale de l'orifice pulmonaire sans perforation de la valve atrésique, par voie veineuse transcutanée DFCA007 : Anastomose cavopulmonaire bidirectionnelle, par thoracotomie avec CEC DAAF001 : Dilatation intraluminale de la voie d'éjection du ventricule droit et du tronc de l'artère pulmonaire, par voie veineuse transcutanée DFAA004 : Angioplastie d'élargissement d'une sténose congénitale de la bifurcation de l'artère pulmonaire, par thoracotomie avec CEC DAAA002 : Plastie d'agrandissement de l'infundibulum pulmonaire avec section de l'anneau pulmonaire, par thoracotomie avec CEC DFAA002 : Angioplastie d'élargissement d'une sténose congénitale d'une branche de l'artère pulmonaire, par thoracotomie avec CEC DFAA003 : Angioplastie d'élargissement d'une sténose congénitale du tronc de l'artère pulmonaire, par thoracotomie avec CEC DFAF003 : Dilatation intraluminale d'une branche de l'artère pulmonaire avec pose d'endoprothèse, par voie veineuse transcutanée DAPA001 : Interruption du conduit artériel, par thoracotomie sans CEC DFMA012 : Réparation d'une atrésie de l'artère pulmonaire avec fermeture d'une communication interventriculaire sans prothèse [tube valvé ou non], par thoracotomie avec CEC DFAF002 : Dilatation intraluminale d'une branche de l'artère pulmonaire sans pose d'endoprothèse, par voie veineuse transcutanée DFMA011 : Réparation d'une atrésie de l'artère pulmonaire avec fermeture d'une communication interventriculaire avec prothèse [tube valvé ou non], par thoracotomie avec CEC DFAA005 : Angioplastie d'élargissement d'une sténose congénitale d'une branche de l'artère pulmonaire, par thoracotomie sans CEC DFCA010 : Anastomose entre le tronc pulmonaire et l'aorte avec anastomose systémicopulmonaire, par thoracotomie avec CEC DZSA001 : Suppression d'une anastomose palliative pour cardiopathie congénitale, avec angioplastie d'agrandissement d'une branche de l'artère pulmonaire, par thoracotomie avec CEC DFAF004 : Dilatation intraluminale de plusieurs branches de l'artère pulmonaire sans pose d'endoprothèse, par voie veineuse transcutanée DFCA006 : Anastomose entre le tronc de l'artère pulmonaire et l'aorte thoracique ascendante, par thoracotomie avec CEC DFCA008 : Anastomose cavopulmonaire fonctionnellement terminoterminal, par thoracotomie avec CEC DFAF001 : Dilatation intraluminale de plusieurs branches de l'artère pulmonaire avec pose d'endoprothèse, par voie veineuse transcutanée DFCA009 : Anastomose artérielle systémicopulmonaire sans prothèse, par thoracotomie sans CEC DFCA005 : Anastomose cavopulmonaire bidirectionnelle, par thoracotomie sans CEC DFEA001 : Réimplantation d'une artère pulmonaire pour anomalie d'origine, par thoracotomie DFMA003 : Unifocalisation artérielle pulmonaire, par thoracotomie sans CEC DFMA006 : Unifocalisation artérielle pulmonaire, par thoracotomie avec CEC</p>
<p>Hypoplasie du Ventricule Gauche</p>	<p>Q23.4</p>	

Hypoplasie du cœur droit	Q 22.6	
Maladie d'Ebstein	Q 22.5	
Transposition et malposition des gros vaisseaux	Q 20.3	
Coarctation de l'aorte	Q 25.1 + au moins deux échographies cardiaques	
Anomalies oro-faciales		
Fentes labiales et labio-palatines	Q 36.0 36.1 36.9 37.0-37.5 37.8 37.9	
Fentes palatines	Q 35.1 35.3 35.5 35.7 35.9	
Hernie diaphragmatique	Q79.0	
Anomalies du système digestif		
Atrésie de l'œsophage	Q 39.0 39.1	
Atrésie anorectale	Q 42.0- 42.3	
Anomalies rénales		
Agénésie rénale bilatérale	Q 60.1	

Maladies kystiques du rein	Q 61 sauf Q 61.1, Q 61.2 et Q 61.3 + au moins 1 échographie abdominale/rénale	ZCQM006 : Échographie transcutanée de l'étage supérieur de l'abdomen ZCQM004 : Échographie transcutanée de l'étage supérieur de l'abdomen avec échographie-doppler des vaisseaux digestifs ZCQM008 : Échographie transcutanée de l'abdomen ZCQM001 : Échographie transcutanée de l'abdomen, avec échographie-doppler des vaisseaux digestifs JAQM003 : Échographie transcutanée unilatérale ou bilatérale du rein et de la région lombale JAQM004 : Échographie transcutanée unilatérale ou bilatérale du rein et de la région lombale, avec échographie transcutanée de la vessie JAQJ001 : Échographie transcutanée unilatérale ou bilatérale du rein et de la région lombale, avec échographie transcutanée de la vessie et échographie de la prostate et des vésicules séminales par voie rectale JAQM001 : Échographie transcutanée unilatérale ou bilatérale du rein et de la région lombale, avec échographie transcutanée du petit bassin [pelvis] féminin
Anomalies des organes génitaux externes		
Hypospadias	Sexe masculin + Q 54.0-54.4 54.8 54.9 + acte CCAM au cours des 2 premières années	JEMA006 : Uréthroplastie pour hypospadias périnéoscrotal avec redressement du pénis JEMA014 : Uréthroplastie pour hypospadias balanique ou pénien antérieur, avec reconstruction du prépuce JEMA019 : Uréthroplastie pour hypospadias pénien postérieur ou moyen avec redressement du pénis JEMA020 : Uréthroplastie pour hypospadias pénien postérieur ou moyen sans redressement du pénis JEMA021 : Uréthroplastie pour hypospadias balanique ou pénien antérieur, sans reconstruction du prépuce JEMA011 : Méatoplastie de l'urètre par abord direct, chez le garçon
Épispadias	Q 64.0 ou acte CCAM au cours des 2 premières années	JHAA001 : Allongement du pénis avec uréthroplastie, pour épispadias JHAA002 : Allongement du pénis sans uréthroplastie, pour épispadias
Anomalies de la paroi abdominale		
Laparoschisis	Q 79.3	
Omphalocèle	Q 79.2	
Anomalies membres		
Pied-bot sans spina bifida	Q 660 + actes CCAM	NHRP003 : Manipulation de pied bot varus équin ou de pied convexe, avec confection d'un appareil rigide externe de réduction progressive NJAB001 : Allongement du tendon calcanéen [d'Achille], par voie transcutanée PCPB002 : Ténotomie, par voie transcutanée

