



Université
de Limoges

FACULTÉ
DE MÉDECINE

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de médecine

ANNÉE 2014

THÈSE N°

Développement psychomoteur des enfants exposés in utero aux monothérapies antiépileptiques

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

le 07 octobre 2014

par

Claire MARCON

née le 23 octobre 1986 à Sainte Foy les Lyon (Rhône)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Monsieur le Pr Philippe COURATIER.....Président
Monsieur le Pr Philippe RYVLIN.....Juge
Madame le Pr Marie-Laure LAROCHE.....Juge
Monsieur le Pr Yves AUBARD.....Juge
Monsieur le Dr Bertrand GODET.....Directeur
Madame le Dr Cécile LAROCHE.....Membre invité

UNIVERSITE de LIMOGES
FACULTE de MEDECINE

TITRES des PROFESSEURS et MAITRES de CONFERENCES des UNIVERSITES

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ABOYANS Victor	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE Responsable de service
ACHARD Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
ARNAUD Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE Responsable de service
AUBRY Karine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L.
BEDANE Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE Responsable de service
BERTIN Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE Responsable de service de RHUMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L. Responsable de service
BONNAUD François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Doyen Honoraire
BORDESSOULE Dominique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

	HEMATOLOGIE Responsable de service d'HEMATOLOGIE CLINIQUE et THERAPIE CELLULAIRE
CHARISSOUX Jean-Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOTHERAPIE Responsable de service
CLEMENT Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PSYCHIATRIE d'ADULTES Responsable de service
COGNE Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE Responsable de service
COLOMBEAU Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
CORNU Elisabeth	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE Responsable de service
DANTOINE Thierry	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GERATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT Responsable de service
DARDE Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE Responsable de service
DAVIET Jean-Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE et SANTE au TRVAIL Responsable de service
DUMAS Jean-Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE Responsable de service

ESSIG Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE Responsable de service
FAUCHAIS Anne-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
FEUILLARD Jean	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service du Laboratoire d'HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE Responsable de service
FUNALOT Benoît	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAINANT Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES Responsable de service
LACROIX Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LASKAR Marc	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE Responsable de service Assesseur
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE Responsable de service
LOUSTAUD-RATTI Véronique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

HEPATOLOGIE

MABIT Christian	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service d'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE
MAGY Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE Responsable de service
MATHONNET Muriel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Responsable de service
MERLE Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MOHTY Dania	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE Responsable de service
MOREAU Jean-Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROCHIRURGIE Responsable de service Assesseur
MOUNAYER Charbel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-RENIMATION Responsable de service
PARAF François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE Responsable de service
PLOY Marie-Cécile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE Responsable de service
PREUX Pierre-Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

	<p>EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION Responsable de service du SIME Assesseur</p>
ROBERT Pierre-Yves	<p>Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE Responsable de service</p>
SALLE Jean-Yves	<p>Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION Responsable de service</p>
SAUTEREAU Denis	<p>Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE Responsable de service</p>
STURTZ Franck	<p>Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE Responsable de service</p>
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	<p>Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES</p>
TREVES Richard	<p>Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RHUMATOLOGIE</p>
TUBIANA-MATHIEU Nicole	<p>Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CANCEROLOGIE Responsable de service</p>
VALLAT Jean-Michel	<p>Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE</p>
VALLEIX Denis	<p>Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service de CHIRURGIE DIGESTIVE et ENDOCRINIENNE Doyen</p>
VERGNENEGRE Alain	<p>Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION</p>
VERGNE-SALLE Pascale	<p>Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE</p>
VIGNON Philippe	<p>Professeur des Universités-Praticien Hospitalier REANIMATION Responsable de service</p>
VINCENT François	<p>Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE</p>

VIROT Patrice Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
CARDIOLOGIE

WEINBRECK Pierre Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
MALADIES INFECTIEUSES
Responsable de service

YARDIN Catherine Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
Responsable de service

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel Professeur des Universités
MEDECINE GENERALE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

CHABLE Hélène Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier
BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

DURAND Karine Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier
BIOLOGIE CELLULAIRE

DURAND-FONTANIER Sylvaine Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier
ANATOMIE

ESCLAIRE Françoise Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

LE GUYADER Alexandre Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE

LIA-BALDINI Anne-Sophie Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

MARIN Benoît Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION

MOUNIER Marcelle Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE

PICARD Nicolas Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

QUELVEN-BERTIN Isabelle Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

TERRO Faraj Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
BIOLOGIE CELLULAIRE

PROFESSEURS ASSOCIES

BUISSON Jean-Gabriel Professeur associé à mi-temps
MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie Professeur associé à mi-temps
MEDECINE GENERALE

PREVOST Martine Professeur associé à mi-temps
MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

MENARD Dominique Maître de Conférences associé à mi-temps
MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE des UNIVERSITES

BARRAUD Olivier Maître de Conférences associé des Universités
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

PROFESSEURS EMERITES

BONNETBLANC Jean-Marie Professeur des Universités Emérite

VIDAL Elisabeth Professeur des Universités Emérite

Le 09 septembre 2013

Le 1^{er} mai 2014

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE
COUVÉ-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE (Centre d'Investigation Clinique)
FILLOUX Matthieu	IMMUNOLOGIE
FREDON Fabien	ANATOMIE
FRUIT Dorothée	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE (Centre d'Investigation Clinique)
GAGNOUD Rémi	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
GALY Antoine	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
HODLER Charles	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MESTUROUX Laura	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
NEGRIER Laurent	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
OLOMBEL Guillaume	IMMUNOLOGIE
ROGER Lucie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
ROGER Thomas	ANATOMIE (Service d'Orthopédie-Traumatologie)
ROULET-COUDRIER Fanny	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
THOLANCE Yannick	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ASLOUM Youcef	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
AUBOUR Marine	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BARREAU Germain	OPHTALMOLOGIE
BEGOT Emmanuelle	REANIMATION
BEHRA-MARSAC Aurélie	RHUMATOLOGIE
BENACQUISTA Marie	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BORDAS Mathieu	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BORDES Jérémie	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
BOULOGNE Cyrille	CARDIOLOGIE
BOURMAULT Loïc	OPHTALMOLOGIE
CAUTRES Thomas	CARDIOLOGIE
CAZAVET Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
CENTI Joachim	UROLOGIE
CHAMBARAUD Tristan	NEPHROLOGIE
CHAPELLAS Catherine	REANIMATION
CERRIERE Sylvain	O.R.L.
COSTE-MAZEAU Perrine	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
CYPIERRE Anne	MEDECINE INTERNE A
DONADEL Lorène	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
DURAND Lise-Marie	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
EGENOD Thomas	PNEUMOLOGIE

ENESCU-FLORICA Eléna-Cécilia	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
EVENO Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
FAUGERAS Frédéric	NEUROLOGIE
GAGNARD Jean-Charles	MALADIES INFECTIEUSES
GANTOIS Clément	NEUROCHIRURGIE
GIMENEZ Laetitia	NEUROLOGIE
HUMMEL Vincent	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
IOSIF Christina (Chef de clinique associée du 14-11-2013 au 13-05-2014 et du 14-05-2014 au 13-11-2014)	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE
LAPÉBIE François-Xavier	MEDECINE INTERNE A
LERAT Justine	O.R.L.
MAILLOCHON Edouard	CHIRURGIE DIGESTIVE
MATHIEU Pierre-Alain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
PENOT Amélie	HEMATOLOGIE
PETITALOT Vincent	CARDIOLOGIE
PONOMARJOVA Sanita (Chef de clinique associé du 01-05-2014 au 31-10-2014)	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
PONSONNARD Anne	PEDOPSYCHIATRIE
PONTHIER Laure	PEDIATRIE
TABOURET Tessa	GASTRO-ENTEROLOGIE
TALLON Elizabeth	PSYCHIATRIE d'ADULTES
TCHALLA Achille (Délégation du 01-11-2013 au 31-08-2014)	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
VANDEIX Elodie	CANCEROLOGIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

RUDELLE Karen

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CROS Jérôme

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)

Remerciements

Monsieur le Professeur Philippe Couratier

Professeur des Universités-Praticien hospitalier

Neurologie

Responsable du service de Neurologie du CHU Dupuytren de Limoges

Chef du pôle neurosciences, tête, cou et os du CHU Dupuytren de Limoges

Vous m'avez fait l'honneur d'être président du jury, et je vous en remercie particulièrement. Vous m'avez formée et accompagnée tout au long de mon internat avec bienveillance, mais aussi avec une disponibilité et une gentillesse qui m'ont beaucoup touchée. Vos qualités professionnelles, mais également vos grandes qualités humaines font de vous une personne remarquable envers laquelle je serai toujours reconnaissante.

C'est également un honneur et un grand plaisir que vous m'ayez donné la chance de pouvoir continuer à travailler sous votre égide.

Que ce travail puisse être le reflet de la profonde estime et du grand respect que je vous porte.

Monsieur le Professeur Philippe Ryvlin

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Neurologie fonctionnelle et épileptologie

**Responsable du service de Neurologie fonctionnelle et épileptologie de
l'hôpital neurologique Pierre Wertheimer des Hospices Civils de Lyon**

Je suis très touchée du grand honneur que vous m'avez fait en acceptant de faire partie de mon jury de thèse. Vous n'avez pas hésité à faire ce long déplacement entre nos deux villes afin de juger de mon travail et je vous en remercie chaleureusement. Vous m'avez donné la possibilité de travailler six mois dans votre service, et m'avez ainsi permis de bénéficier d'une formation exceptionnelle ainsi que de votre grande expérience en épileptologie. C'est pour moi une chance extraordinaire pour laquelle je vous serai toujours reconnaissante.

Soyez assuré, Monsieur, de l'assurance de mon profond respect et de la grande estime que je vous porte.

Madame le Professeur Marie Laure Laroche

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance

**Responsable du Centre Régional de Pharmacovigilance, de
Pharmacoépidémiologie et d'Information sur les médicaments du CHU
Dupuytren de Limoges**

Ce travail de thèse m'a donné la grande chance de vous rencontrer et de travailler à vos côtés. Vous m'avez guidée et soutenue avec une extrême gentillesse et une grande disponibilité, ce pour quoi je vous suis profondément reconnaissante. Malgré un manque de temps certain, vous m'avez fourni une aide extrêmement précieuse, et avez su me montrer votre soutien par des mots gentils qui m'ont beaucoup touchée. Vos grandes qualités humaines font de vous une personne exceptionnelle pour laquelle j'éprouverai toujours un profond respect. C'est avec grand plaisir que j'espère poursuivre cette collaboration dans les années à venir.

Soyez certaine de ma sincère gratitude, et de ma profonde estime à votre égard.

Monsieur le Professeur Yves Aubard

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Gynécologie Obstétrique

Responsable du service de Gynécologie Obstétrique de l'Hôpital de la Mère et de l'Enfant de Limoges

En me faisant l'honneur d'accepter de juger mon travail, vous apportez votre expertise sur la pathologie obstétricale et la problématique de tératogénicité, au centre de la pratique médicale, notamment pour l'épileptologie. Mon passage en tant qu'externe dans votre service fut bref mais très enrichissant, et j'ai pu apprécier vos qualités professionnelles et humaines. L'obstétrique est une spécialité qui m'a toujours passionnée, et malgré mon orientation, je continue à m'y intéresser et à tenir en haute estime ses praticiens. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur Bertrand Godet

Praticien Hospitalier

Neurologie et épileptologie

**Service d'explorations fonctionnelles neurologiques du CHU Dupuytren de
Limoges**

Tu m'as fait le grand plaisir de diriger mon travail de thèse, et je t'en remercie profondément. Depuis le début de mon internat tu as été là pour me guider, me former et m'aider avec une grande générosité. Tu as pressenti mon goût pour l'épileptologie et m'a permis de le confirmer par tes enseignements précis et tes grandes connaissances que tu aimes partager avec prodigalité. Ton humanité, ta gentillesse et ton sens de l'humour font de toi une personne que j'apprécie sincèrement. C'est une grande joie pour moi de pouvoir poursuivre notre collaboration et travailler ensemble dans les années à venir. Sois assuré de ma profonde reconnaissance, et de ma sincère amitié.

Madame le Docteur Cécile Laroche

Praticien Hospitalier

Neuropédiatrie

Service de Pédiatrie de l'Hôpital de la mère et de l'enfant de Limoges

Vous m'avez accordé le grand plaisir de juger mon travail de thèse, que j'ai choisi volontairement à cheval entre nos deux spécialités afin d'illustrer la collaboration et la bonne entente que j'ai eu la chance de partager avec vous. Les six mois passés à vos côtés resteront pour moi inoubliables. Vous m'avez partagé votre passion pour la neuropédiatrie et transmis sans réserve vos connaissances. Votre gentillesse, votre bonne humeur et votre dynamisme immuables sont pour moi un modèle et font de vous une personne extraordinaire que j'ai profondément appréciée. C'est avec une joie non dissimulée que j'espère continuer à collaborer avec vous.

Soyez certaine de mon profond respect, de ma haute estime pour vous ainsi que de ma sincère amitié.

Je tiens à adresser mes plus vifs remerciements aux services de pharmacovigilance de Limoges et de Lyon, sans qui ce travail n'aurait pas pu voir le jour.

A Limoges Mme Anne Coubret pour sa gentillesse et sa disponibilité, Mme Claire Villeneuve pour son aide, Mme Sabrina Crépin pour avoir répondu à mes questions probablement saugrenues sur l'analyse statistique et à sa petite Alice pour avoir accepté de me prêter sa maman le temps qu'elle me réponde.

A Lyon Mr Thierry Vial pour sa disponibilité et sa bonne humeur, Mme Aurore Gouraud et Mme Nathalie Paret pour leur aide.

A toutes les autres personnes travaillant dans ces centres de pharmacovigilance, je m'excuse d'avoir monopolisé les dossiers et la photocopieuse pendant des journées entières.

Je remercie également très sincèrement toutes les mamans (et le papa !) qui ont accepté de prendre du temps pour répondre à mon questionnaire téléphonique, avec spontanéité, bonne humeur, humour parfois, mais toujours bonne volonté. Tout ce travail n'aurait pas pu être possible sans leur participation amicale.

Au service de Neurologie du CHU de Limoges où j'ai passé plusieurs années inoubliables, les infirmières, aides-soignantes, agents des services de Neurologie A, Neurologie B, de l'USINV et des EFN, trop nombreux et nombreuses pour toutes et tous les citer, mais à qui je pense très fort.

Aux neurologues, Géraldine Lautrette ma toute première chef de clinique, particulièrement gentille et disponible, Magalie Rabin que j'ai beaucoup apprécié et qui est partie s'installer un peu plus loin, Karima Ghorab pour sa joie de vivre communicative, Mohamed Khalil sénégalolibanais, râleur au grand cœur que je suis ravie de retrouver bientôt, Catherine Labach, Fransisco Macian, Gaël Gallouedec, Frédéric Torny, Laurent Magy. Au Dr Maryse Tuillas qui a été la première à m'enseigner l'épileptologie et a su m'y donner goût par ses qualités pédagogiques.

A mes cointernes neurologues en herbe, Laetitia (qui n'est plus en herbe maintenant mais restera ma cointerne à jamais) pour les moments passés ensemble à Paris, ta douceur, ton intelligence et ton grand professionnalisme que j'admire, Alexis mon cointerne jumeau, Pauline pour ta spontanéité ta joie (et tes potins !) qui égayaient les journées de travail, Olivier pour ton impressionnante barbe, et les nouveaux et nouvelles que je connais peu ou pas.

Aux secrétaires de Neurologie et des EFN qui ont supporté ma voix sur dictaphone et la supporteront encore, merci de votre gentillesse.

A Amandine Chanaud, orthophoniste au grand cœur.