Anomalies du rayon radial	<p>Q 69.1 (pouce(s) surnuméraire(s))</p> <p>Q714 (main botte et anomalies réductionnelles du radius)</p>	
Autres		
Craniosténose	<p>Q75.0 + actes CCAM</p>	<p>LAF900 : Craniectomie décompressive</p> <p>LAMA006 : Remodelage du pôle postérieur du crâne, par abord direct</p> <p>LANC001 : Meulage extracrânien de la voûte du crâne, par vidéochirurgie</p> <p>LAPA005 : Taille et transposition de volet crânien n'intéressant pas les orbites, sans remodelage du pôle postérieur du</p> <p>LAPA006 : Taille et transposition de volet crânien intéressant les orbites</p> <p>LAPA008 : Taille de volet crânien sans transposition</p> <p>LAPA016 : Taille et transposition de volet crânien n'intéressant pas les orbites, avec remodelage du pôle postérieur du crâne</p> <p>LAEA002 : Avancement frontoorbitaire symétrique ou asymétrique sans remodelage frontal, par craniotomie</p> <p>LAEA004 : Avancement combiné du front et de la face [Monobloc frontofacial], sans pose de distracteur</p> <p>LAEA006 : Avancement frontoorbitaire symétrique ou asymétrique avec remodelage frontal, par craniotomie</p> <p>LAEA009 : Avancement combiné du front et de la face [Monobloc frontofacial], avec pose de distracteur</p> <p>LARA001 : Mobilisation partielle des cadres de l'orbite horizontalement ou par bipartition faciale, par abord extracrânien</p> <p>LARA002 : Mobilisation partielle d'un cadre de l'orbite, par abord extracrânien</p> <p>LARA003 : Mobilisation totale des cadres de l'orbite horizontalement ou par bipartition faciale, par craniotomie</p> <p>LARA004 : Mobilisation totale d'un cadre de l'orbite, par craniotomie</p>

Annexe 4 : Evolution du nombre de boîtes vendues d'acide valproïque et ses dérivés sur la période 1967-2016 (par indication)



Annexe 5 : Nombre de grossesses selon l'exposition à un antiépileptique ou à un médicament des troubles bipolaires au cours des 2 premiers mois de grossesse (naissances vivantes)

Tableau I : Nombre de grossesses selon l'exposition à un antiépileptique au cours des 2 premiers mois de grossesse (Naissances vivantes)

	Total		Monothérapies		Polythérapies	
	N	Fqce % grossesses	N	% parmi exposées	N	% parmi exposées
Grossesses non exposées à un autre antiépileptique*	1 868 673					
ACIDE VALPROIQUE Epilepsie	1 303	0,7	892	68,5%	411	31,5%
LAMOTRIGINE**	3 791	2,0	3 001	79,2%	790	20,8%
PREGABALINE**	1 797	0,9	1 671	93,0%	126	7,0%
CLONAZEPAM	1 196	0,6	980	81,9%	216	18,1%
LEVETIRACETAM	1 107	0,6	587	53,0%	520	47,0%
CARBAMAZEPINE**	779	0,4	511	65,6%	268	34,4%
TOPIRAMATE**	719	0,4	506	70,4%	213	29,6%
GABAPENTINE**	438	0,2	364	83,1%	74	16,9%
OXCARBAZEPINE	234	0,1	140	59,8%	94	40,2%
PHENOBARBITAL	140	0,1	78	55,7%	62	44,3%
LACOSAMIDE	65	0,0	7	10,8%	58	89,2%
ZONISAMIDE	64	0,0	10	15,6%	54	84,4%
PHENYTOINE**	22	0,0	9	40,9%	13	59,1%
ETHOSUXIMIDE	15	0,0	5	33,3%	10	66,7%
PRIMIDONE	10	0,0	2	20,0%	8	80,0%
ESLICARBAZEPINE	10	0,0	2	20,0%	8	80,0%
VIGABATRIN	8	0,0	4	50,0%	4	50,0%
MIDAZOLAM	3	0,0	2	66,7%	1	33,3%
RUFINAMIDE	1	0,0	0	0,0%	1	100,0%
TIAGABINE	1	0,0	0	0,0%	1	100,0%
PERAMPANEL	0	0,0	0	0,0%	0	0,0%
RETIGABINE	0	0,0	0	0,0%	0	0,0%
STIRIPENTOL	0	0,0	0	0,0%	0	0,0%

Note :

* sans aucune délivrance d'un médicament du tableau durant les 2 premiers mois de grossesse

**substances présentant d'autres indications que l'épilepsie

Monothérapies : aucune délivrance d'un autre médicament du tableau durant les 2 premiers mois de grossesse

Polythérapies : au moins une délivrance d'un autre médicament du tableau durant les 2 premiers mois de grossesse

Tableau II : Nombre de grossesses selon l'exposition à un médicament des troubles bipolaires au cours des 2 premiers mois de grossesse (Naissances vivantes)

	Total		Monothérapies		Polythérapies	
	N	Fqce % grossesses	N	% parmi exposées	N	% parmi exposées
Grossesses non exposées à un médicament des troubles bipolaires*	1 870 675					
ACIDE VALPROIQUE Troubles bipolaires	961	0,1	708	73,7%	253	26,3%
LAMOTRIGINE	3 791	0,2	3 374	89,0%	417	11,0%
ARIPRAZOLE	1 080	0,1	774	71,7%	306	28,3%
OLANZAPINE	1 036	0,1	760	73,4%	276	26,6%
CARBAMAZEPINE**	779	0,0	603	77,4%	176	22,6%
RISPERIDONE	637	0,0	498	78,2%	139	21,8%
QUETIAPINE	311	0,0	215	69,1%	96	30,9%
LITHIUM	234	0,0	138	59,0%	96	41,0%

Note :

* sans aucune délivrance d'un médicament du tableau durant les 2 premiers mois de grossesse

**substances indiquées également dans l'épilepsie

Monothérapies : aucune délivrance d'un autre médicament du tableau durant les 2 premiers mois de grossesse

Polythérapies : au moins une délivrance d'un autre médicament du tableau durant les 2 premiers mois de grossesse

Annexe 6 : Caractéristiques de la cohorte selon l'exposition au cours des 2 premiers mois de grossesse à l'acide valproïque (Monothérapie, Naissances vivantes)

		Acide valproïque épilepsie n=892	Acide valproïque TB n=708	Grossesses non exposées n=1 866 160
Age	Moyenne (ET)	30.8 (5.8)	30.8 (5.8)	29.8 (5.3)
	moins de 25	14.9	15.0	15.9
	[25-30[27.0	21.2	32.8
	[30-35[30.3	27.8	32.3
	35 et plus	27.8	36.0	18.9
CMU		32.4	28.4	16.5
Région	Alsace-Champagne-Ardenne-Lorraine	9.5	5.8	8.1
	Aquitaine-Limousin-Poitou-Charentes	12.1	11.9	7.2
	Auvergne-Rhône-Alpes	9.3	11.9	10.9
	Bourgogne-Franche-Comté	4.0	6.6	3.6
	Bretagne	3.8	4.8	4.7
	Centre-Val de Loire	4.0	6.5	3.9
	Corse		0.3	0.3
	Ile-de-France	16.6	13.3	22.3
	Languedoc-Roussillon-Midi-Pyrénées	7.2	11.2	7.7
	Nord-Pas-de-Calais-Picardie	14.1	7.9	10.9
	Normandie	5.3	5.4	4.6
	Pays de la Loire	5.0	5.2	5.5
	Provence-Alpes-Côte d'Azur	5.5	6.8	6.7
	DOM	3.5	2.5	3.5
Année de fin de grossesse	2011*	21.9	18.8	16.0
	2012	31.6	23.7	25.0
	2013	21.0	27.3	26.0
	2014	21.4	25.0	26.7
	2015**	4.1	5.2	6.3
Spécialité prescripteur	Hospitalier	14.1	30.9	
	Généraliste libéral	74.9	43.2	
	Psychiatre libéral	1.6	24.9	
	Neuropsychiatre libéral	0.1	0.1	
	Neurologue libéral	7.5	0.1	
	Autre spécialiste libéral	1.8	0.7	
Maladie psychiatrie (hors TB et retard mental)		9.3	9.7	2.5
Diabète		0.8	2.0	0.5
HTA		2.2	3.7	1.2
Retard mental		2.0	0.8	0.0
Indicateur consommation alcool		2.6	10.9	0.3
Indicateur consommation tabac		15.0	26.1	8.2
Substances psycho-actives		2.5	11.3	0.5
Acide folique		61.1	33.2	28.3
Psychotropes		26.3	78.2	6.5
Médicaments tératogènes		0.8	0.7	0.2
Infections tératogènes		0.1	0.3	0.2

Note: Monothérapies, naissances vivantes, mort-nés et IMG>22 SA

*chaînage mère-enfant partiel (uniquement hôpitaux publics)

**grossesses jusqu'au 31/03/2015

Annexe 7 : Analyse de sensibilité avec définition plus stricte de la polythérapie (prise en compte uniquement des délivrances simultanées d'au moins 2 médicaments différents)

Nombre, fréquence, OR des MCM étudiées selon l'exposition à l'acide valproïque en polythérapie indiqué dans l'épilepsie (en comparaison avec grossesses non exposées)

	Acide valproïque n (‰)	Grossesses non exposées n (‰)	OR bruts	OR ajustés***
Anencéphalie	0 (0.00)	47 (0.02)	0.0 [0.0 - 359.2]	
Spina bifida	2 (5.76)	624 (0.33)	17.5 [2.1 - 64.0]	
Microcéphalie*	3 (11.19)	471 (0.34)	33.0 [6.7 - 98.1]	
Communication inter-ventriculaire	4 (11.76)	5003 (2.68)	4.4 [1.2 - 11.5]	
Communication inter-auriculaire	5 (14.71)	3581 (1.92)	7.8 [2.5 - 18.3]	7.0 [2.9 - 16.9]
Tétralogie de Fallot	0 (0.00)	643 (0.34)	0.0 [0.0 - 25.8]	
Atrésie de l'artère pulmonaire	0 (0.00)	160 (0.09)	0.0 [0.0 - 104.3]	
Hypoplasie du VG	0 (0.00)	235 (0.13)	0.0 [0.0 - 70.8]	
Hypoplasie du cœur droit	0 (0.00)	72 (0.04)	0.0 [0.0 - 234.5]	
Maladie d'Ebstein	0 (0.00)	52 (0.03)	0.0 [0.0 - 327.3]	
Transposition des gros vaisseaux	0 (0.00)	548 (0.29)	0.0 [0.0 - 30.3]	
Coarctation de l'aorte	1 (2.94)	822 (0.44)	6.7 [0.2 - 37.7]	
Fentes labiales et labio-palatines	2 (5.88)	1671 (0.89)	6.6 [0.8 - 24.1]	
Fentes palatines	2 (5.88)	1219 (0.65)	9.1 [1.1 - 33.1]	
Hernie diaphragmatique	1 (2.94)	393 (0.21)	14.0 [0.4 - 79.1]	
Atrésie de l'œsophage	0 (0.00)	416 (0.22)	0.0 [0.0 - 39.9]	
Atrésie anorectale	0 (0.00)	573 (0.31)	0.0 [0.0 - 28.9]	
Agénésie rénale bilatérale	0 (0.00)	75 (0.04)	0.0 [0.0 - 222.4]	
Maladies kystiques du rein	0 (0.00)	692 (0.37)	0.0 [0.0 - 23.9]	
Hypospadias*	2 (15.27)	3399 (4.84)	3.2 [0.4 - 11.8]	
Epispadias*	0 (0.00)	82 (0.12)	0.0 [0.0 - 201.7]	
Laparoschisis	0 (0.00)	247 (0.13)	0.0 [0.0 - 67.3]	
Omphalocèle	0 (0.00)	283 (0.15)	0.0 [0.0 - 58.7]	
Pied-bot	1 (2.94)	1700 (0.91)	3.2 [0.1 - 18.2]	
Polydactylie pré axiale	2 (5.88)	388 (0.21)	28.5 [3.4 - 104.4]	
Craniosténose	3 (8.82)	775 (0.41)	21.5 [4.4 - 63.5]	
Ensemble des MCM étudiées** (à 1 an)	25 (72.05)	18663 (9.89)	7.8 [5.0 - 11.7]	7.4 [4.9 - 11.1]