Au service de pédiatrie de l'hôpital mère enfant de Limoges avec qui j'ai eu le plaisir de travailler, le Pr Anne Lienhardt pour son aide dans la réalisation de mon projet de collaboration, les secrétaires et le personnel de consultation pour leur gentillesse.

Tous mes remerciements au service de neurologie fonctionnelle et épileptologie de l'hôpital neurologique Pierre Wertheimer de Lyon où j'ai passé un semestre extraordinaire, et rencontré des personnes formidables. Au Dr Nathalie André Obadia, pour votre extrême

gentillesse et votre grand savoir que vous savez partager en toute simplicité, au Dr Jean Isnard et à son humour un peu frappadingue, ses grandes qualités pédagogiques et ses extraordinaires connaissances en épiléptologie qu'il m'a partagées avec une très grande gentillesse, au Dr Hélène Catenoix pour ta gentillesse et ton aide pour les présentations du mardi après-midi, à ma chef de clinique Sandra Felix pour tes précieux conseils (que j'ai suivis), au Pr François Mauguière, au Dr Sylvain Rheims, et au Dr Alexandra Montavont. Aux infirmières du 301 vidéo qui m'ont appris le fonctionnement de la SEEG avec patience.

A ma cointerne Cécile, avec qui j'ai passé six excellents mois de rigolade. Aux internes de Lyon, Sébastien, Lyse Marlène, Sabine, Chloë, Olivier et tous les autres, pour m'avoir permis de passer 6 mois de vie Lyonnaise dans la bonne humeur. A mes amies Blanca et Lidia, que j'ai eu la joie de rencontrer et de connaître au cours de ce stage.

A la confrérie psychiatrique du CH Esquirol parmi laquelle j'ai eu l'immense joie de passer un semestre qui restera gravé dans ma mémoire. A ma cointerne Perrine, et à Bertrand, qui m'ont permis de me libérer du temps pour finir ce travail à temps. A Matthieu que j'ai eu la joie de rencontrer et de connaître, pour les éternels débats possibles n'importe quand sur n'importe quoi, pas toujours constructifs, mais en tout cas fortement appréciables. A tous les internes que j'ai eu le plaisir de rencontrer, et qui m'ont témoigné leur gentillesse, Mirvat maintenant Docteur avec brio, Lucia, les deux Emilies, Odile, Marine, Aurélie, Natacha, Aurela, Marie, Thomas, Antoine, Tristan.

A Benjamin pour notre précieuse amitié de longue date et pour tous ces moments passés ensemble, ainsi qu'à Yolaine et au petit Elie que vous n'avez pas mal réussi !

A l'équipe de Ballet bas avec qui je travaille avec bonheur et que j'ai été ravie de découvrir. Vous êtes formidables et le départ d'Esquirol me fera bien mal au cœur.

A tous nos amis pour leur soutien et les moments partagés ensemble.

A ma famille, mes parents pour avoir eu la bonne idée et la gentillesse de me mettre au monde et de m'élever avec tout leur amour, à ma sœur Alice pour nos moments de grande complicité, et mon frère Raphaël tout simplement pour être Loulou. Mais aussi à Bruno et aux petits trublions si mignons réalisés avec ma sœur : Léo, Adria et le futur mignon en préparation.

A mes cousins, Arnaud et sa belle Dasha, Elodie et son gentil Adrien pour les bons moments en famille. A Danielle et Jean-Pierre.

A Jean-Louis et Yohan, qui j'en suis sûre auraient été fiers de moi et qui nous manquent chaque jour terriblement.

A ma belle-famille, Mohamed, Karim mais également Aurore, ainsi qu'Ali, Ashtar, Fadi, Lina et Joël pour leur soutien, les rigolades, pour m'avoir accueilli dans leur famille, et pour la beauté de la culture Libanaise qu'ils m'ont faite découvrir.

Enfin au meilleur : l'homme qui occupe mon cœur et partage ma vie depuis plus de dix ans. C'est toi qui me donne l'envie et l'énergie de réaliser tout ce que je fais chaque jour. Tu me supporte malgré mon caractère parfois ombrageux notamment en période de travail intense, et c'est un challenge en soi je le sais. Tu es toujours présent, d'une insondable gentillesse et d'un soutien sans faille, tu sais me faire rire à tout moment, et surtout lorsque j'en ai le plus besoin. Merci d'être la personne formidable que tu es et que j'aime tant, et de me donner tout ce que tu m'offre tous les jours. La fierté que tu me portes est la plus belle récompense que je puisse avoir.

Plan

Remerciements

Plan

Liste des abréviations

Introduction

Définitions

Epidémiologie

Problématique

Historique des médicaments antiépileptiques

Malformations congénitales

Complications obstétricales et croissance fœtale

Développement psychomoteur, cognition et troubles du comportement

Neurotoxicité des médicaments antiépileptiques

Interactions épilepsie et grossesse

Allaitement et médicaments antiépileptiques

Gestion épilepsie et grossesse

Objectif de l'étude

Matériel et Méthodes

Recrutement de la population

Recueil de données

Recodage des variables

Analyse statistique

Résultats

Description de la population éligible et incluse

Description de la population maternelle

Description de la population d'enfants exposés

Description selon l'exposition antiépileptique

Analyse des difficultés de développement et du risque de retard de développement

Discussion

Données générales

Complications obstétricales, croissance fœtale et malformations congénitales

Développement psychomoteur

Limites

Conclusion

Bibliographie

Annexes

Table des matières

Serment d'Hippocrate

Abstract

Résumé

Liste des abréviations :

ALD : affection longue durée	LEV : lévétiracétam
ARCF : anomalie du rythme cardiaque fœtal	LTG : lamotrigine
AVS : auxiliaire de vie scolaire	MAE : médicaments antiépileptiques
BEP : brevet d'études professionnelles	MAP : menace d'accouchement prématuré
BTS : brevet de technicien supérieur	MDPH : maison départementale des personnes handicapées
BZD: benzodiazépine	MFIU : mort fœtale in utero
CAP : certificat d'aptitude professionnelle	OR : Odds ratio
CBZ : carbamazépine	OXC : oxcarbazépine
CDI : child development inventory	PB : phénobarbital
CGTC : crise généralisée tonico-clonique	PC : périmètre crânien
CHU : centre hospitalier universitaire	PGB : prégabaline
CLBZ : clobazam	PHT : phénytoïne
CLIS : classe pour l'inclusion scolaire	PMA : procréation médicalement assistée
CLNZ : clonazépan	QI : quotient intellectuel
CMPP : centre médico-psycho-pédagogique	QIP : QI performance
CP, CE, CM : cours préparatoire, élémentaire, moyen	QIT : QI total
DUT : diplôme universitaire de technologie	QIV : QI verbal
ESL : eslicarbazépine	RCIU : retard de croissance intra-utérin
FCS : fausse couche spontanée	RR : risque relatif
FIV : fécondation in vitro	RTG : rétigabine
GBP : gabapentine	SA : semaine d'aménorrhée
GEU : grossesse extra-utérine	SAF : syndrome d'alcoolisation fœtale
HTA : hypertension artérielle	SFA : souffrance fœtale aiguë
IC : intervalle de confiance	SGA : small for gestational age
ICSI : Injection intracytoplasmique de spermatozoïde	SOPK : syndrome des ovaires polykystiques
IDE : index de développement de l'enfant	STB : sclérose tubéreuse de Bourneville
ILAE : International League Against Epilepsy	TDAH : trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité
IMG : interruption médicale de grossesse	TPM : topiramate
IVG : interruption volontaire de grossesse	VGB : vigabatrin
LCS : lacosamide	VPA : Acide valproïque
	ZNS : zonisamide

Introduction

Définitions

L'International League Against Epilepsy (ILAE) a publié en 2005 un consensus concernant la définition des crises d'épilepsie et celle de l'épilepsie (1).

Les crises d'épilepsie ont été définies par la survenue transitoire de signes ou de symptômes en rapport avec une activité neuronale anormale, excessive ou synchrone dans le cerveau.

L'épilepsie a été définie comme une pathologie cérébrale caractérisée par la prédisposition à générer des crises d'épilepsie, avec le retentissement neurobiologique, cognitif, psychosocial et social de cet état.

Le diagnostic d'épilepsie requérait la survenue d'au moins une crise d'épilepsie et la présence d'une perturbation durable du cerveau pouvant donner naissance à d'autres crises épileptiques.

Très récemment, l'ILAE a proposé une révision de ce consensus afin de donner une définition cliniquement opérationnelle de l'épilepsie (2).

Suite à cette révision l'épilepsie est définie comme une pathologie cérébrale remplissant une des conditions suivantes :

- au moins deux crises d'épilepsie non provoquées à plus de 24h d'intervalle,
- ou une crise non provoquée et un risque de crises ultérieures similaire au risque général de récurrence après deux crises non symptomatiques dans les 10 ans à venir (estimé à >60%),
- ou bien le diagnostic d'un syndrome épileptique.

Les crises provoquées étant considérées comme des crises survenant suite à un facteur causal aigu connu comme étant épileptogène (éthylisme aigu ou chronique, sevrage, consommation de toxiques, troubles métaboliques, iatrogénie,..)

Il a également été ajoutée une notion de rémission de l'épilepsie, pour les syndromes épileptiques âge-dépendants lorsque l'âge de survenue a été dépassé ou bien chez les patients libres de crises depuis au moins 10 ans, et depuis au moins 5 ans sans traitement antiépileptique.

Epidémiologie

L'épilepsie est une pathologie très fréquente, avec une prévalence dans le monde allant de 2,7 à 17,6 pour 1000 habitants et une incidence de 16 à 51 pour 100.000 habitants par an (3).

Chez l'adulte, la prévalence est estimée entre 5,3 et 6,3 pour 1000, et entre 3,2 et 5,1 pour 1000 chez l'enfant. L'incidence est estimée à 56 nouveaux cas par an et par habitant chez

l'adulte, et 50 à 82 nouveaux cas/an/habitant chez les enfants, avec un pic dans la première année de vie puis une décroissance, un taux minimal entre vingt et trente ans et enfin une augmentation à partir de 60 ans, plus marquée après 70 ans (4).

L'Organisation Mondiale de la Santé estime que plus de 50 millions de patients de par le monde sont diagnostiqués épileptiques avec une prévalence moyenne de 0,8 à 1% (5).

Soit en France, pour une population estimée par l'INSEE au 1^{er} janvier 2014 à 65 820 916 habitants, près de 500 000 épileptiques (6).

En Limousin, pour un bassin de population de 741 072 habitants selon l'INSEE le nombre de patients épileptiques serait de presque 6000 (7).

L'incidence de l'épilepsie grave en Limousin estimée selon les déclarations d'Affection Longue Durée (ALD) est de 30,2 pour 100 000 habitants par an, légèrement inférieure à l'incidence nationale de 33,6 pour 100 000 (8).

Parmi les patients présentant une épilepsie, environ 25% sont des femmes en âge de procréer (9). L'épilepsie est la pathologie neurologique la plus fréquente dans cette population (10) et concernerait entre 0,2 et 0,8% des grossesses (11–13).

Ce d'autant plus que certains antiépileptiques inducteurs enzymatiques (phénobarbital (PB), phénytoïne (PHT), topiramate (TPM), carbamazépine (CBZ), oxcarbazépine (OXC) et eslicarbazépine (ESL)) interagissent avec la contraception orale, notamment oestro-progestative, ce qui est responsable d'une perte d'efficacité de celle-ci et d'une augmentation du nombre de grossesses sous contraception (14–18).

L'incidence de l'épilepsie pendant la période de reproduction est de 20 à 30 cas pour 100 000 habitants par an, et la survenue d'une première crise au cours de la grossesse n'est pas un évènement inhabituel (19).

Problématique

La grossesse chez les patientes épileptiques soulève une véritable problématique.

En effet la survenue de crises d'épilepsie pendant la grossesse, plus précisément de crises généralisées tonico-cloniques (CGTC), est reconnue comme étant délétère pour la mère en augmentant la mortalité maternelle, et pour l'enfant en augmentant la morbidité fœtale (20).

Les CGTC chez la femme enceinte induisent une hypoxie et une bradycardie fœtale (20–22), d'autant plus marquées que les besoins en oxygène sont augmentés au cours de la grossesse (19).

Les conséquences sur le fœtus peuvent être multiples : augmentation des complications obstétricales (21), retentissement sur les mensurations de naissance avec augmentation du risque de retard de croissance intra-utérin et de microsomie (23), risque de fausse couche et de mort fœtale plus élevé (9,24). Le retentissement sur le risque de malformations congénitales est controversé, la plupart des études ne retrouvant pas d'effet tératogène

direct des crises (20,25),(26), tandis que certaines évoquent un lien avec la survenue de CGTC pendant la grossesse (27–29).

La présence de CGTC chez la femme enceinte a également démontré un effet délétère sur le développement de l'enfant, avec une augmentation du risque de retard de développement psychomoteur (24,30,31) et du risque de déficience cognitive (21,32). Avec notamment une diminution du quotient intellectuel (QI) par rapport aux enfants nés de mère épileptique sans CGTC en cours de grossesse, et par rapport à des sujets contrôles en population générale (33–36). Le risque de retentissement sur le développement de l'enfant semble survenir à partir de cinq CGTC (20,22,37).

Mais ces données restent encore controversées, certains ne retrouvant pas ce lien (38–41), et de nombreux biais pouvant interférer, particulièrement la prise de médicaments antiépileptiques par la mère.

Les autres types de crises : crises partielles non secondairement généralisées et crises généralisées non tonico-cloniques de type crises atoniques, toniques, myoclonies et absences ne semblent pas avoir de retentissement sur l'enfant à naître, que ce soit sur le risque de malformations congénitales ou de retard de développement psychomoteur (19), bien que peu de données traitent de ce sujet, et que ce postulat reste plutôt empirique.

En ce sens, afin d'éviter les crises pendant la grossesse et leur retentissement, il est nécessaire, chez les patientes non libres de crises, d'introduire ou de poursuivre un traitement antiépileptique durant toute la gestation.

Cependant la prise de médicaments antiépileptiques (MAE) pendant la grossesse est également à risque pour le fœtus, et ce sur plusieurs aspects.

En effet, de nombreuses données dans la littérature rapportent une tératogénicité significative des antiépileptiques (26,42–60). Mais également une augmentation des complications obstétricales et périnatales (61,62), un retentissement sur la croissance fœtale (63–65), sur le développement psychomoteur et le devenir cognitif de l'enfant suite à l'exposition in utero aux MAE (21,27,55,60,65–74). Une augmentation des troubles du comportement et des interactions sociales notamment l'autisme est aussi rapportée, particulièrement en cas d'exposition à l'acide valproïque (VPA) (75–79).

Par ailleurs, l'épilepsie en elle-même, en l'absence de crises généralisées tonico-cloniques et d'exposition aux antiépileptiques, ne semble pas avoir de conséquences sur le devenir cognitif de l'enfant à naître (36,80–82) ni sur la survenue de malformations congénitales (33,83,84), même si concernant ces dernières cela reste controversé (54).

La prise de MAE chez la femme enceinte est assez fréquente car entre 0,2 et 0,5% des grossesses se déroulent sous antiépileptique (85–88).