*Suivi sur 2 ans ; **ensemble des 26 MCM étudiées ; *** ajustement pour n >=5 sur âge, année issue de grossesse, CMU-c, acide folique

Polythérapie = délivrance simultanée d'au moins 2 médicaments de l'épilepsie différents

Malformations isolées ou non, y compris anomalies chromosomiques, infections virales et exposition à un autre médicament tératogène

Naissances vivantes sauf anencéphalie, spina bifida et agénésie rénale bilatérale

Annexe 8 : Analyse de sensibilité en excluant les grossesses exposées à infections et médicaments tératogènes et donnant lieu à des issues de grossesses avec anomalies chromosomiques.

Tableau 1 : Nombre, fréquence, OR des MCM étudiées selon l'exposition à l'acide valproïque indiqué dans l'épilepsie (en comparaison avec grossesses non exposées)

	Acide valproïque n (‰)	Grossesses non exposées n (‰)	OR bruts Analyse sensibilité	OR bruts Analyse principale
Anencéphalie	0 (0.00)	46 (0.02)	0.0 [0.0 - 138.5]	0.0 [0.0 - 134.5]
Spina bifida	6 (6.57)	616 (0.33)	20.1 [7.3 - 44.3]	19.7 [7.2 - 43.4]
Microcéphalie*	0 (0.00)	438 (0.32)	0.0 [0.0 - 13.1]	0.0 [0.0 - 12.2]
Communication inter-ventriculaire	9 (10.20)	4643 (2.50)	4.1 [1.9 - 7.9]	4.2 [2.0 - 7.8]
Communication inter-auriculaire	15 (17.01)	3268 (1.76)	9.8 [5.5 - 16.3]	10.1 [5.9 - 16.3]
Tétralogie de Fallot	2 (2.27)	584 (0.31)	7.2 [0.9 - 26.3]	6.5 [0.8 - 23.7]
Atrésie de l'artère pulmonaire	2 (2.27)	152 (0.08)	27.8 [3.3 - 102.5]	26.2 [3.1 - 96.6]
Hypoplasie du VG	2 (2.27)	216 (0.12)	19.6 [2.4 - 71.7]	17.9 [2.1 - 65.5]
Hypoplasie du cœur droit	0 (0.00)	66 (0.04)	0.0 [0.0 - 98.0]	0.0 [0.0 - 89.1]
Maladie d'Ebstein	0 (0.00)	50 (0.03)	0.0 [0.0 - 130.4]	0.0 [0.0 - 124.4]
Transposition des gros vaisseaux	0 (0.00)	529 (0.28)	0.0 [0.0 - 12.0]	0.0 [0.0 - 11.5]
Coarctation de l'aorte	0 (0.00)	779 (0.42)	0.0 [0.0 - 8.1]	0.0 [0.0 - 7.7]
Fentes labiales et labio-palatines	3 (3.40)	1637 (0.88)	3.9 [0.8 - 11.4]	3.8 [0.8 - 11.1]
Fentes palatines	3 (3.40)	1178 (0.63)	5.4 [1.1 - 15.8]	5.2 [1.1 - 15.2]
Hernie diaphragmatique	0 (0.00)	378 (0.20)	0.0 [0.0 - 16.8]	0.0 [0.0 - 16.1]
Atrésie de l'œsophage	0 (0.00)	392 (0.21)	0.0 [0.0 - 16.2]	0.0 [0.0 - 15.2]
Atrésie anorectale	3 (3.40)	544 (0.29)	11.7 [2.4 - 34.4]	11.0 [2.3 - 32.4]
Agénésie rénale bilatérale	0 (0.00)	75 (0.04)	0.0 [0.0 - 83.9]	0.0 [0.0 - 83.3]
Maladies kystiques du rein	1 (1.13)	684 (0.37)	3.1 [0.1 - 17.3]	3.0 [0.1 - 17.0]
Hypospadias*	8 (22.92)	3371 (4.82)	4.8 [2.1 - 9.7]	4.8 [2.0 - 9.5]
Epispadias*	0 (0.00)	82 (0.12)	0.0 [0.0 - 74.8]	0.0 [0.0 - 74.3]
Laparoschisis	0 (0.00)	243 (0.13)	0.0 [0.0 - 26.2]	0.0 [0.0 - 25.6]
Omphalocèle	0 (0.00)	266 (0.14)	0.0 [0.0 - 23.9]	0.0 [0.0 - 22.3]
Pied-bot	0 (0.00)	1677 (0.90)	0.0 [0.0 - 3.8]	0.0 [0.0 - 3.7]
Polydactylie pré axiale	2 (2.27)	383 (0.21)	11.0 [1.3 - 40.2]	10.8 [1.3 - 39.5]
Craniosténose	2 (2.27)	766 (0.41)	5.5 [0.7 - 20.0]	5.4 [0.7 - 19.7]
Ensemble des MCM étudiées** (à 1 an)	39 (42.72)	17905 (9.55)	4.6 [3.3 - 6.4]	4.6 [3.3 - 6.4]

*Suivi sur 2 ans ; **ensemble des 26 MCM étudiées

Monothérapie

Malformations isolées ou non, hors anomalies chromosomiques, infections virales et exposition à un autre médicament tératogène

Naissances vivantes sauf anencéphalie, spina bifida et agénésie rénale bilatérale

Tableau 2 : Nombre, fréquence, OR des MCM étudiées selon l'exposition à l'acide valproïque indiqué dans les **troubles bipolaires** (en comparaison avec grossesses non exposées)