Ce d'autant plus que les MAE sont également utilisés dans d'autres indications que l'épilepsie (89), spécifiquement dans :

- les névralgies du trijumeau (CBZ, VPA, TPM, PHT, lamotrigine (LTG), gabapentine (GBP))
- les douleurs neuropathiques (CBZ, PHT, GBP, LTG, TPM, prégabaline (PGB))
- la migraine (VPA, TPM, GBP, LTG)
- le tremblement essentiel (GBP, TPM)
- les affections psychiatriques et particulièrement les troubles bipolaires (CBZ, VPA, LTG, GBP, OXC, TPM et zonisamide (ZNS)) (90)

La nécessité d'évaluer le retentissement de la prise d'antiépileptiques pendant la grossesse sur l'enfant à naître a induit la création de registres de grossesse, collectant des données sur le devenir des enfants exposés in utero.

Antérieurement la plupart de ces registres étaient rétrospectifs. Depuis les années 2000, de nombreux registres prospectifs et internationaux ont été mis en place. Notamment le registre EURAP (International Registry of Antiepileptic drugs and Pregnancy) créé en 1999, au départ uniquement européen et auquel participent désormais 42 pays répartis en Europe, Australie, Amérique du sud, Inde, Asie et Afrique (45). Il existe également des registres nord-américains : NAREP (Nord-american Registry of Epilepsy and Pregnancy), HOPE (Health Outcome in Pregnancy and Epilepsy) et les registres mis en place par les laboratoires pharmaceutiques afin de suivre le retentissement des molécules qu'ils commercialisent, notamment pour la LTG (91–97).

Historique des médicaments antiépileptiques

Depuis le début de l'utilisation du phénobarbital en 1912, le marché des antiépileptiques s'est nettement enrichi avec tout d'abord l'arrivée de la phénytoïne en 1939, de la carbamazépine en 1965, puis de l'acide valproïque en 1970.

Puis la mise sur le marché des antiépileptiques de seconde génération tels la lamotrigine en 1991, le topiramate en 1995, et le lévétiracétam (LEV) en 2000.

Et enfin tout récemment la commercialisation des antiépileptiques de troisième génération : l'eslicarbazépine, le lacosamide (LCS), la rétigabine (RTG) et le perampanel.

Le tableau 1 résume les trois générations d'antiépileptiques et leur année d'autorisation de mise sur le marché en Europe (15,98,99).

Du fait des apports progressifs de nouvelles molécules antiépileptiques et des constatations du retentissement fœtal de leur exposition in-utero, les pratiques se sont modifiées et les prescriptions de MAE chez la femme enceinte ont évolué avec le temps (100).

Génération d'antiépileptique	Antiépileptique	Année d'introduction en Europe
Première génération	Bromide	1857
	Phénobarbital	1912
	Phénytoïne	1939
	Primidone	1960
	Sulthiame	1960
	Carbamazépine	1965
	Valproate de sodium	1970
Deuxième génération	Vigabatrin	1989
	Oxcarbazépine	1990
	Lamotrigine	1991
	Gabapentine	1994
	Felbamate	1994
	Topiramate	1995
	Tiagabine	1996
	Lévétiracétam	2000
	Prégabaline	2005
	Zonisamide	2007
	Stiripentol	2007
	Rufinamide	2007
	Troisième génération	Eslicarbazépine
Lacosamide		2010
Rétigabine		2011
Perampanel		2012

Tableau 1 Les trois générations d'antiépileptiques et leur année d'autorisation de mise sur le marché en Europe

Dans les années 1980 les femmes enceintes étaient traitées par phénobarbital et phénytoïne, jusque dans les années 1990 où l'acide valproïque et la carbamazépine sont devenues les molécules les plus utilisées (101). Depuis la publication de nombreuses études sur la tératogénicité de l'acide valproïque puis sur son retentissement cognitif sur l'enfant à naître, son utilisation chez la femme enceinte s'est progressivement restreinte au profit des antiépileptiques de deuxième génération, particulièrement de la lamotrigine, qui reste de nos jours le MAE le plus prescrit chez la femme enceinte (81,82,98,102).

Malformations congénitales

Chez les enfants nés de mères épileptiques traitées pendant la grossesse, le risque de malformations congénitales est 2 à 3 fois supérieur à celui de la population générale (26,33,48,73,98,103,104). Il est, tout antiépileptique confondu, de 4 à 10% chez les enfants exposés in utero, contre 2 à 4% dans la population générale (11,12,19,25,43,45,72,74,95,105–107).

Ce risque survient principalement en cas d'exposition durant le premier trimestre de la grossesse (19,21,80,108,109).

La majorité des patientes sont traitées par monothérapie antiépileptique au cours de leur grossesse, représentant entre 60 et 90% des patientes traitées (10,13,29,82,88,110–113).

Cette tendance s'explique par le fait qu'il a été clairement démontré que les polythérapies sont plus délétères pour le fœtus, que ce soit sur le risque de malformations congénitales (20,27,49,69,104,112,114–116) ou sur le risque de retard de développement psychomoteur (30,31,39,82,117–120), avec un QI significativement inférieur à celui des enfants exposés aux monothérapies (36,40,41).

Le sur-risque induit par les polythérapies augmente avec le nombre de MAE, mais surtout en fonction de la présence du VPA.

Une polythérapie comportant du VPA est le traitement le plus à risque pour le fœtus sur les malformations et le retard neuro-développemental (33,80,121). Le risque de malformations congénitales lors d'une exposition à une polythérapie contenant du VPA se situe entre 10,7 et 16,8% selon le MAE associé, contre 2,7 à 3,8% pour une polythérapie sans VPA (29,92,93,107,122,123).

Un effet dose des MAE est également démontré avec une augmentation progressive du risque de malformations congénitales et de retard de développement parallèlement à l'augmentation de la dose en début de grossesse (27,66,69,124,125).

Malgré tout, le risque d'une polythérapie reste toujours supérieur à celui d'une monothérapie même à forte dose (39).

Les malformations retrouvées le plus fréquemment lors de l'exposition aux antiépileptiques sont les malformations cardiaques, notamment atriales (42), les malformations génito-urinaires dont la prévalence passe de 7/1000 en population générale à 22,6/1000 en cas d'exposition (126), les fentes labio-palatines avec un odds ratio (OR) de 3 à 5 par rapport à la population générale (127,128) et une prévalence passant de 1,9/1000 en population générale à 22,6/1000 en cas d'exposition (26,126). On retrouve également les malformations osseuses, notamment au niveau des mains et des doigts, l'hypospadias, le pied bot varus équin, les hernies et l'hydronéphrose ainsi que les anomalies de fermeture du tube neural, au premier rang desquelles se trouve le spina bifida (27,29,80,116,129,130).

Le risque de récurrence en cas de malformation congénitale lors de la première grossesse est élevé toutes molécules confondues, avec un OR à 17,6 (131). Ceci spécialement après exposition au VPA et au TPM, avec un risque de récurrence de 21,9% et 50% respectivement. Alors qu'en cas d'exposition à la LTG ou à la CBZ il n'existe pas d'augmentation du risque de récurrence après un premier cas de malformation (105).

Un certain nombre de malformations sont spécifiques de certains antiépileptiques, notamment les syndromes dysmorphiques, dont les spécificités varient selon la molécule responsable (46,132) : les anomalies de fermeture du tube neural et l'hypospadias, plus fréquents sous VPA et CBZ, les malformations cardiaques sous PB et les hypoplasies des phalanges distales sous PHT (133,134).

Acide Valproïque

Il est maintenant nettement admis dans la littérature que l'acide valproïque est le MAE le plus tératogène (13,43,54,64,120,122,124,131,135,136). Chez les enfants exposés in utero, le risque de malformations congénitales varie entre un OR de 4 à 16,3 par rapport à la population générale (11,25,33,98,104), il est de 2,51 par rapport à la CBZ (88), et le taux varie entre 5,5 et 20,3% (29,107,121,133,137–139).

Un effet dose dépendant est principalement présent pour le VPA, pour la tératogénicité avec une augmentation majeure du risque au-dessus de 1000mg en début de grossesse (19,20,104,121,122,138–143), et sur le risque de retard développemental au-dessus de 800 à 1000mg (33,37,119,135,144,145). Le risque de malformations congénitales à un an passe de 5,6% pour des doses en début de grossesse inférieures à 700mg par jour à 10,4% entre 700 et 1000mg, et à 24,2% pour des doses supérieures à 1000mg (87).

Les malformations les plus fréquentes lors de l'exposition in utero au VPA sont les anomalies de fermeture du tube neural, principalement le spina bifida et de façon beaucoup plus rare les anencéphalies (20,24,87,103,129,146,147). Le taux de spina bifida chez les fœtus exposés au VPA est de 1 à 2%, contre 0,2 à 0,5% en population générale (19,106,114,143).

D'autres malformations sont plus fréquemment rapportées en cas d'exposition au VPA, parmi lesquelles les malformations cardiaques, notamment atriales, les anomalies des gros vaisseaux comme la coarctation de l'aorte (134), les fentes labio-palatines (148), l'hypospadias (80,133), les malformations génito-urinaires, les anomalies squelettiques particulièrement l'hypoplasie radiale (21,83,119), les malformations cérébrales comme l'agénésie partielle du corps calleux, la lissencéphalie et les anomalies ventriculaires (83,149), les anomalies des doigts comme l'arachnodactylie ou les doigts surnuméraires (109,150), la trachéomalacie, les pieds bots varus équins (130), et le strabisme (151).

Par ailleurs, l'exposition au VPA au cours de la grossesse peut induire une embryofœtopathie au valproate, caractérisée par un syndrome dysmorphique avec certains éléments spécifiques à cette molécule.

Cette dysmorphie est caractérisée par une trigonocéphalie, une hypoplasie du massif facial moyen, un front haut et bombé, une proéminence de la crête métopique, une raréfaction des sourcils en région médiane, un épicanthus avec hypertélorisme, une ensellure nasale marquée, un nez épaté, des narines antéversées, un philtrum large et plat, une lèvre

supérieure fine avec effacement de l'arc de Cupidon et une lèvre inférieure épaisse, une petite bouche tombante, des oreilles mal ourlées et des cheveux bas implantés (20,22,41,130,132,150–152).

Phénobarbital

Le PB est également reconnu comme étant tératogène dans la littérature (19,20,87,106,115,116,153,154) avec un taux de malformations congénitales allant de 4,2 à 13,7% (98,122,133,139).

Une dose dépendance est également évoquée avec un risque plus important en cas de doses supérieures à 150mg en début de grossesse, passant de 5,4% pour des doses inférieures, à 13,7% pour des doses supérieures (87).

Les malformations les plus fréquentes sous PB sont les malformations cardiaques (69,80,134). Mais il existe également à moindre mesure des fentes labio-palatines (146), ainsi qu'un syndrome dysmorphique aspécifique (32).

Phénytoïne

La tératogénicité de la PHT a été discutée, certains articles ne retrouvant pas d'augmentation des malformations congénitales par rapport à la population générale (11,121,124). Mais une majorité des données de la littérature reste en faveur d'une augmentation du risque de malformations congénitales en cas d'exposition in utero (19,106,153–156) avec un risque variant entre 2,4 et 10,7% (33,133,138,139).

La malformation la plus spécifique de l'exposition à la PHT est l'hypoplasie des doigts, notamment des phalanges distales (27,41,49,69,116,157). Des fentes labio-palatines peuvent également survenir (21,80,146).

Il existe une embryofœtopathie aux hydantoïques, caractérisée par un syndrome dysmorphique spécifique et une hypoplasie des doigts (158). Ce syndrome survient dans 11% des grossesses sous PHT (122).

Le syndrome dysmorphique est caractérisé par une implantation basse des cheveux, un cou court ou palmé, un petit nez, une ensellure nasale marquée, un épicanthus, un hypertélorisme, des oreilles mal ourlées, un triphalangisme du pouce, une grande bouche avec des lèvres larges et proéminentes, et un hirsutisme facial (20,32,38,132,159,160).

Carbamazépine

La tératogénicité de la CBZ est également largement controversée dans la littérature. Un certain nombre d'études ne retrouve pas d'augmentation du risque de malformations

congénitales par rapport à la population générale (11,80,106,124,137), et un risque inférieur aux autres MAE (154,161). Le taux de malformations congénitales après exposition in utero à la CBZ se situe entre 2,9 et 3%, soit un taux identique à celui retrouvé dans la population générale (29,123,133).

A l'inverse, certaines études retrouvent une tératogénicité de la CBZ (19,121), avec un taux de malformations congénitales situé entre 5,6 et 8,2% (98,138,139), soit un OR entre 2,5 et 4,9 par rapport à la population générale (25,104).

Le taux de malformations est donc variable selon les études, et certains auteurs qualifient le risque d'intermédiaire (156).

Une dose dépendance est évoquée pour la CBZ, avec une augmentation croissante du risque de malformations congénitales et de retard de développement en fonction de la dose. Notamment, le risque de malformations congénitales à un an passe de 3,4% pour des doses inférieures à 400mg par jour en début de grossesse, à 5,3% entre 400 et 1000mg, et à 8,7% au-dessus de 1000mg (87,114,162).

Les malformations congénitales les plus fréquemment retrouvées après exposition à la CBZ in utero sont les anomalies de fermeture du tube neural, principalement le spina bifida (20,21,24,87,114,116).

Le risque est de 0,5 à 1% après exposition, contre 0,2 à 0,5% dans la population générale (19,103,163), soit un OR de 2,6 (164).

Il est également retrouvé des hypospadias (69), des malformations cardiaques (134), des fentes labio-palatines (122), des anomalies cranio-faciales mineures, une hypoplasie des ongles (136,165), et des malformations génito-urinaires (84,149).

Il a également été décrit un syndrome dysmorphique à la CBZ, avec des anomalies aspécifiques et certaines plus caractéristiques. Ces anomalies comprennent un front proéminent, un épicanthus, un nez court avec une ensellure nasale marquée, un philtrum long, des fentes palpébrales orientées vers le haut, une micrognathie, un palais ovalaire, et une langue protrusive (132,166).

Lamotrigine

La lamotrigine est aujourd'hui considérée comme la molécule antiépileptique la plus sûre pour l'enfant à naître, notamment concernant le risque de malformations congénitales (17,20,106,108,120,156).

Certaines études, principalement le registre Nord-Américain de grossesses et antiépileptiques avaient mis en évidence une augmentation du risque de fentes labio-palatines sous LTG, avec un risque relatif (RR) particulièrement élevé de 10,4 par rapport à la population générale (167,168). Mais ces données ont ensuite été infirmées par des études plus récentes, particulièrement les autres registres internationaux (29,86,124).

Le taux de malformations congénitales après exposition in utero à la LTG varie entre 0 et 4,9% selon les études, soit un taux identique à celui retrouvé dans la population générale (24,33,92,93,122,123,133,137,138).

Une dose dépendance est retrouvée, avec un taux de malformations passant de 2% pour des doses en début de grossesse inférieures à 300mg, à 4,5% pour des posologies supérieures (80,87,98).

Lévétiracétam

Les données concernant le LEV pendant la grossesse restent encore insuffisantes, mais commencent à s'enrichir. Il ne semble pas y avoir d'augmentation du risque de malformations congénitales suite à l'exposition in utero au LEV (20,86,124,169–172).

Le taux de malformations se situe entre 1,6 et 2,7%, soit un taux identique à celui de la population générale (98,122,133,173,174).

Autres médicaments antiépileptiques

Très peu d'études traitent de l'exposition aux autres antiépileptiques in utero, du fait du faible nombre de patientes exposées lors de la grossesse, les traitements connus comme étant sûrs comme la LTG étant préférés.

La plupart des études retrouvent une tératogénicité du topiramate (106,175), avec notamment une augmentation du risque d'hypospadias de 5,1% contre 1/300 en population générale, soit un risque 14 fois supérieur, un taux de fentes labio-palatines de 2,2% contre 1/500 en population générale, soit un risque multiplié par 11 (122,124,149,176).