	Acide valproïque n (‰)	Grossesses non exposées n (‰)	OR bruts Analyse sensibilité	OR bruts Analyse principale
Anencéphalie	0 (0.00)	46 (0.02)	0.0 [0.0 - 178.5]	0.0 [0.0 - 173.2]
Spina bifida	0 (0.00)	616 (0.33)	0.0 [0.0 - 12.9]	0.0 [0.0 - 12.7]
Microcéphalie*	0 (0.00)	440 (0.32)	0.0 [0.0 - 17.7]	0.0 [0.0 - 16.3]
Communication inter-ventriculaire	3 (4.29)	4647 (2.50)	1.7 [0.4 - 5.1]	1.6 [0.3 - 4.7]
Communication inter-auriculaire	3 (4.29)	3268 (1.76)	2.5 [0.5 - 7.2]	3.0 [0.8 - 7.6]
Tétralogie de Fallot	0 (0.00)	585 (0.31)	0.0 [0.0 - 13.7]	0.0 [0.0 - 12.3]
Atrésie de l'artère pulmonaire	0 (0.00)	152 (0.08)	0.0 [0.0 - 53.1]	0.0 [0.0 - 50.0]
Hypoplasie du VG	0 (0.00)	218 (0.12)	0.0 [0.0 - 36.9]	0.0 [0.0 - 33.7]
Hypoplasie du cœur droit	1 (1.43)	66 (0.04)	40.4 [1.0 - 233.7]	36.7 [0.9 - 212.0]
Maladie d'Ebstein	0 (0.00)	50 (0.03)	0.0 [0.0 - 164.7]	0.0 [0.0 - 157.0]
Transposition des gros vaisseaux	0 (0.00)	529 (0.28)	0.0 [0.0 - 15.1]	0.0 [0.0 - 14.5]
Coarctation de l'aorte	0 (0.00)	784 (0.42)	0.0 [0.0 - 10.2]	0.0 [0.0 - 9.6]
Fentes labiales et labio-palatines	1 (1.43)	1636 (0.88)	1.6 [0.0 - 9.1]	1.6 [0.0 - 8.8]
Fentes palatines	2 (2.86)	1179 (0.63)	4.5 [0.5 - 16.4]	4.3 [0.5 - 15.8]
Hernie diaphragmatique	0 (0.00)	378 (0.20)	0.0 [0.0 - 21.2]	0.0 [0.0 - 20.2]
Atrésie de l'œsophage	1 (1.43)	393 (0.21)	6.8 [0.2 - 38.1]	6.3 [0.2 - 35.6]
Atrésie anorectale	0 (0.00)	545 (0.29)	0.0 [0.0 - 14.7]	0.0 [0.0 - 13.9]
Agénésie rénale bilatérale	0 (0.00)	75 (0.04)	0.0 [0.0 - 108.1]	0.0 [0.0 - 107.2]
Maladies kystiques du rein	0 (0.00)	685 (0.37)	0.0 [0.0 - 11.7]	0.0 [0.0 - 11.5]
Hypospadias*	5 (17.86)	3371 (4.82)	3.8 [1.2 - 8.9]	3.7 [1.2 - 8.7]
Epispadias*	0 (0.00)	82 (0.12)	0.0 [0.0 - 93.4]	0.0 [0.0 - 92.3]
Laparoschisis	1 (1.43)	242 (0.13)	11.0 [0.3 - 62.2]	10.8 [0.3 - 60.7]
Omphalocèle	0 (0.00)	266 (0.14)	0.0 [0.0 - 30.2]	0.0 [0.0 - 28.2]
Pied-bot	0 (0.00)	1671 (0.90)	0.0 [0.0 - 4.8]	0.0 [0.0 - 4.7]
Polydactylie pré axiale	1 (1.43)	383 (0.21)	7.0 [0.2 - 39.1]	6.8 [0.2 - 38.3]
Craniosténose	3 (4.29)	769 (0.41)	10.4 [2.1 - 30.7]	10.2 [2.1 - 30.1]
Ensemble des MCM étudiées** (à 1 an)	15 (21.16)	17914 (9.54)	2.2 [1.2 - 3.7]	2.3 [1.3 - 3.7]

*Suivi sur 2 ans ; **ensemble des 26 MCM étudiées

Monothérapie

Malformations isolées ou non, hors anomalies chromosomiques, infections virales et exposition à un autre médicament tératogène

Naissances vivantes sauf anencéphalie, spina bifida et agénésie rénale bilatérale

Annexe 9 : Nombre de cas de MCM parmi les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque en France depuis sa commercialisation –Détail par période de commercialisation

Hypothèses basses :

	Dépakine et générique (Indication Epilepsie)					Dépakote et Dépamide (Indication psychiatrie)					TOTAL
	1967-1982	1983-2006	2007-2014	2015-2016	Total	1977-1982	1983-2006	2007-2014	2015-2016	Total	
Nombre de boîtes vendues ¹	17 009 873	109 197 038	42 747 648	9 087 116	178 041 675	1 727 090	44 719 105	39 099 372	9 879 477	95 425 044	273 466 719
Nombre de grossesses exposées ²	4 850	31 138	9 125	1 388	46 501	346	8 953	6 815	1 466	17 580	64 081
Nombre de naissances vivantes parmi les grossesses exposées ³	3 429	22 015	6 328	892	32 664	166	4 288	3 367	702	8 523	41 187
Nombre de naissances vivantes parmi les grossesses exposées (inclusion jumeaux) ⁴					32 991					8 609	41 599
Nombre cas de MCM parmi les naissances vivantes ⁴					2 626					312	2 938
Nombre d'enfants atteints de MCM ⁵					1 889					254	2 143

Note:

¹1967-1982: hypothèse progression des ventes linéaire ; 1983-2015: données de ventes (ANSM) ; 2016: données du GERS corrigées par données de ventes 2015

²1967-2006: estimé à partir du nombre de boîtes vendues et du nombre de femmes enceintes exposées dans l'étude SNIIRAM en 2007; 2007-2014: données études SNIIRAM corrigées avec les autres régimes d'affiliation et critères exclusion étude (30 femmes exposées aux 2 spécialités pendant une même grossesse) ; 2015-2016:estimé à partir du nombre de boîtes vendues et du nombre de femmes enceintes exposées dans l'étude SNIIRAM en 2014