Le taux de malformations congénitales sous TPM varie entre 3 et 6,8% (98,133), deux fois plus élevé si l'indication du traitement est l'épilepsie par rapport à la migraine (177).

Deux études ne retrouvent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales après exposition au TPM in utero (86,178).

Les données concernant l'oxcarbazépine semblent plutôt rassurantes, la majorité ne rapportant pas de sur-risque de malformations congénitales suite à son exposition in utero (11,20,86,179). Le taux de malformations se situe entre 2,4 et 3,3%, soit le même que celui de la population générale (98,180).

Cependant deux études ont retrouvé une augmentation du risque de malformations congénitales sous OXC : la première avec un OR élevé à 10,8 par rapport à la population générale (25), la deuxième étant un case report décrivant des malformations cardiaques et rénales survenues chez un nouveau-né exposé in utero (181).

La gabapentine a été également peu étudiée, ce qui ne permet pas de pouvoir conclure. Mais les données sont toutes en faveur d'une absence de tératogénicité de cette molécule

(17,20,86,98,182). Le taux de malformations est de 4,5% dans les études, semblable à celui de la population générale (24,122).

Le vigabatrin (VGB) étant très peu utilisé chez l'adulte du fait de son risque à long terme de 30 à 40% de rétrécissement concentrique irréversible du champ visuel (183). Il a donc été peu étudié lors de la grossesse. Une étude a retrouvé un taux de malformations congénitales de 14,5% (122).

Une étude sur 26 patientes sous zonisamide (ZNS) a retrouvé 2 cas de malformations congénitales : une anencéphalie et une malformation atriale, ne permettant pas de conclure sur la tératogénicité de ce médicament, ce d'autant plus qu'il incluait des polythérapies (184).

Complications obstétricales et croissance fœtale

Le risque de complications obstétricales semble différent chez les patientes épileptiques sous MAE par rapport à celui de la population générale, bien que les données de la littérature ne soient pas toutes concordantes.

Les césariennes semblent plus fréquentes dans cette population (10,13,73,132), avec un taux de 17,3 contre 11,55% en population générale (12). Mais toutes les données ne concordent pas sur ce point (29,185,186). Cette augmentation du nombre de césariennes peut s'expliquer par la crainte d'un risque accru de crises généralisées tonico-cloniques en périnatal, lors du travail et des efforts de poussée, du fait du contexte de stress, de douleur et de manque de sommeil, ou à cause de la survenue effective de crises (19,106). Pour autant, les césariennes programmées de façon systématique pour cause d'épilepsie chez la mère ne sont plus recommandées.

Les hémorragies maternelles périnatales semblent également plus fréquentes chez les patientes épileptiques qu'en population générale (10,60), que ce soit les hémorragies de la grossesse avec un risque multiplié par deux (29,73), surtout en cas de traitement par CBZ ou LTG (13), ou les hémorragies vaginales post-natales (187,188). De la même manière, certaines études vont à l'encontre de ces données (185,186,189). Cette augmentation du risque d'hémorragie sous traitement est parfois rapportée à l'activité d'induction enzymatique de certains antiépileptiques, notamment de la CBZ, responsable d'une diminution du taux de vitamine K chez la mère, et chez le fœtus (190,191).

Le risque de fausses couches spontanées (FCS) et de mort fœtale in utero (MFIU) est augmenté chez les épileptiques sous MAE de façon constante dans la littérature (9,20,29,62,73,89,154) avec un risque multiplié par 2 ou 3 par rapport à la population générale (74). Ce sur-risque peut s'expliquer par le plus fort taux de malformations congénitales sous MAE, responsable d'une plus importante mortalité fœtale et périnatale (10,136).

De plus, le risque de pré-éclampsie ou d'éclampsie est augmenté de façon homogène dans les données de la littérature chez les patientes épileptiques (10,13,136,188), multiplié par deux par rapport au risque de la population générale (73).

L'augmentation du risque de prématurité dans la population épileptique reste très controversée. Certaines études ne le retrouvent pas de façon significative (29,132,185), à l'inverse d'autres (10,187) décrivent un risque multiplié par deux par rapport à la population générale (73).

Parmi les autres complications obstétricales dont le risque est augmenté dans la population de patientes épileptiques, on note l'hypertension artérielle (HTA) gravidique (192), le retard de croissance intra-utérin (RCIU) (132), les grossesses extra-utérines (GEU) (62), l'anémie, les infections urinaires, les nausées et vomissements (187), le déclenchement du travail, et l'hypotonie utérine lors du travail (13). La modification du risque de diabète gestationnel est quant à elle controversée dans cette population (12,29).

Les risques de rupture prématurée des membranes, de menace d'accouchement prématuré (MAP), d'accouchement dirigé (forceps ou ventouse) et la durée du travail ne sont pas modifiés chez les patientes épileptiques (29,185,186).

La prise de MAE au cours de la grossesse retentit également sur la croissance fœtale (63). Le périmètre crânien (PC) est significativement réduit par rapport à celui des enfants de la population générale (62,66,193), notamment sous VPA et CBZ avec une différence de 0,2 à 0,4cm (194). De même le risque de microcéphalie, défini par un périmètre crânien inférieur au 3^{ème} percentile soit 32,5cm, est augmenté dans cette population (13,65,116,195) de 6 à 8,8% sous PHT et CBZ contre 1,9% en population générale (155). A l'inverse, certaines études ne retrouvent pas ce lien (196,197).

De façon analogue, le poids de naissance est moindre chez les enfants nés de mères épileptiques sous traitement, avec une différence de 46 à 208g par rapport aux sujets contrôles, notamment sous OXC et CBZ (48,198). Cette différence de poids a également été mise en évidence après exposition in utero au TPM et au LEV (178,199). Le risque de microsomie, défini par un poids de naissance inférieur au 3^{ème} percentile soit 2,5kg, est lui aussi augmenté chez les enfants exposés aux antiépileptiques, avec un RR entre 2,16 et 2,8 par rapport à la population générale (10,13,188,200).

Ce retentissement porte également sur la taille du nouveau-né exposé, inférieure à la population générale (66,198).

Ces différences ont tendance à se réduire avec le temps, avec une normalisation du PC à 24 mois, et du poids à 36 mois (201).

Les nouveau-nés de mères épileptiques traitées ont également un risque augmenté de score d'Apgar <7 à 1 minute (10,64,188) avec un RR situé entre 2 et 3,7 (80,200). Cette différence disparaît à 5 minutes (201).

Développement psychomoteur, cognition et troubles du comportement

La grande majorité des données de la littérature s'accordent à dire que l'exposition aux antiépileptiques toutes molécules confondues induisent un retentissement négatif sur le développement psychomoteur, la cognition et le comportement des enfants.

Le risque de retard de neurodéveloppement est accru (27,55,60,66,70,73,89,120), les performances intellectuelles sont moindres (36,65,67,69,71) avec un QI inférieur à celui des sujets de la population générale (68,72) de façon plus marquée dans certains domaines comme le langage principalement et la motricité fine (39,40,74,81,202). Les troubles du comportement retrouvés comprennent une hyperexcitabilité, des troubles de l'attention, ainsi que de façon significative un risque accru d'autisme et de troubles du spectre autistique (21,114,132,203).

Ces différences se poursuivent dans le temps, les enfants étant plus fréquemment non diplômés et présentant une réussite moindre aux examens à l'âge de 16 ans, par rapport aux sujets contrôles (204).

Un nombre restreint d'études ne retrouve pas cette différence de neurodéveloppement entre les enfants de mère épileptique et ceux de la population générale (57,58,110).

Le retentissement sur le neurodéveloppement et la cognition n'est pas, comme les malformations congénitales, limité à une exposition au cours du premier trimestre de grossesse, mais plus étendu à toute la grossesse (80) et même pour certains auteurs plus particulièrement présent pour les expositions au 3^{ème} trimestre (41,205).

Evidemment, ces données sont soumises à des biais tels que le niveau socio-culturel des parents et spécialement le QI de la mère qui influe de façon significative sur celui de l'enfant (37,142,206), la survenue de CGTC en cours de grossesse, ainsi que le type, le nombre et le dosage de MAE auquel le fœtus a été exposé, le risque n'étant pas identique pour chacun d'entre eux.

Valproate de sodium

De la même manière que pour les malformations congénitales, le VPA est unanimement décrit comme le MAE le plus délétère sur le développement et la cognition de l'enfant.

Les enfants exposés in utero ont un risque de retard de développement psychomoteur nettement accru par rapport à la population générale (39,132,207,208), et une

augmentation des déficiences mentales de 8,8% contre 1,1% pour les autres MAE (41,98,209,210).

Cette détérioration cognitive est plus particulièrement marquée dans le domaine du langage que ce soit sur le versant expression ou compréhension (114,119,122,211,212), mais aussi dans une moindre mesure pour les performances motrices (81,82).

Le QI des enfants exposés au VPA est significativement inférieur à celui de la population générale (34,36,37,135,213). Il l'est également par rapport à celui des enfants exposés aux autres MAE, comme la LTG, la CBZ et la PHT (22,33,117) avec un QI réduit de 12 points par rapport à celui des enfants exposés aux autres antiépileptiques tous confondus (214). Le retentissement porte sur le QI total (QIT), le QI performance (QIP), mais surtout le QI verbal (QIV) (20,76,162).

Cette détérioration du QI ne disparaît pas avec l'âge avec un suivi jusqu'à 6 ans, contrairement aux autres MAE (145,215). Il y a une perte de corrélation entre le QI de l'enfant et celui de la mère (142), ce qui montre une action directe du VPA sur les performances intellectuelles de l'enfant exposé. Pour autant, la différence de QI entre les enfants exposés au VPA et ceux exposés aux autres antiépileptiques s'atténue avec le temps, entre 3 et 6 ans, peut-être du fait de la prise en charge des troubles (215).

L'exposition au VPA pendant la grossesse augmente également le risque de troubles du comportement de type hyperexcitabilité et trouble avec déficit de l'attention et hyperactivité, ainsi que des troubles de l'adaptation et des interactions sociales (144,216,217).

Il est dorénavant clairement démontré dans la littérature que l'exposition in utero au VPA augmente significativement le risque d'autisme ou de troubles du spectre autistique chez l'enfant à naître et ce quel que soit le moment d'introduction pendant la grossesse, ce qui n'est pas le cas des autres MAE (75–79,119,218–220). Le risque est multiplié par 7 par rapport à la population générale, avec un taux de 8,9% sous VPA contre 0,25% en population générale, et entre 1,9 et 2,5% pour les autres MAE (41,208).

Il existe une corrélation entre l'existence du syndrome dysmorphique de l'encéphalopathie au valproate et celle d'un retard de neurodéveloppement (20,140,152) et de troubles autistiques (221,222).

Phénobarbital

L'exposition au PB en cours de grossesse, principalement au 3^{ème} trimestre (80,115,193,205), semble avoir un impact négatif sur le neurodéveloppement de l'enfant, sur sa cognition et surtout sur les performances verbales. Cet effet a également été démontré chez l'animal (41,214) et tend à disparaître avec l'âge (117).

Cependant il reste controversé dans la littérature (41,114,223).

Phénytoïne

Le rôle de l'exposition à la PHT sur le développement psychomoteur et cognitif de l'enfant est également controversé dans les données de la littérature.

Un certain nombre d'auteurs ne retrouvent pas d'augmentation du risque de retard de développement ni de troubles du comportement et de l'adaptation, ni de déficience cognitive chez les enfants exposés par rapport à la population générale ou aux enfants exposés aux autres MAE comme la LTG et la CBZ. Ce risque est significativement moindre par rapport aux enfants exposés au VPA (117,142,144,145,215).

D'autres mettent en évidence un retentissement de cette exposition sur le développement psychomoteur et sur la cognition de l'enfant, de façon plus marquée pour le langage (80,110,114,214) avec un QI moindre chez les enfants exposés par rapport aux sujets contrôles de 5 à 10 points (41,224–226), et un QI verbal inférieur au QI non verbal (162).

Carbamazépine

Le lien entre retard neuro-développemental et exposition in utero à la CBZ est encore largement discuté dans la littérature, même si les données en faveur de son innocuité semblent se renforcer ces dernières années.

Un certain nombre d'études ne retrouvent pas d'augmentation du risque de retard de développement suite à l'exposition in utero à la CBZ (36,39,80,110,117,209,211,226), notamment sans incidence sur le langage, avec un QI identique à celui de la population générale, et un taux de déficience mentale de 1,9 à 3%, contre 2% sous LTG et 13% sous VPA (41,122,213,225).

Le risque de retard de développement après exposition à la CBZ est significativement inférieur à celui du VPA (37,76,142,145,162,215).

Au contraire certaines études ont mis en évidence une augmentation des retards de développement psychomoteur, des troubles des apprentissages, des interactions sociales et de l'adaptation, et de la motricité fine suite à l'exposition in utero à la CBZ (81,82,114,136,144,165,166,207,214) avec une réduction du QI (227).

Lamotrigine

De façon analogue au risque de malformations congénitales, la LTG est unanimement considérée comme la molécule la plus sûre concernant le risque de retard de développement psychomoteur, les troubles du comportement et de l'adaptation, et le retentissement cognitif de son exposition in utero.

Le développement des enfants exposés est identique à la population générale, notamment sans impact sur les performances verbales (98,144,207,211), avec un risque

significativement inférieur à celui de l'exposition au VPA, et un suivi jusqu'à 6 ans (20,122,142,145,162,215).

Lévétiracétam

Trop peu d'études traitent du développement psychomoteur des enfants exposés au LEV in utero pour pouvoir conclure, mais celles-ci sont toutes concordantes.

Elles sont toutes en faveur de l'innocuité de cette molécule sur le neurodéveloppement, celui-ci étant identique à celui de la population générale chez les enfants exposés, avec un risque de retard significativement inférieur à celui du VPA (98,169,212,228).

Autres médicaments antiépileptiques

Une seule étude s'est intéressée au retentissement de l'exposition au topiramate sur le développement psychomoteur de l'enfant, sur un nombre restreint de cas. Elle a retrouvé une augmentation du risque de retard, avec de moins bonnes performances dans de multiples domaines : visuo-spatial, motricité, coordination, raisonnement logique, et un QIT, QIV et QIP réduits (229).

Aucune étude ne traite du retentissement des autres MAE sur le développement psychomoteur du fait du trop faible nombre de patientes exposées lors de leur grossesse.

Neurotoxicité des médicaments antiépileptiques

Les mécanismes de la neurotoxicité des antiépileptiques sur le cerveau en cours de développement ont été étudiés chez l'animal.

Il s'agit principalement d'une induction de l'apoptose responsable d'une mort neuronale accrue, associée à une inhibition de la migration neuronale par diminution des facteurs de croissance et de la neurotrophine (20,67,122,214).

Il en résulte une réduction du poids cérébral chez l'animal après exposition au VPA de 15%, au PB de 8% et à la PHT de 9,2% (230,231).

L'exposition in utero au VPA, mais aussi à la LTG induit chez le rat une augmentation dose dépendante des malformations hippocampiques et corticales et notamment des dysplasies (232,233).

Aucun effet neurotoxique n'a été retrouvé pour le LEV même à fortes doses (234), et pour la CBZ et le TPM à doses thérapeutiques (41).

Concernant le TPM, il existe une induction de l'apoptose neuronale à fortes doses. Mais l'écart entre dose thérapeutique et dose neurotoxique est très large, contrairement aux MAE comme le VPA, le PB et la PHT (235).

Interactions entre épilepsie et grossesse

Grossesse et contrôle des crises

Entre 50 et 64% des patientes n'ont pas de modification de la fréquence de leurs crises lors de la grossesse (19,236,237). Le contrôle des crises pendant la grossesse dépend donc du contrôle antéconceptionnel.

En effet, le risque de crise pendant la grossesse est de 19,8% en cas de patiente libre de crise au moins 1 an avant la conception, contre 75,2% dans le cas inverse (238).

Plus de la moitié des patientes, entre 50 et 63%, restent libres de crises au cours de leur grossesse (10,29).

A l'inverse, entre 16 et 48% des patientes vont présenter une augmentation de la fréquence de leurs crises pendant la gestation (73,188).

Cette recrudescence est multifactorielle, en lien avec le stress, les émotions et les contrariétés, le manque de sommeil, l'inobservance induite par la peur de la tératogénicité et les effets indésirables, les vomissements répétés et les variations hormonales (239,240).

Elle est également en lien avec la variation des taux sériques des MAE lors de la grossesse.

Pharmacocinétique des médicaments antiépileptiques au cours de la grossesse

Au cours de la grossesse, les taux sériques de la plupart des MAE varient dans le sens de la décroissance (241,242).

Celle-ci est due à différentes modifications induites par la grossesse :

- la diminution de l'absorption intestinale des MAE par réduction de la motilité intestinale, augmentation du pH gastrique, et par les vomissements,
- les modifications de distribution, avec augmentation du volume plasmatique et diminution du taux d'albumine, donc des MAE liés aux protéines,
- les modifications métaboliques, avec accroissement de la glucuronoconjugaison due aux modifications hormonales, et augmentation de l'activité du cytochrome CYP450,
- les modifications de l'excrétion, avec un accroissement du débit sanguin rénal de 50 à 80% responsable d'une augmentation de la clairance des médicaments à élimination rénale (98,243–245).

Ces variations surviennent dès la 10^{ème} semaine de gestation, et retournent à la normale dans le premier mois du post-partum (246).

La LTG est un des antiépileptiques les plus concernés par ces modifications pharmacocinétiques. En effet, son taux sérique diminue de 40 à 60% par rapport au taux pré-conceptionnel, principalement au deuxième et troisième trimestre de grossesse (185,247,248).

Ces modifications sont principalement en lien avec une augmentation de sa clairance rénale pendant la grossesse (249,250).

Il en résulte une perte de contrôle des crises pendant la grossesse, plus importante qu'avec les autres MAE, avec un taux d'augmentation des crises de plus de 40% et la nécessité d'augmenter la posologie ou de changer de molécule plus fréquemment (28,251,252).

Un monitoring du dosage plasmatique de la LTG est donc largement recommandé de façon mensuelle au cours de la grossesse, afin de permettre les ajustements posologiques nécessaires (253,254).

De la même façon, le taux sérique revenant à son état antérieur dans le mois suivant le post-partum, il est nécessaire de diminuer la posologie après l'accouchement afin d'éviter les surdosages.

Enfin, le taux sérique de la LTG est également nettement réduit par les contraceptifs oraux oestro-progestatifs, avec une diminution jusqu'à 50% (15,17,18,255,256). Il est donc nécessaire de le monitorer également en antéconceptionnel, afin d'éviter une forte augmentation sérique juste avant la grossesse après arrêt du contraceptif oral. Il en va de même après l'accouchement, lors de la reprise du contraceptif afin d'éviter une nouvelle perte d'efficacité (98).

Le taux sérique de la CBZ est très peu modifié pendant la grossesse (257,258).

Celui du VPA est réduit de 50%, principalement par diminution du taux de protéines, le PB de 55%, la PHT de 60% par augmentation de la clairance rénale et diminution du taux de protéines (239).

Le taux sérique du LEV est réduit de 50%, principalement au 3^{ème} trimestre de grossesse (174,259–261), celui du TPM de 30 à 40%, principalement au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre (262,263), tous les deux par augmentation de la clairance rénale. Des ajustements posologiques sont donc nécessaires afin d'éviter la recrudescence des crises.

Celui de l'OXC diminue de 26,2% au 1^{er} trimestre, de 36,5% au 2^{ème}, et de 38,2% au 3^{ème} (264,265), et celle du ZNS diminue (266), tous les deux par augmentation de la clairance rénale.

Les variations du taux de GBP et PGB au cours de la grossesse ne sont pas connues, mais devant leur élimination à prédominance rénale, on peut suspecter une diminution par augmentation de leur clairance (239).

Enfin, les MAE ont un passage transplacentaire pendant la grossesse variable selon les molécules.

Celui de la LTG est important, avec un ratio taux sérique fœtal/ taux maternel de 1,2 à la naissance (249,267).

Le ratio taux du nouveau-né sur taux de la mère à la naissance est de 1,21 pour le LEV, 0,78 pour la CBZ, 1 pour le TPM, 1,74 pour la GBP, et inférieur à 1 pour l'OXC, soit un passage transplacentaire important (161,244,261,268,269).

Le passage trans-placentaire du VGB est faible, et celui du ZNS est de 92% du taux sérique maternel (270,271).

Allaitement et médicaments antiépileptiques

L'allaitement maternel a longtemps été déconseillé aux femmes sous antiépileptiques, afin d'éviter une prolongation de l'exposition du nouveau-né après l'accouchement.

De ce fait, la proportion de femmes épileptiques allaitant au sein est réduite, soit 50% chez les patientes sous antiépileptique, contre 85% dans la population générale. La durée de l'allaitement maternel est raccourcie, de 4,7 mois en moyenne chez les épileptiques traitées contre 9,3 mois dans la population générale (272).

De nombreuses études se sont intéressées à l'allaitement maternel sous antiépileptiques ces dernières années (18,241,273).

Le passage des MAE dans le lait maternel est variable selon la molécule, et dépend du taux de protéines et de graisses du lait (274).

Les antiépileptiques de première génération comme le VPA, la CBZ et la PHT sont considérés comme sûrs pour l'enfant nourri au sein, car leur passage dans le lait est faible, et le taux sérique du nouveau-né reste infra-thérapeutique (275,276). Le passage du VPA dans le lait est inférieur à 10%, et celui de la CBZ autour de 40% (19,161,277). L'allaitement avec ces molécules est donc possible.

Le passage du PB est faible dans le lait, mais du fait d'une élimination lente, il existe une accumulation chez le nouveau-né nécessitant une surveillance et des dosages sériques en cas d'allaitement (278,279).

Les nouveaux antiépileptiques ont un passage dans le lait beaucoup plus important (185).

Le passage de la LTG dans le lait se situe entre 30 et 60%, avec un taux chez le nouveau-né de 20 à 30% celui de la mère.

L'élimination de la LTG par le nouveau-né est lente, du fait d'une faible activité de glucuronoconjugaison chez ceux-ci, responsable d'une accumulation de la molécule, avec parfois des taux élevés. Ce d'autant plus que le taux maternel de LTG remonte après l'accouchement comme décrit précédemment.

Par ailleurs, aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les nouveau-nés allaités sous LTG. Un seul case report a noté une apnée sévère chez un nourrisson de 16 jours allaité au sein sous LTG (280).

L'allaitement est donc possible, mais des dosages sériques chez le nouveau-né sont recommandés pendant la durée de l'allaitement, ainsi qu'une surveillance clinique (249,267,281–283).

Le LEV et le TPM passent de façon importante dans le lait, respectivement entre 50 et 100% pour le LEV, et entre 85 et 100% pour le TPM. Mais le taux sérique du nouveau-né reste faible et infra-thérapeutique, environ 13% de la dose maternelle pour le LEV, du fait d'une élimination rapide de ces molécules. Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez le nouveau-né nourri au sein avec ces molécules. L'allaitement est donc possible (24,244,259,268,284,285).

Le passage dans le lait pour l'OXC se situe autour de 50%, pour la GBP à près de 100%, le ZNS entre 50 et 100%, tous sans effets secondaires retrouvés chez le nourrisson (98,106,269,271,286).

Le VGB passe peu dans le lait maternel, avec un taux sérique de l'enfant autour de 4% du taux maternel (270).

L'allaitement maternel chez les épileptiques traitées est donc possible, et même recommandé. La balance bénéfice-risque reste en faveur des bienfaits de l'allaitement au sein, même sous traitement du fait du passage faible ou de l'élimination rapide de ceux-ci, et de la bonne tolérance de l'enfant. Seules des précautions sont à prendre avec les molécules à élimination lente comme la LTG et le PB avec des dosages réguliers chez le nouveau-né, et une surveillance clinique (242,287), ainsi que pour les molécules sédatives, notamment les benzodiazépines, avec surveillance du tonus et de la succion (278).

Gestion épilepsie et grossesse

Il convient malgré tout de noter que 90% des grossesses survenant chez des patientes épileptiques traitées se déroulent sans complications, et donnent le jour à un nouveau-né en bonne santé (65,101,112,288,289).

La grossesse est donc possible chez les épileptiques sous MAE, mais doit être planifiée et gérée avec prudence afin d'éviter les conséquences néfastes sur le fœtus, et sur la mère.

Il faut évaluer la nécessité de poursuite du traitement si la patiente est libre de crise depuis plusieurs années, et l'arrêter dans la mesure du possible.

En cas de nécessité de traitement, il est nécessaire de l'adapter au mieux avant la conception, afin d'avoir un contrôle optimal des crises avant même l'arrêt de la contraception.

Il faut choisir le médicament antiépileptique le moins tératogène et le moins nocif pour le neurodéveloppement de l'enfant, à dose minimale efficace, et en monothérapie si cela est possible. Il est nécessaire d'éviter au maximum le VPA, et de favoriser les molécules les plus sûres comme la LTG.

Un bon contrôle des crises, et particulièrement des CGTC est nécessaire, avec réduction au maximum des facteurs favorisants comme le stress ou le manque de sommeil.

L'allaitement ainsi qu'un suivi échographique rapproché sont recommandés. (16,18,27,74,94,118,287,290–296)

Le taux d'acide folique chez les patientes épileptiques est inférieur à celui de la population générale, dû au fait que les MAE l'abaissent (297,298). Ceci est responsable d'une augmentation des malformations congénitales, et notamment des anomalies de fermeture du tube neural avec un OR à 5,8 en cas de déficit en folates (25). En effet le déficit en folates

est responsable d'une augmentation de l'apoptose, et d'une diminution de la régénération neuronale (41).

Dans la population générale, la supplémentation en acide folique prévient 50 à 70% des anomalies de fermeture du tube neural, avec un OR à 0,6 (85,299–309).

Peu de données rapportent cet effet préventif dans la population épileptique (19,20,24,103,122), et certaines ne le retrouvent pas (29,148). Quelques-unes l'ont à l'inverse démontré (124,129,135,140,185), ainsi qu'une réduction des fausses couches spontanées, probablement en lien avec une réduction des malformations congénitales majeures (98,310).

La supplémentation en acide folique est donc recommandée de façon plus systématique dans la population épileptique qu'en population générale, et à une dose supérieure de 5mg contre 0,4mg. La supplémentation doit débuter un mois avant la conception, et se poursuivre tout le premier trimestre de grossesse.

De ce fait, chez les patientes épileptique elle est plus fréquente que dans la population générale. Entre 66 et 80% des épileptiques sont supplémentées pendant la grossesse et 32% en antéconceptionnel, contre seulement 20% en population générale (13,102,311).

Objectif de l'étude

La littérature est abondante concernant la tératogénicité des antiépileptiques, moins concernant le retentissement sur le développement psychomoteur et particulièrement pour les nouveaux antiépileptiques, exception faite de la LTG.

Les polythérapies étant plus délétères que les monothérapies, il paraît nécessaire d'étudier uniquement les monothérapies afin d'avoir une juste estimation de l'effet de chaque molécule.

Ce travail a eu pour but d'évaluer le développement psychomoteur des enfants nés de mère épileptique exposés in utero aux antiépileptiques en monothérapie.

Matériel et méthodes

Ce travail a été réalisé sous la forme d'une étude de cohorte observationnelle rétrospective.

Recrutement de la population

Les enfants étudiés sont des enfants nés de mère épileptique, exposés à une monothérapie antiépileptique durant la totalité de la grossesse, sans modification ni ajout de molécule antiépileptique en cours de grossesse, âgés de 15 mois à 10 ans révolus.

Ils ont été repérés par le biais de leur mère, selon trois sources :

- La base de pharmacovigilance sur la tératogénicité nommée « Terappel » des centres de pharmacovigilance de Limoges et de Lyon. Dans cette base sont répertoriées toutes les grossesses déclarées sous traitement, quel qu'il soit. Les déclarations sont réalisées par des professionnels de santé médicaux et paramédicaux.
- La base de pharmacovigilance sur l'allaitement et les médicaments nommée « Gerappel » du centre de pharmacovigilance de Lyon. Dans cette base sont répertoriées toutes les patientes déclarées allaitantes sous traitement, quel qu'il soit. Les déclarations sont réalisées par des professionnels de santé médicaux et paramédicaux, mais également par les patientes elles-mêmes.
- La base de données obstétricale des Hospices Civils de Lyon, en croisant les données « accouchement » et « épilepsie », cette base informatique ayant débuté en 2007.

La période d'inclusion s'étendait d'avril 2003 à avril 2012, afin que les enfants mis au monde soient âgés de 15 mois à 10 ans révolus au moment de l'étude.

Les critères d'inclusion étaient : patiente épileptique, sous traitement antiépileptique en monothérapie durant toute la grossesse ayant donné naissance à un enfant vivant dans la période souhaitée.

Les critères d'exclusion étaient la polythérapie antiépileptique, tout changement ou ajout de molécule en cours de grossesse, et les enfants âgés de moins de 15 mois ou de 11 ans et plus.

Toutes les expositions ont été prises en compte, quel que soit le nombre de patientes pour chaque molécule.

Recueil de données

Les patientes recrutées ont été contactées par téléphone.

Leurs coordonnées ont été obtenues par le biais de leur source de recrutement, soit dans le dossier de déclaration à la pharmacovigilance, soit dans leur dossier médical du centre hospitalier universitaire (CHU) de Limoges ou des Hospices Civils de Lyon. Si indisponibles par ce biais, les coordonnées ont été obtenues par contact du professionnel de santé ayant déclaré la patiente, ou par contact du médecin traitant.

Lors du contact téléphonique avec les patientes, l'objectif et le déroulement de l'étude était expliqué, et leur accord oral demandé.

En cas d'accord de la patiente, les données ont été recueillies par le biais d'un questionnaire standardisé reproduit en annexe qui leur était soumis par téléphone.

Une confirmation écrite de leur accord était demandée, adressée par mail.

Le questionnaire standardisé était composé de deux parties. Une partie recueil d'informations médico-sociales soumise à toute la population, et une partie évaluation du développement psychomoteur par l'Inventaire du Développement de l'Enfant (IDE), uniquement pour les enfants âgés de 15 à 72 mois (soit 6 ans et 0 mois).

La partie recueil d'informations collectait des données dans différents domaines :

- Données socio-économiques : composition de la fratrie, niveau socio-économique comprenant l'emploi et le niveau d'études des parents selon les catégories INSEE. Les niveaux d'étude selon l'INSEE sont divisés en 6 : le niveau V bis, comprenant l'absence de diplôme et le diplôme national du brevet, le niveau V pour le brevet d'étude professionnel (BEP) et le brevet de technicien supérieur (BTS), le niveau IV comprenant le baccalauréat général ou professionnel, le niveau III pour le diplôme universitaire de technologie (DUT) et le certificat d'aptitude professionnelle (CAP), le niveau II comprenant les licences et masters, et le niveau I pour le doctorat.
- Données médicales : Type d'épilepsie présentée par la mère, autres antécédents maternels, antécédents familiaux et antécédents ou pathologies actives chez les enfants concernés par l'étude. Latéralisation des parents et des enfants.
- Déroulement de la grossesse et de l'accouchement : âge des parents lors de la grossesse, type de grossesse : spontanée ou non, unique ou multiple, observance de l'antiépileptique et dosage, consommations pendant la grossesse (toxiques et médicaments), supplémentation en acide folique, survenue de crises en cours de grossesse, leur type et nombre, pathologies obstétricales, suivi échographique, déroulement de l'accouchement, terme, mensurations de naissance, complications à l'accouchement, allaitement et sa durée.
- Scolarité de l'enfant, aides mises en place et développement : classe actuelle, redoublements, troubles de développement et difficultés scolaires, nécessité de rééducation, de prise en charge dans une structure d'aide ou de scolarisation adaptée, suivi médical spécialisé.