³1967-2006: Données étude SNIIRAM en 2007 (Epilepsie:70,7% des grossesses exposées TB: 47,9% des grossesses exposées); 2007-2014: Données étude SNIIRAM; 2015-2016: Données étude SNIIRAM en 2014 (Epilepsie:64,3% des grossesses exposées TB: 47,9% des grossesses exposées)

⁴Hypothèse 1% grossesses gémellaires (donnant toutes lieu à une naissance vivante)

⁵Epilepsie: taux prévalence estimé=79,59/1 000 NV ; TB=36,23/1 000 NV

⁶Rapport nb de cas de MCM/nb enfants atteints de MCM dans étude de risque sur le SNIIRAM: Epilepsie=1,39 ; TB=1,23

Hypothèses hautes :

	Dépakine et générique (Indication Epilepsie)					Dépakote et Dépamide (Indication psychiatrie)					Total
	1967-1982	1983-2006	2007-2014	2015-2016	Total	1977-1982	1983-2006	2007-2014	2015-2016	Total	
Nombre de boîtes vendues ¹	17 009 873	109 197 038	42 747 648	9 087 116	178 041 675	1 727 090	44 719 105	39 099 372	9 879 477	95 425 044	273 466 719
Nombre de grossesses exposées ²	14 943	53 782	9 125	1 295	79 145	710	11 964	6 815	1 348	20 837	99 982
Nombre de naissances vivantes parmi les grossesses exposées ³	13 449	45 042	6 328	811	65 630	341	5 375	3 367	579	9 662	75 292
Nombre de naissances vivantes parmi les grossesses exposées (inclusion jumeaux) ⁴					66 286					9 759	76 045
Nombre cas de MCM parmi les naissances vivantes ⁵					5 276					354	5 629
Nombre d'enfants atteints de MCM ⁶					3 795					287	4 083

Note:

¹1967-1982: hypothèse progression des ventes linéaire ; 1983-2015: données de ventes (ANSM) ; 2016: données du GERS corrigées par données de ventes 2015

²Hypothèse d'un coefficient de proportionnalité entre nb de boîtes vendues et nb de grossesses exposées est linéaire au cours du temps :appliqué aux périodes 1967-1982 et 2015-2016

³Hypothèse d'un taux de naissances vivantes parmi grossesses exposées linéaire au cours du temps (plafond à 90%) :appliqué aux périodes 1967-1982 et 2015-2016

⁴Hypothèse 1% grossesses gémellaires (donnant toutes lieu à une naissance vivante)

⁵Epilepsie: taux prévalence estimé=79,59/1 000 NV ; TB=36,23/1 000 NV

⁶Rapport nb de cas de MCM/nb enfants atteints de MCM: Epilepsie=1,39 ; TB=1,23

Annexe 10 : Taux de prévalence de l'ensemble des MCM de la liste EUROCAT pour une exposition à l'acide valproïque dans l'épilepsie