La partie évaluation du développement psychomoteur de l'enfant était réalisée via l'échelle générale de l'Inventaire de Développement de l'Enfant, reproduite en annexe.

L'inventaire de développement de l'enfant (IDE) est la version française du Child Development Inventory (CDI). C'est une échelle permettant l'évaluation du développement psychomoteur de l'enfant avec la détermination de son âge de développement, et la détection d'un risque de retard de développement. Elle a été validée dans la littérature, d'abord en anglais, puis dans sa version française, avec une bonne sensibilité (entre 80 et 100%) et une bonne spécificité (92 à 96%) pour la détection de retards de développement

psychomoteur. Elle est corrélée au QI et à l'âge de développement de l'enfant, et n'est pas influencée par le niveau d'éducation des parents (312–316).

Elle est constituée d'items évaluant le niveau de l'enfant dans différents domaines : le domaine social, l'autonomie, la motricité fine et globale, l'expression et compréhension du langage, et l'apprentissage des lettres et des nombres. Elle s'adresse aux enfants âgés de 15 à 72 mois, soit 6 ans et 0 mois.

Cette échelle peut être réalisée par des professionnels médicaux ou paramédicaux, ou bien par la mère elle-même.

Elle comporte deux versions : une version courte appelée échelle générale évaluant l'âge global de développement de l'enfant, et donc le risque de retard global de développement, avec une durée de passation d'environ 5 minutes, et une version longue appelée échelle complète évaluant l'âge de développement dans chacun des domaines investigués, et donc le risque de retard dans chacun de ces domaines, avec une durée de passation entre 20 et 30 minutes.

Dans ce travail, l'échelle générale a été utilisée, en raison du temps de passation réduit.

Les résultats de cette échelle sont donnés sous forme d'un âge de développement global, d'un quotient d'âge défini par le rapport entre cet âge de développement et l'âge réel de l'enfant, et d'un risque de retard de développement, catégorisé en « haut risque » et « risque » correspondant à un risque de retard, ou « médiane » correspondant à une absence de risque de retard, et « surévaluation », correspondant à un score surévalué par les parents, ou à un enfant très en avance sur son développement.

Au moment de l'appel, les critères d'inclusion et d'exclusion ont été vérifiés auprès de la mère, et chaque enfant de la fratrie exposé in utero à une monothérapie pendant toute la grossesse sans changement de molécule âgé de 15 mois à 10 ans a été étudié.

Les enfants nés de grossesses multiples ont été considérés comme issus de grossesses distinctes.

Pour les enfants d'une même fratrie issus du même père, le questionnaire était repris pour chaque enfant à partir de la section « déroulement de la grossesse », et pour les enfants issus d'une grossesse multiple à partir de la section « déroulement de l'accouchement », les données antérieures étant identiques pour chacun des enfants. Pour les enfants de père différents, le questionnaire était entièrement repris pour chacun.

Après l'appel, les données ont été anonymisées, avec mise en place d'un code pour chaque mère, et chaque enfant de la fratrie étudié.

La période d'investigation s'est étendue de mars à juillet 2014.

Les données manquantes après interrogatoire maternel ont été complétées si besoin par consultation du dossier médical ou du dossier de pharmacovigilance.

En cas de mise en évidence d'un risque de retard de développement psychomoteur non connu, un courrier a été adressé au professionnel de santé l'ayant déclaré au centre de pharmacovigilance ou au médecin traitant. Ce courrier l'informait de la mise en évidence de ce risque, et proposait de demander à l'enfant une consultation spécialisée neuropédiatrique afin d'explorer ces troubles et de proposer une prise en charge adaptée. Le modèle de cette lettre type est reproduit en annexe.

La méthodologie de cette étude a été soumise au comité d'éthique du CHU de Limoges, présidée par le Dr TERRIER, et a reçu un avis favorable le 26 mars 2014 sous le n°136-2014-03.

Recodage des variables

Les antiépileptiques comprenant plus de 10 cas d'exposition ont été analysés distinctement, soit pour la LTG, le VPA, la CBZ, le LEV et le PB. Le reste des antiépileptiques, comportant l'OXC, le TPM, la GBP et le clobazam (CLBZ), a été associé dans un groupe nommé « autres MAE ».

Les résultats « médiane » et « surévalué » déterminé lors de l'évaluation du risque de retard du développement chez les enfants par le questionnaire générale de l'IDE ont été regroupés comme étant « sans risque de retard », et les résultats « risque » et « haut risque » comme étant à « risque de retard ».

Le niveau d'étude des parents a été divisé en deux catégories : « haut niveau d'études », comprenant les niveaux I, II et III des catégories de l'INSEE, et « bas niveau d'études » comprenant les niveaux IV, V et V bis.

L'observance du traitement antiépileptique pendant la grossesse était qualifiée de « bonne » si aucun oubli n'était rapporté, « assez bonne » si quelques rares oublis étaient survenus, et « mauvaise » en cas d'oublis réguliers du traitement.

Les valeurs seuil définissant un « dosage élevé » du MAE ont été définies comme suit : LTG= 300mg, VPA= 1000mg, CBZ= 1000mg, LEV= 3000mg, PB= 150mg, OXC= 1200 mg, TPM= 200mg, GBP= 1600mg.

Analyse statistique

Après avoir étudié les caractéristiques de la population éligible et incluse dans l'étude, il a été conduit une analyse descriptive des caractéristiques de la population maternelle, puis des caractéristiques de la grossesse et des enfants exposés pour chacun des MAE.

Le critère de jugement principal était la présence de difficultés de développement, évalués chez tous les enfants (« enfants de tous âges »).

Pour les enfants âgés de 15 à 72 mois, le critère de jugement était le risque de retard de développement, basé sur le résultat de l'échelle générale de l'IDE. Ce groupe a été nommé « enfants de moins de 6 ans. ».

Pour déterminer le niveau de risque des différents MAE dans le risque de survenue de trouble du développement, la lamotrigine a été considérée comme la molécule de référence car il s'agit de la seule molécule antiépileptique ayant démontré son innocuité sur le développement psychomoteur de l'enfant exposé in utero (98,142,144,145,207,215).

Une analyse bivariée a d'abord été conduite pour déterminer les variables associées à un risque de difficultés de développement sans prise en compte des facteurs d'ajustement. Les variables ayant un seuil de significativité inférieur à 0,25 lors de l'analyse bivariée et les variables reconnues dans la littérature comme pouvant être associées à un risque de difficultés du développement (en particulier : le niveau d'étude des parents, l'exposition in utero à la CBZ, au PB, aux autres MAE, à l'alcool, aux psychotropes, la supplémentation en acide folique, l'observance thérapeutique du MAE, la prématurité, la souffrance fœtale aigue, la microsomie et la microcéphalie, un score d'Apgar inférieur à 7 à une minute, et le sexe féminin de l'enfant) ont été introduites dans un modèle de régression logistique multivarié. La méthode utilisée était un modèle pas à pas descendant. Seules les variables du modèle multivarié avec un seuil de significativité inférieur à 0,05 constituaient les variables associées de façon significative à un risque de difficultés du développement. Cette analyse a été conduite d'abord chez tous les enfants, puis seulement chez les enfants âgés de 6 ans et moins en prenant en compte les résultats de l'échelle IDE.

Résultats

Description de la population éligible et incluse

Au total 325 patientes épileptiques ayant eu une grossesse sous monothérapie ont été recrutées. Parmi ces patientes, 60 avaient accouché hors de la période d'inclusion : après avril 2012, donnant naissance à des enfants âgés de moins de 15 mois, 3 sous LTG et un sous clonazépam (CLNZ), et 56 avant avril 2003, donnant naissance à des enfants âgés de 11 ans et plus, 24 sous VPA, 15 sous PB et 12 sous CBZ, 3 sous CLBZ, et un respectivement sous GBP et CLNZ.

Au total, **265 patientes étaient éligibles pour l'étude**. Parmi ces patientes, 169 ont été retrouvées grâce à la base de données de pharmacovigilance Gerappel, 119 grâce à la base Terappel, dont 93 à Lyon, 26 à Limoges, et 41 grâce à la base obstétricale. Il y avait 56 patientes qui étaient répertoriées dans deux des trois bases, et 4 dans les trois à la fois.

La molécule la plus fréquemment retrouvée était la LTG (135 patientes éligibles), 46 étaient sous VPA, 24 sous CBZ, 22 sous LEV, 9 respectivement sous TPM et PB, 6 respectivement sous CLNZ, GBP et OXC, et 2 sous CLBZ.

Parmi les patientes éligibles, le dossier de pharmacovigilance était introuvable dans 27 cas, et les coordonnées des patientes n'ont pas pu être obtenues pour 51 cas. Au total 187 patientes ont pu être contactées.

Parmi les 187 patientes contactées, 60 n'ont pas répondu aux différents appels, 25 ont été exclues après appel du fait de la présence de critères d'exclusion (mise en route, arrêt ou changement de traitement en cours de grossesse, polythérapie, notamment avec une benzodiazépine (BZD) associée). Trois ont refusé de participer, et une patiente était décédée au moment de l'appel.

La figure 1 représente le diagramme de flux de cette population.

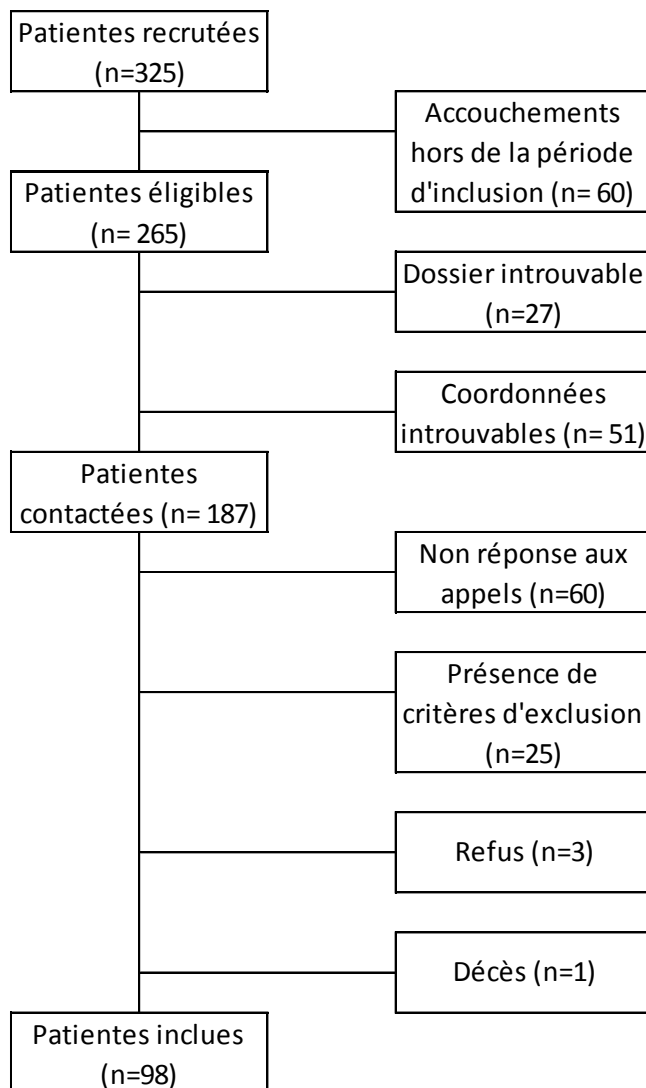


Figure 1 Diagramme de flux de la population

Le tableau 2 représente le nombre de patientes éligibles, le nombre de patientes non contactées, ou pour lesquelles le questionnaire n'a pu être soumis pour les différentes raisons sus-citées, et le nombre de patientes incluses pour chaque molécule, avec le pourcentage de patientes finalement incluses parmi les patientes éligibles.

Médicament antiépileptique	Patientes éligibles (n)	Dossier introuvable (n)	Coordonnées introuvables (n)	Non réponse aux appels (n)	Présence de critères d'exclusion (n)	Refus (n)	Décès (n)	Patientes incluses n (%)
Lamotrigine	135	15	35	44	7	2	0	32 (23,7)
Acide valproïque	46	2	13	6	9	0	1	15 (32,6)
Carbamazépine	24	2	2	4	5	0	0	11 (45,8)
Lévétiracétam	22	4	1	0	1	1	0	15 (68,2)
Topiramate	9	0	0	2	1	0	0	6 (66,7)
Phénobarbital	9	0	0	0	1	0	0	8 (88,9)
Clonazépam	6	3	0	3	0	0	0	0 (0)
Gabapentine	6	1	0	1	1	0	0	3 (50)
Oxcarbazépine	6	0	0	0	0	0	0	6 (100)
Clobazam	2	0	0	0	0	0	0	2 (100)
Total	265	27	51	60	25	3	1	98 (37)

Tableau 2 Tableau de flux pour chaque molécule antiépileptique

Description de la population maternelle

Fratrie

Dans la population de patientes incluses, le nombre moyen d'enfants dans une fratrie était de $2,0 \pm 1,0$ [1-7], le nombre d'enfants exposés à un médicament antiépileptique était de $1,8 \pm 0,9$ [1-7], et le nombre d'enfants finalement étudiés de $1,5 \pm 0,7$ [1- 4].

Au total 200 enfants, dont 171 enfants exposés, et 145 enfants étudiés.

La figure 2 représente le diagramme de flux des enfants étudiés.

26 (15,2%) enfants exposés n'ont pas pu être étudié, 16 (61,5%) parce qu'ils avaient 11 ans ou plus, 6 (23,1%) parce qu'ils avaient été exposés à une bithérapie antiépileptique, 5 (19,2%) parce qu'ils étaient âgés de moins de 15 mois, et 1 (3,8%) à cause d'un changement de molécule en cours de grossesse. Certains enfants cumulaient plusieurs facteurs de non inclusion. 14 (87,5%) enfants non étudiés car trop âgés avaient été exposés au VPA ou au PB, tandis que 4 (80%) des enfants trop jeunes avaient été exposés à la LTG et à la CBZ.

Parmi les enfants non étudiés, 13 présentaient des difficultés de développement (23,6% des enfants non étudiés) au sein de 8 fratries différentes : 10 parmi les exposés (5 fratries) (38,5% des enfants exposés non étudiés), et 3 parmi les non exposés (3 fratries) (10,3% des

enfants non exposés). Il n'y avait pas de différence significative entre ces 2 groupes exposés/non exposés ($p=0,069$).

Deux d'une même fratrie nécessitaient une scolarité adaptée (soit 7,7% des enfants exposés non étudiés), tous deux exposés au PB. Aucun des enfants non exposés ne nécessitait de scolarité adaptée.