	Risque de MCM* parmi les naissances vivantes** exposées au VPA épilepsie vs. non exposées	Prévalence parmi les naissances vivantes dans EUROCAT (2010-2014)	Prévalence estimée*** parmi les enfants nés vivants exposés au VPA épilepsie	Part de chaque MCM parmi les enfants nés vivants exposés au VPA épilepsie
	OR	Taux pour 1000	Taux pour 1000	%
Système nerveux central				
Spina bifida	19,7	0,18	3,49	4,38%
Anencéphalie	NS	0,02	0,02	0,03%
Encéphalocèle	MCM non étudiée	0,03	0,03	0,04%
Hydrocéphalie	MCM non étudiée	0,31	0,31	0,39%
Microcéphalie	NS	0,29	0,29	0,36%
Arhinencéphalie/holoprocéphalie	MCM non étudiée	0,02	0,02	0,03%
Système oculaire				
Anophtalmie/microphthalmie	MCM non étudiée	0,07	0,07	0,09%
Cataracte congénitale	MCM non étudiée	0,13	0,13	0,16%
Glaucoma congénital	MCM non étudiée	0,03	0,03	0,04%
ORL				
Otite	MCM non étudiée	0,02	0,02	0,03%
Système cardiaque				
Communication inter-ventriculaire	4,2	3,36	14,11	17,73%
Communication inter-auriculaire	10,1	1,49	15,06	18,92%
Tétralogie de Fallot	6,5	0,29	1,87	2,35%
Atrésie de l'artère pulmonaire	26,1	0,08	2,04	2,56%
Hypoplasie du VG	17,9	0,14	2,47	3,10%
Hypoplasie du cœur droit	NS	0,03	0,03	0,04%
Cardiopathie congénitale sévère	MCM non étudiée	1,84	1,84	2,31%
Tronc artériel commun	MCM non étudiée	0,05	0,05	0,06%
Ventricule Droit à Double Issue	MCM non étudiée	0,11	0,11	0,13%
Transposition des gros vaisseaux	NS	0,30	0,30	0,37%
Ventricule unique	MCM non étudiée	0,04	0,04	0,06%
Canal atrioventriculaire	MCM non étudiée	0,32	0,32	0,40%
Atrésie/sténose de la valve tricuspide	MCM non étudiée	0,05	0,05	0,06%
Maladie d'Ebstein	NS	0,04	0,04	0,05%
Sténose de la valve pulmonaire	MCM non étudiée	0,38	0,38	0,48%
Atrésie ou sténose de la valve aortique	MCM non étudiée	0,13	0,13	0,16%
Anomalies de la valve mitrale	MCM non étudiée	0,13	0,13	0,16%
Coarctation de l'aorte	NS	0,35	0,36	0,46%
Atrésie de l'aorte/interruption de l'arche aortique	MCM non étudiée	0,04	0,04	0,05%
Retour veineux pulmonaire anormal total	MCM non étudiée	0,07	0,07	0,09%
Perméabilité du canal artériel (>=375A)	MCM non étudiée	0,34	0,34	0,43%
Système respiratoire				
Atrésie choanale	MCM non étudiée	0,09	0,09	0,11%
Poumon kystique adénomatoïde	MCM non étudiée	0,11	0,11	0,13%
Fentes oro-faciales				
Fentes labiales et labio-palatines	3,8	0,75	2,83	3,56%
Fentes palatines	5,2	0,54	2,79	3,50%
Système digestif				
Atrésie anorectale	11	0,25	2,73	3,43%
Atrésie de l'œsophage avec ou sans fistule trachéo-œsophagienne	NS	0,23	0,23	0,29%
Atrésie ou sténose duodénale	MCM non étudiée	0,12	0,12	0,15%
Atrésie ou sténose d'autres parties du petit intestin	MCM non étudiée	0,10	0,10	0,12%
Maladie de Hirschsprung	MCM non étudiée	0,15	0,15	0,18%
Atrésie des canaux biliaires	MCM non étudiée	0,04	0,04	0,05%
Pancréas annulaire	MCM non étudiée	0,02	0,02	0,02%
Hernie diaphragmatique	NS	0,20	0,20	0,25%
Anomalies de la paroi abdominale				
Gastroschisis	NS	0,23	0,23	0,29%
Omphalocèle	NS	0,12	0,12	0,15%
Système urinaire				
Agénésie rénale bilatérale incluant le syndrome de Potter	NS	0,03	0,03	0,03%
Dysplasie rénale multikystique	NS	0,31	0,31	0,39%
Hydronéphrose congénitale	MCM non étudiée	1,09	1,09	1,37%
Extrophie vésicale et/ou épispadias	NS	0,05	0,05	0,06%
Valves de l'urètre postérieur et/ou sd Prune Belly	MCM non étudiée	0,08	0,08	0,10%
Organes génitaux externes				
Hypospadias	4,8	1,75	8,42	10,58%
Sex indéterminé	MCM non étudiée	0,05	0,05	0,06%
Membres				
Polydactylie pré-axiale §	10,8	0,86	9,23	11,60%
Réduction de membres	MCM non étudiée	0,37	0,37	0,46%
Pied bot varus équin	NS	0,91	0,91	1,14%
Dysplasie-luxation de hanche	MCM non étudiée	0,92	0,92	1,16%
Syndactylie	MCM non étudiée	0,39	0,39	0,48%
Autres anomalies				
Craniosténose	5,4	0,29	1,54	1,94%
Dysplasie du squelette	MCM non étudiée	0,10	0,10	0,12%
Brides congénitales/amniotiques	MCM non étudiée	0,03	0,03	0,03%
Situs inversus	MCM non étudiée	0,05	0,05	0,07%
Jumeaux siamois	MCM non étudiée	0,00	0,00	0,00%
Anomalies cutanées congénitales	MCM non étudiée	0,15	0,15	0,19%
VATER/VACTERL	MCM non étudiée	0,00	0,00	0,00%
Anomalies interruption vasculaire	MCM non étudiée	0,00	0,00	0,00%
Anomalies latérales	MCM non étudiée	0,00	0,00	0,00%
Syndromes tératogéniques avec malformations	MCM non étudiée	0,14	0,14	0,17%
Syndrôme d'alcoolisme fœtal	MCM non étudiée	0,07	0,07	0,08%
Syndrôme du Valproate	MCM non étudiée	0,00	0,00	0,00%
Malformations dues à des infections maternelles	MCM non étudiée	0,06	0,06	0,07%
Syndromes + microdélétions génétiques	MCM non étudiée	0,48	0,48	0,61%
Anomalies chromosomiques				
Trisomie 21	MCM non étudiée	1,01	1,01	1,27%
Trisomie 13	MCM non étudiée	0,03	0,03	0,04%
Trisomie 18	MCM non étudiée	0,08	0,08	0,10%
Syndrôme de Turner	MCM non étudiée	0,06	0,06	0,08%
Syndrôme de Klinefelter	MCM non étudiée	0,04	0,04	0,05%
TOTAL		22,97	79,59	

NS : OR non significativement différent de 1

* MCM identifiées à partir des informations disponibles jusqu'à l'âge de 1 an sauf microcéphalie, épispadias et hypospadias : identifiées à partir des informations disponibles jusqu'à l'âge de 2 ans

** Parmi les naissances vivantes pour toutes les MCM considérées sauf spina bifida, anencéphalie et agénésie rénale bilatérale : naissances vivantes + morts-nés + IMG de plus de 22 semaines

*** Pour les MCM associées à l'expo : Taux estimé=Taux EUROCAT x OR exposés/non exposés ; Pour les MCM non associées à l'expo : Taux estimé=Taux EUROCAT

§ Dans EUROCAT la MCM est polydactylie, sans spécification du caractère pré-axial

Annexe 11 : Taux de prévalence de l'ensemble des MCM de la liste EUROCAT pour une exposition à l'acide valproïque dans les troubles bipolaires