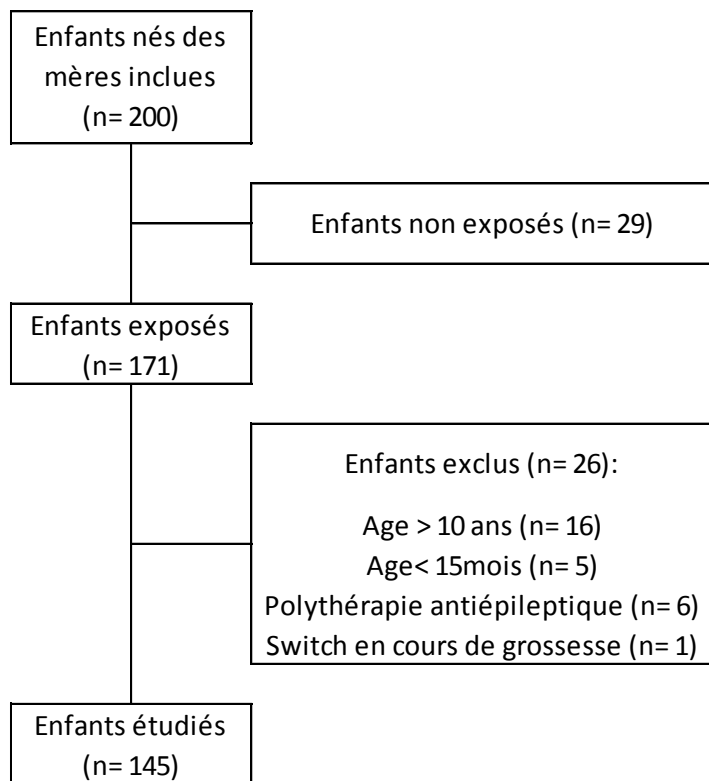


Figure 2 Diagramme de flux des enfants étudiés

Les difficultés de développement retrouvées dans la population d'enfants non étudiés comprenaient dyslexie, retard de langage, troubles de prononciation, retard d'acquisition de la marche, ralentissement psychomoteur et hyperactivité. Certains enfants cumulant plusieurs difficultés de développement. Elles étaient non précisées dans 8 cas.

Parmi les 98 patientes incluses, une était en union consanguine au premier degré (cousins germains), de laquelle deux enfants étaient issus, tous deux étudiés.

Niveau socio-économique

Le tableau 3 reprend la profession des parents, et le diplôme le plus élevé obtenu pour chacun d'eux.

Profession	Mère (%)	Père (%)	Diplôme	Mère (%)	Père (%)
Cadre d'entreprise	11,2	19,4	Doctorat	4,1	1
Cadre commercial	0	1	Master	20,4	17,4
Cadre de la fonction publique	0	1	Licence	10,2	11,2
Profession libérale	4,1	1	DUT	1	0
Professeur des écoles, instituteur	8,2	6,1	CAP	9,2	9,2
Profession intermédiaire de la santé et du travail social	8,2	5,1	Diplôme d'état d'assistant de service social	1	0
Personnel des services directs aux particuliers	11,2	0	Capacité en droit	1	0
Ingénieur	0	1	Diplôme d'état d'éducateur spécialisé	2	0
Employé d'entreprise	9,2	9,2	Diplôme d'ingénieur	0	1
Employé de commerce	7,1	2	Brevet de technicien	0	1
Employé de la fonction publique	8,2	3,1	Brevet professionnel	0	1
Policier, militaire	0	4,1	Baccalauréat général	16,3	10,2
Artisan	0	2	Baccalauréat professionnel	2	4,1
Technicien	1	10,2	BEP	10,2	10,2
Ouvrier	5,1	28,6	BTS	12,2	14,3
Chômeur	1	0	Diplôme national du brevet	6,1	5,1
Sans activité professionnelle	25,5	5,1	Aucun	4,1	12,2
Inconnu	0	1	Inconnu	0	2

Tableau 3 Profession et diplôme le plus élevé obtenu par les parents

A noter que les mères étaient plus fréquemment sans activité professionnelle (25, soit 25,5%), contre 5 (5,1%) pères. Du côté paternel, la profession la plus fréquente était ouvrier (28, soit 28,6%), contre 5 (5,1%) mères.

Concernant les niveaux d'études les plus extrêmes, 4 (4,1%) mères étaient détentrices d'un doctorat, contre 1 (1,0%) pères, et 4 (4,1%) mères étaient sans diplôme, contre 12 (12,2%) pères.

Chez les mères, 50 (51%) avaient un haut niveau d'études, et 48 (49%) un bas niveau.

Chez les pères, 45 (45,9%) avaient un haut niveau et 53 (53,1%) un bas niveau d'études. 1 (1,0%) était de niveau inconnu.

Antécédents maternels et familiaux

Le type d'épilepsie des femmes incluses dans l'étude se répartissait en 54 (55,1%) épilepsies partielles, 37 (37,8%) épilepsies généralisées, une (1,0%) crise provoquée par une hypoglycémie, un (1,0%) traitement prophylactique sur abcès cérébral, et 5 (5,1%) de type inconnu.

Parmi les épilepsies partielles, 21 (38,9%) étaient temporales, 8 (14,8%) frontales, 5 (9,3%) pariétales, 4 (7,4%) occipitales, 1 (1,8%) respectivement insulaire, multifocale ou du carrefour temporo-pariéto-occipital, et la localisation était inconnue dans 13 (24,1%) cas.

Le tableau 4 rapporte les différentes étiologies pour les épilepsies généralisées et partielles.

Epilepsie généralisée	n (%)	Epilepsie partielle	n (%)
	37 (37,8)		54 (55,1)
Idiopathique	31 (83,8)	De cause inconnue	30 (55,6)
Epilepsie myoclonique juvénile	10 (32,2)	Structurelle	23 (42,6)
Epilepsie absence	4 (12,9)	Lésion vasculaire	8 (34,8)
Epilepsie avec CGTC du réveil	3 (9,7)	Malformation corticale du développement	6 (26,1)
Inconnu	14 (45,2)	Lésion tumorale	4 (17,4)
Non idiopathique	1 (2,7)	Sclérose tubéreuse de Bourneville	2 (8,7)
Syndrome de Doose	1 (100)	Sclérose hippocampique	1 (4,3)
Inconnu	5 (13,5)	Abcès	1 (4,3)
		Hydrocéphalie	1 (4,3)
		Génétique	1 (1,8)

Tableau 4 Etiologie des épilepsies généralisées et partielles dans la population maternelle

Des antécédents médicaux étaient présents pour 57 (58,2%) mères incluses.

Les antécédents les plus fréquents étaient les antécédents gynécologiques, retrouvés chez 45 (45,9%) mères.

Deux interruptions médicales de grossesse (IMG) ont été réalisées pour malformation fœtale, dont une sous VPA.

Trente-neuf FCS étaient survenues (chez 28 patientes), dans 35 cas (24 patientes) sous antiépileptiques (89,7% des FCS), et dans 4 cas (4 patientes) sans exposition à un traitement (10,3%). Les FCS sous traitement étaient survenues dans 9 cas sous LTG, 8 cas sous VPA, 5 cas respectivement sous PB et TPM, 3 cas sous LEV, 2 cas respectivement sous CBZ et GBP et un cas sous CLBZ.

12 (12,2%) mères présentaient des antécédents neurologiques en dehors de leur épilepsie active.

Du côté paternel, des antécédents étaient rapportés dans 9 (9,2%) cas. Un père était décédé de façon accidentelle.

41 (41,8%) parents présentaient des antécédents familiaux au premier degré, et 20 (20,4%) au second degré.

Un antécédent familial d'épilepsie était présent chez 18 couples de parents (18,4%), 8 cas au 1^{er} degré, 7 cas au 2^d degré, et trois cas à la fois au premier et au second degré.

Le tableau 5 reprend les antécédents personnels et familiaux des mères incluses dans l'étude et de leurs conjoints.

Concernant la latéralisation, 86 (87,8%) mères et 83 (84,7%) pères étaient droitiers, contre 11 (11,2%) et 14 (14,3%) gauchers respectivement. Un (1,0%) était ambidextre chez chacun des parents.

Antécédent maternel	n (%)	Antécédent paternel	n (%)	Antécédent familial	n (%)
Gynécologique	45 (45,9)	Total	9 (9,2)	Premier degré	41 (41,8)
Fausse couche spontanée	28 (28,6)	Asthme	2 (2,0)	Neurologiques	15 (15,3)
Interruption volontaire de grossesse	10 (10,2)	Diabète	1 (1,0)	Epilepsie	11 (11,2)
Grossesses extra-utérines	6 (6,1)	Migraine	1 (1,0)	Démence de type Alzheimer	2 (2,0)
Syndrome des ovaires polykystiques	4 (4,1)	Myopathie	1 (1,0)	Sclérose latérale amyotrophique	1 (1,0)
Interruption médicale de grossesse	2 (2,0)	Syndrome coronarien aigu	1 (1,0)	Sclérose tubéreuse de Bourneville	1 (1,0)
Endométriose	2 (2,0)	Cardiopathie	1 (1,0)	Rupture d'anévrisme intra-crânien	1 (1,0)
Mort fœtale in utero	1 (1,0)	Toxoplasmose oculaire	1 (1,0)	Retard mental	1 (1,0)
Salpingectomie	1 (1,0)	Ethylisme chronique	1 (1,0)	Endocriniens	12 (12,2)
Pré-éclampsie	1 (1,0)	Décès	1 (1,0)	Diabète	11 (11,2)
Utérus Distalbéne	1 (1,0)			Dysthyroïdie	1 (1,0)
Neurologiques	12 (12,2)			Syndrome de Prader Willi	1 (1,0)
Convulsion fébrile simple	2 (2,0)			Néoplasies	10 (10,2)
Dérivation ventriculo-péritonéale	2 (2,0)			Cardiologiques	7 (7,1)
Traumatisme crânien	2 (2,0)			Hypertension artérielle	3 (3,1)
Epilepsie familiale infantile bénigne	1 (1,0)			Grefe de cœur artificiel	1 (1,0)
Dyskinésie choréo-athétosique	1 (1,0)			Cardiopathie	1 (1,0)
Hypertension intracrânienne	1 (1,0)			Syndrome coronarien aigu	1 (1,0)
Kyste pinéal	1 (1,0)			Rupture d'anévrisme	1 (1,0)
Myasthénie	1 (1,0)			Psychiatriques	5 (5,1)
Migraine	1 (1,0)			Syndrome dépressif	2 (2,0)
Syndrome d'apnées du sommeil	1 (1,0)			Trouble obsessionnel compulsif	1 (1,0)
Méningite bactérienne	1 (1,0)			Trouble bipolaire	1 (1,0)
Névralgie d'Arnold	1 (1,0)			Indéterminé	1 (1,0)
Endocriniens	4 (4,1)			Hématologiques	4 (4,1)
Diabète de type 1	1 (1,0)			Leucémie lymphoïde chronique	1 (1,0)
Hypothyroïdie	1 (1,0)			Lymphome de Hodgkin	1 (1,0)
Adénome à prolactine	1 (1,0)			Thrombophilie	1 (1,0)
Insulinorésistance	1 (1,0)			Leucémie aigue	1 (1,0)
Hématologiques	3 (3,1)			Maladie auto-immune	1 (1,0)
Béta thalassémie	1 (1,0)			Syndrome de Gougerot Sjögren	1 (1,0)
Déficit en protéine S	1 (1,0)			Polyarthrite rhumatoïde	1 (1,0)
Leucémie aigue	1 (1,0)			Sclérodermie	1 (1,0)
Psychiatriques	3 (3,1)			Syndrome de Raynaud	1 (1,0)
Dépression du post partum	1 (1,0)			Autre	2 (2,0)
Attaques de panique	1 (1,0)			Dégénérescence maculaire	1 (1,0)
Anorexie mentale	1 (1,0)			Maladie D'Elhers Danlos	1 (1,0)
Rhumatologiques	2 (2,0)			Second degré	20 (20,4)
Scoliose	1 (1,0)			Neurologiques	13 (13,3)
Rhumatisme psoriasique	1 (1,0)			Epilepsie	10 (10,2)
Hépatogastroentérologiques	2 (2,0)			Retard mental	2 (2,0)
Maladie de Crohn	1 (1,0)			Autisme	1 (1,0)
Hépatite auto-immune	1 (1,0)			Maladie de Parkinson	1 (1,0)
Autres	8 (8,2)			Néoplasies	4 (4,1)
Hypertension artérielle	3 (3,1)			Autres	5 (5,1)
Prématurité	2 (2,0)			Diabète	1 (1,0)
Syndrome de Turner en mosaïque	1 (1,0)			Insuffisance rénale	1 (1,0)
Dysorthographe	1 (1,0)			Polyarthrite rhumatoïde	1 (1,0)
Athme	1 (1,0)			Maladie de Crohn	1 (1,0)
				Cardiopathie	1 (1,0)

Tableau 5 Antécédents personnels et familiaux des parents inclus

Description de la population d'enfants exposés

145 enfants ont été étudiés, 78 (53,8%) de sexe féminin et 67 (46,2%) de sexe masculin, âgés en moyenne de 59,3 mois \pm 30,3 [14-120].

Caractéristiques de l'exposition aux antiépileptiques

Le tableau 6 rapporte le dosage moyen, maximum et minimum de chacun des antiépileptiques auxquels les enfants étudiés ont été exposés, au début de la grossesse.

Antiépileptique	Nombre d'enfants exposés	Dose moyenne (mg)	Dose maximum (mg)	Dose minimum (mg)
Lamotrigine	46	220,1 \pm 113,2	600	75
Acide valproïque	25	950 \pm 306,2	1500	250
Carbamazépine	20	520 \pm 320,5	1200	200
Lévétiracétam	17	1632,4 \pm 871,1	3000	500
Phénobarbital *	13	108,3 \pm 59,9	200	10
Oxcarbazépine *	9	1050 \pm 300	1200	600
Topiramate	8	143,8 \pm 49,6	200	100
Gabapentine	5	1480 \pm 268,3	1800	1200
Clobazam *	2	15 \pm 0	15	15

* données manquantes pour: 5 oxcarbazépine, 4 phénobarbital, 1 clobazam

Tableau 6 Dosage moyen, maximum et minimum des antiépileptiques exposés in utero

La lamotrigine, l'acide valproïque et la carbamazépine étaient les antiépileptiques les plus fréquemment utilisés en monothérapie pendant la grossesse (Tableau 6).

Le dosage des antiépileptiques a été modifié en cours de grossesse dans 42 (29,0%) cas : 14 (9,7%) au 1^{er} trimestre (9 (6,2%) avec une augmentation de dose, 5 (3,5%) une diminution), 22 (15,2%) au 2^{ème} trimestre (20 (13,8%) avec une augmentation de dose, 2 (1,4%) une diminution), et 14 (9,7%) au 3^{ème} trimestre (12 (8,3%) avec une augmentation de dose, 2 (1,4%) une diminution), certaines patientes ayant eu des modifications à plusieurs reprises au cours de la grossesse.

L'observance était bonne pour 120 (82,7%) grossesses, assez bonne pour 12 (8,3%), et mauvaise pour 13 (9,0%).

Les MAE avaient été modifiés avant la conception en vue d'une grossesse dans 25 (17,2%) cas : 3 (2,1%) pour bithérapie, avec passage à une monothérapie, 22 (15,2%) pour changement de monothérapie.

Les MAE arrêtés étaient le plus fréquemment du VPA dans 16 cas (11,0%), et plus rarement de la LTG dans 2 (1,4%), de la CBZ, du LEV, de la GBP, de l'OXC ou du CLBZ respectivement dans un cas (0,7%).

Les MAE introduits à la place étaient le plus souvent de la LTG pour 16 cas (11,0%), et plus rarement du LEV dans 2 cas (1,4%), ou du VPA, du TPM, de la CBZ ou du CLBZ respectivement dans un cas (0,7%).