	Risque de MCM* parmi les naissances vivantes** exposées au VPA épilepsie vs. non exposées	Prévalence parmi les naissances vivantes dans EUROCAT (2010-2014)	Prévalence estimée*** parmi les enfants nés vivants exposés au VPA épilepsie	Part de chaque MCM parmi les enfants nés vivants exposés au VPA épilepsie
	OR	Taux pour 1000	Taux pour 1000	%
Système nerveux central				
Spina bifida	19,7	0,18	3,49	4,38%
Anencéphalie	NS	0,02	0,02	0,03%
Encéphalocèle	MCM non étudiée	0,03	0,03	0,04%
Hydrocéphalie	MCM non étudiée	0,31	0,31	0,39%
Microcéphalie	NS	0,29	0,29	0,36%
Arhinencéphalie/holoprosencéphalie	MCM non étudiée	0,02	0,02	0,03%
Système oculaire				
Anophtalmie/microphthalmie	MCM non étudiée	0,07	0,07	0,09%
Cataracte congénitale	MCM non étudiée	0,13	0,13	0,16%
Glaucoma congénital	MCM non étudiée	0,03	0,03	0,04%
ORL				
Anotie	MCM non étudiée	0,02	0,02	0,03%
Système cardiaque				
Communication inter-ventriculaire	4,2	3,36	14,11	17,73%
Communication inter-auriculaire	10,1	1,49	15,06	19,92%
Tétralogie de Fallot	6,5	0,29	1,87	2,55%
Atrésie de l'artère pulmonaire	26,1	0,08	2,04	2,56%
Hypoplasie du VG	17,9	0,14	2,47	3,10%
Hypoplasie du cœur droit	NS	0,03	0,03	0,04%
Cardiopathie congénitale sévère	MCM non étudiée	1,84	1,84	2,31%
Tronc artériel commun	MCM non étudiée	0,05	0,05	0,06%
Ventricule Droit à Double Issue	MCM non étudiée	0,11	0,11	0,13%
Transposition des gros vaisseaux	NS	0,30	0,30	0,37%
Ventricule unique	MCM non étudiée	0,04	0,04	0,06%
Canal atrioventriculaire	MCM non étudiée	0,32	0,32	0,40%
Atrésie/sténose de la valve tricuspide	MCM non étudiée	0,05	0,05	0,06%
Maladie d'Ebstein	NS	0,04	0,04	0,05%
Sténose de la valve pulmonaire	MCM non étudiée	0,38	0,38	0,48%
Atrésie ou sténose de la valve aortique	MCM non étudiée	0,13	0,13	0,16%
Anomalies de la valve mitrale	MCM non étudiée	0,13	0,13	0,16%
Coarctation de l'aorte	NS	0,36	0,36	0,46%
Atrésie de l'aorte/interruption de l'arche aortique	MCM non étudiée	0,04	0,04	0,05%
Retour veineux pulmonaire anormal total	MCM non étudiée	0,07	0,07	0,09%
Perméabilité du canal artériel (>=37SA)	MCM non étudiée	0,34	0,34	0,43%
Système respiratoire				
Atrésie choanale	MCM non étudiée	0,09	0,09	0,11%
Poumon kystique adénomatoïde	MCM non étudiée	0,11	0,11	0,13%
Fentes oro-faciales				
Fentes labiales et labio-palatines	3,8	0,75	2,83	3,56%
Fentes palatines	5,2	0,54	2,79	3,50%
Système digestif				
Atrésie anorectale	11	0,25	2,73	3,43%
Atrésie de l'œsophage avec ou sans fistule trachéo-œsophagienne	NS	0,23	0,23	0,29%
Atrésie ou sténose duodénale	MCM non étudiée	0,12	0,12	0,15%
Atrésie ou sténose d'autres parties du petit intestin	MCM non étudiée	0,10	0,10	0,12%
Maladie de Hirschsprung	MCM non étudiée	0,15	0,15	0,18%
Atrésie des canaux biliaires	MCM non étudiée	0,04	0,04	0,05%
Pancréas annulaire	MCM non étudiée	0,02	0,02	0,02%
Hernie diaphragmatique	NS	0,20	0,20	0,25%
Anomalies de la paroi abdominale				
Gastroschisis	NS	0,23	0,23	0,29%
Omphalocèle	NS	0,12	0,12	0,15%
Système urinaire				
Agénésie rénale bilatérale incluant le syndrome de Potter	NS	0,03	0,03	0,03%
Dysplasie rénale multikystique	NS	0,31	0,31	0,39%
Hydronephrose congénitale	MCM non étudiée	1,09	1,09	1,37%
Exstrophie vésicale et/ou épispiadias	NS	0,05	0,05	0,06%
Valves de l'urètre postérieur et/ou sd Prune Belly	MCM non étudiée	0,08	0,08	0,10%
Organes génitaux externes				
Hypospadias	4,8	1,75	8,42	10,58%
Sex indéterminé	MCM non étudiée	0,05	0,05	0,06%
Membres				
Polydactylie pré axiale §	10,8	0,86	9,23	11,60%
Réduction de membres	MCM non étudiée	0,37	0,37	0,46%
Pied bot varus équin	NS	0,91	0,91	1,14%
Dysplasie-luxation de hanche	MCM non étudiée	0,92	0,92	1,16%
Syndactylie	MCM non étudiée	0,39	0,39	0,48%
Autres anomalies				
Craniosténose	5,4	0,29	1,54	1,94%
Dysplasie du squelette	MCM non étudiée	0,10	0,10	0,12%
Brides congénitales /amniotiques	MCM non étudiée	0,03	0,03	0,03%
Situs inversus	MCM non étudiée	0,05	0,05	0,07%
Jumeaux siamois	MCM non étudiée	0,00	0,00	0,00%
Anomalies cutanées congénitales	MCM non étudiée	0,15	0,15	0,19%
VATER/VACTERL	MCM non étudiée	0,00	0,00	0,00%
Anomalies interruption vasculaire	MCM non étudiée	0,00	0,00	0,00%
Anomalies latérales	MCM non étudiée	0,00	0,00	0,00%
Syndromes tératogéniques avec malformations	MCM non étudiée	0,14	0,14	0,17%
Syndrôme d'alcoolisme fœtal	MCM non étudiée	0,07	0,07	0,08%
Syndrôme du Valproate	MCM non étudiée	0,00	0,00	0,00%
Malformations dues à des infections maternelles	MCM non étudiée	0,06	0,06	0,07%
Syndromes + microdélétions génétiques	MCM non étudiée	0,48	0,48	0,61%
Anomalies chromosomiques				
Trisomie 21	MCM non étudiée	1,01	1,01	1,27%
Trisomie 13	MCM non étudiée	0,03	0,03	0,04%
Trisomie 18	MCM non étudiée	0,08	0,08	0,10%
Syndrôme de Turner	MCM non étudiée	0,06	0,06	0,08%
Syndrôme de Klinefelter	MCM non étudiée	0,04	0,04	0,05%
TOTAL		22,97	79,59	

NS : OR non significativement différent de 1

* MCM identifiées à partir des informations disponibles jusqu'à l'âge de 1 an sauf microcéphalie, épispiadias et hypospadias : identifiées à partir des informations disponibles jusqu'à l'âge de 2 ans

** Parmi les naissances vivantes pour toutes les MCM considérées sauf spina bifida, anencéphalie et agénésie rénale bilatérale : naissances vivantes + morts-nés + IMG de plus de 22 semaines

*** Pour les MCM associées à l'expo : Taux estimé=Taux EUROCAT x OR exposés/non exposés ; Pour les MCM non associées à l'expo : Taux estimé=Taux EUROCAT

§ Dans EUROCAT la MCM est polydactylie, sans spécification du caractère pré-axial