Caractéristiques de la grossesse

L'âge moyen maternel au début de la grossesse était de 29,5 ±5,2 ans [17-43], et l'âge moyen paternel de 33,3 ±6,1 ans [17-47].

130 (89,6%) grossesses étaient spontanées, et 15 (10,4%) issues de la procréation médicalement assistée (3 (2,1%) stimulations hormonales, 9 (6,2%) fécondation in vitro (FIV), 1 (0,7%) insémination artificielle avec sperme de donneur, et 2 (1,4%) microperforation ovarienne).

140 (96,5%) grossesses étaient uniques, 4 (2,8%) gémellaires, et 1 (0,7%) triple. Les quatre grossesses gémellaires correspondaient à des grossesses issues de FIV, et la grossesse triple a bénéficié d'une réduction embryonnaire de trois à un fœtus.

Expositions

Une supplémentation par acide folique était réalisée dans 117 (80,7%) grossesses, 74 (51,0%) de façon adaptée (débutée un mois avant conception et poursuivie pendant tout le premier trimestre), et 43 (29,7%) de façon inadaptée (42 (29,0%) initiations de supplémentation lors de la découverte de la grossesse, 1 (0,7%) arrêt avant le 3^{ème} mois de grossesse pour mauvaise tolérance digestive).

20 (13,8%) grossesses ont été exposées au tabac, la consommation variant de 2 à 30 cigarettes par jour pour une moyenne de 10,3 ±6,7 cigarettes par jour.

16 (11,0%) grossesses ont été exposées à une consommation d'alcool, catégorisée en anecdotique en cas de consommation très exceptionnelle (1 à 2 verres durant toute la grossesse) dans 3 (2,0%) cas, occasionnelle en cas de consommation plus régulière mais inférieure à une fois par mois, dans 11 (7,6%) cas, et modérée, définie par une consommation au moins mensuelle, dans 2 (1,4%) grossesses.

2 (1,4%) grossesses ont été exposées à une consommation de cannabis, survenues chez une même patiente.

Aucune consommation d'autres drogues n'a été rapportée.

D'autres médicaments que les antiépileptiques ont été associés dans 38 (26,2%) grossesses, que ce soit de façon continue ou sur une durée limitée.

Ces traitements étaient des antidépresseurs ou anxiolytiques dans 12 (8,3%) grossesses, des traitements à visée cardiovasculaire dans 11 (7,6%) (antihypertenseur, anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire), des traitements endocriniens dans 9 (6,2%) grossesses (insuline, antidiabétiques oraux, hormones thyroïdiennes ou hydrocortisone), des traitements symptomatiques dans 10 (6,9%) grossesses (antihistaminique, antiémétique, antispastique, vitamines), des antibiotiques ou des immunosuppresseurs respectivement dans 3 (2,1%) grossesses, et de la pyridostigmine pour une (0,7%) grossesse. Certaines grossesses s'étaient déroulées sous plusieurs de ces traitements.

Complications

Le tableau 7 reprend les complications obstétricales, et les anomalies aux échographies anténatales survenues chez les enfants étudiés.

Pathologie obstétricale	n (%)	Anomalies aux échographies anténatales	n (%)
Diabète gestationnel	12 (8,3)	Cérébrales	4 (2,7)
Menace d'accouchement prématuré	11 (7,6)	Anomalie du corps calleux	1 (0,7)
Hypertension artérielle gravidique	6 (4,1)	Hydrocéphalie	1 (0,7)
Amniocentèse pour risque de trisomie 21	6 (4,1)	Hypotrophie du lobe temporal	1 (0,7)
Pré-éclampsie	4 (2,7)	Stagnation du périmètre crânien	1 (0,7)
Eclampsie	1 (0,7)	Cardiaques	3 (2,1)
Rupture prématurée des membranes	2 (1,4)	Indéterminé	1 (0,7)
Conisation	2 (1,4)	Tétralogie de Fallot	1 (0,7)
Arythmie cardiaque maternelle	2 (1,4)	Anévrisme cardiaque	1 (0,7)
Cholestase gravidique	1 (0,7)	Autre	5 (3,4)
Cécité transitoire maternelle	1 (0,7)	Atrésie oesophagienne	1 (0,7)
Ictère maternel	1 (0,7)	Augmentation clarté nucale	1 (0,7)
Infection à CMV	1 (0,7)	Hépatomégalie	1 (0,7)
Thrombose veineuse profonde surale	1 (0,7)	Oligoamnios	1 (0,7)
Pré-rupture utérine	1 (0,7)	Rein unique	1 (0,7)
Sciatique	1 (0,7)	Total	11 (7,6)
Syndrome HELLP (hemolyse, elevated liver enzyme and low platelets count)	1 (0,7)		
Bride placentaire	1 (0,7)		
Décollement placentaire	1 (0,7)		
Hémorragie de la grossesse	1 (0,7)		
Torsion ovarienne	1 (0,7)		
Perte des mouvements actifs fœtaux	1 (0,7)		
Retard de croissance intra-utérin	1 (0,7)		
Réduction embryonnaire	1 (0,7)		
Total	52 (35,9)		

Tableau 7 Pathologies obstétricales et anomalies aux échographies anténatales chez les enfants étudiés

Les mouvements actifs fœtaux étaient bien perçus dans 135 (93,1%) cas, et peu perçus dans 10 (6,9%) grossesses.

Au moins une pathologie obstétricale était survenue dans 52 (35,9%) grossesses.

La plus fréquente était le diabète gestationnel, compliquant 12 (8,3%) grossesses. Il était rapporté 11 (7,6%) menaces d'accouchement prématuré, 6 (4,1%) HTA gravidiques, 4 (2,7%) pré-éclampsies et une (0,7%) éclampsie.

Les échographies anténatales étaient sans anomalies dans 134 (92,4%) grossesses.

12 anomalies ont été détectées chez 11 (7,6%) enfants, le plus souvent cérébrales dans 4 (2,7%) cas, mais aussi 3 (2,1%) anomalies cardiaques.

Ces anomalies détectées en anténatal avaient régressé à la naissance dans 9 sur les 12 (75,0%). Les anomalies persistantes comprenaient la tétralogie de Fallot, le rein unique et l'oligoamnios.

Des crises d'épilepsie étaient survenues dans 36 (24,8%) grossesses : des CGTC pour 21 (14,5%), des crises partielles pour 13 (9%) et des crises généralisées non tonico-cloniques pour 7 (4,8%) grossesses (6 à type de myoclonies, 1 absence). Plusieurs types de crise étaient survenus au cours de certaines grossesses.

Le nombre moyen de CGTC par grossesse était de $5,6 \pm 15,4$ [1-74].

Le nombre moyen de crises partielles par grossesse était de $4 \pm 3,4$ [1-10].

Les crises généralisées non tonico-cloniques et notamment les myoclonies ne pouvaient pas être décomptées.

Les CGTC survenaient de façon plus fréquente au 2^{ème} trimestre : 13 (9,0%) cas, dans 10 (7,0%) cas au 3^{ème} trimestre, et plus rarement au premier : 5 (3,4%) cas. 4 (2,8%) patientes ont présenté des CGTC échelonnées durant toute la grossesse.

Du fait de la survenue de crises, une prise de BZD a été nécessaire de façon ponctuelle dans 11 (7,6%) grossesses, du CLBZ dans 10 sur les 11 cas (90,9%), du CLNZ pour un cas, allant de 1 à 74 prises.

Caractéristiques de l'accouchement

128 (88,3%) enfants sont nés à terme (37-42 semaines d'aménorrhée (SA)), 1 (0,7%) post-terme (après 42 SA), 13 (9,0%) avec une petite prématurité (32-37 SA non comprise) et 3 (2,0%) une grande prématurité (28-32 SA non comprise).

97 (66,9%) enfants sont nés par voie basse, 48 (33,1%) par césarienne.

Parmi les naissances par voie basse, une aide instrumentale par forceps ou ventouse a été nécessaire dans 14 (9,7%) cas.

Les césariennes étaient programmées dans 10 cas sur les 48 (20,8% des césariennes).

Dans les autres cas, 17 sur 48 (35,4%) ont été réalisées pour absence de travail spontané, 12 (25%) pour souffrance fœtale avec anomalie du rythme cardiaque fœtal (ARCF), 5 (10,4%) pour présentation en siège, 4 (8,3%) pour CGTC à la naissance, dont 1 état de mal épileptique, et deux éclampsies.

Le tableau 8 rapporte les complications à la naissance, et la proportion de souffrance fœtale des enfants étudiés.

Complication à la naissance	n (%)	Souffrance fœtale	n (%)
Souffrance respiratoire fœtale	13 (9,0)	Souffrance fœtale aigue	30 (20,7)
Anomalie du rythme cardiaque fœtal	12 (8,3)	Réanimation néonatale	10 (6,9)
Accouchement dystocique	6 (4,1)	Score d'Apgar <7 *	
Hémorragie de la délivrance	5 (3,4)	1 minute	9 (6,2)
Hypotonie néonatale	4 (2,7)	3 minutes	4 (2,7)
Crise généralisée à la naissance	3 (2,1)	5 minutes	0 (0)
Eclampsie	2 (1,4)	* Donnée manquante pour 70 enfants	
Etat de mal épileptique	1 (0,7)		
Arrêt cardiaque fœtal	1 (0,7)		
Thrombose du cordon	1 (0,7)		
Hypoglycémie néonatale	1 (0,7)		
Infection du liquide amniotique	1 (0,7)		
Torticolis néonatal	1 (0,7)		
Liquide amniotique méconial	1 (0,7)		
Total	37 (25,5)		

Tableau 8 Complication à la naissance et proportion de souffrance fœtale des enfants étudiés

Au moins une complication à la naissance a été rapportée dans 37 (25,5%) cas notamment 13 (9,0%) souffrances respiratoires fœtales (4 circulaires du cordon), 12 (8,3%) ARCF et 6 (4,1%) accouchements dystociques (deux dystocies des épaules parmi lesquelles une fracture claviculaire fœtale

Une souffrance fœtale aigue (SFA) a été notée dans 30 (20,7%) naissances, et 10 (6,9%) ont nécessité des manœuvres de réanimation.

Le score d'Apgar était inférieur à 7 dans 9 (6,2%) cas à 1 minute, s'améliorait à 3 minutes avec 4 (2,8%) scores inférieurs à 7, et se normalisait pour tous les enfants à 5 minutes. Les données n'étaient présentes que pour 75 enfants sur les 145 étudiés.

Le tableau 9 rapporte les mensurations moyennes de naissance des enfants étudiés, et la proportion d'enfants en dehors des normes pour le poids, la taille et le PC, chez tous les enfants, et chez les enfants nés à terme.

Mensurations naissance	Tous enfants étudiés (n= 145)	Enfants nés à terme (n= 129)
Poids (kg) *	3,2 ±0,6	
Norme (2,6-4 kg) n (%)	113 (77,9)	107 (82,9)
Microsome (<2,6kg) n (%)	16 (11)	6 (4,7)
Macrosome (>4kg) n (%)	10 (6,9)	10 (7,8)
Taille (cm) *	49,3 ±2,7	
Norme (46-52 cm) n (%)	104 (71,7)	100 (77,5)
Petite (<46cm) n (%)	10 (6,9)	4 (3,1)
Grande (>52 cm) n (%)	9 (6,2)	9 (7)
Périmètre crânien (cm) *	34,5 ±2,3	
Norme (32,5-37,5 cm) n (%)	62 (42,8)	61 (47,3)
Microcéphalie (<32,5 cm) n (%)	4 (2,7)	1 (0,8)
Macrocéphalie (>37,5 cm) n (%)	1 (0,7)	1 (0,8)

* données manquantes pour poids: 6 cas, taille: 22 cas, périmètre crânien: 78 cas

Tableau 9 Mensurations moyennes des enfants étudiés et proportion d'enfants en dehors des normes pour chaque mensuration

16 (11%) nouveau-nés étaient microsomes dans toute la population étudiée, ramené à 6 (4,7%) pour les enfants nés à terme.

10 (6,9%) avaient une petite taille de naissance dans toute la population étudiées, ramené à 4 (3,1%) pour les nouveau-nés à terme.

4 (2,7%) étaient microcéphales dans toute la population étudiée, ramené à 1 (0,8%) pour les nouveau-nés à terme.

Allaitement

84 (57,9%) enfants ont été allaités au sein, pour une durée moyenne de 5,4 ±5,6 mois, allant d'une semaine à 2 ans. Celui-ci s'est déroulé sous médicament antiépileptique pour 83 enfants sur les 84 allaités (98,8%), le traitement ayant été stoppé dans un cas juste après l'accouchement.

Antécédents de l'enfant

Le tableau 10 résume les antécédents médico-chirurgicaux et les malformations congénitales des enfants étudiés.

109 (75,2%) enfants étudiés ne présentaient aucun antécédent médical.

11 (7,6%) enfants présentaient une malformation congénitale.

13 (9,0%) présentaient une pathologie respiratoire, 5 (3,4%) avaient présenté au moins une crise d'épilepsie et 13 (9,0%) présentaient une pathologie autre.

Certains enfants présentaient plusieurs antécédents, parfois associé à une malformation.

Antécédent médico-chirurgical	n (%)	Malformation congénitale	n (%)
Respiratoire	13 (9,0)	Hypospadias	2 (1,4)
Asthme	9 (6,2)	Malformation rénale	1 (0,7)
Bronchiolite	2 (1,4)	Reflux vésico-urétéral bilatéral	1 (0,7)
Pneumopathie infectieuse	2 (1,4)	Anomalie canal artériel	1 (0,7)
Neurologique	6 (4,1)	Arote étroite	1 (0,7)
Sclérose tubéreuse de Bourneville	3 (2,1)	Duplication du pouce	1 (0,7)
Epilepsie	2 (1,4)	Fossette sacrée	1 (0,7)
Convulsion fébrile	2 (1,4)	Luxation congénitale de hanche	1 (0,7)
Epilepsie familiale infantile bénigne	1 (0,7)	Pectus excavatum	1 (0,7)
Autre	13 (9,0)	Malformation trachéale	1 (0,7)
Enurésie/encoprésie	3 (2,1)	Total	11 (7,6)
Allergie aux protéines de lait de vache	2 (1,4)		
Allergie	1 (0,7)		
Eczéma	1 (0,7)		
Ichtyose congénitale	1 (0,7)		
Maladie de Willebrand	1 (0,7)		
Souffle cardiaque	1 (0,7)		
Syndrome de sevrage à la naissance	1 (0,7)		
Bezoard	1 (0,7)		
Déficit immunitaire	1 (0,7)		
Total	27 (18,6)		

Tableau 10 Antécédents médico-chirurgicaux et malformations congénitales des enfants étudiés

101 (69,7%) enfants étaient droitiers, 18 (12,4%) gauchers, 2 (1,4%) ambidextres, et 24 (16,5%) n'étaient pas encore latéralisés.

Scolarisation

96 (66,2%) enfants étaient scolarisés, dont 94 (64,8%) en scolarité classique, et 2 (1,4%) en scolarité adaptée, type classe pour l'inclusion scolaire (CLIS).

50 (34,5%) étaient en maternelle, répartis équitablement entre les petites : 16 (11,1%), moyenne : 17 (11,7%) et grande section : 16 (11,7%), 21 (14,5%) en cours préparatoire (CP), 18 (12,4%) en cours élémentaire (CE) (12 (8,3%) en CE1, 6 (4,1%) en CE2), et 7 (4,8%) en cours moyen (CM) (6 (4,1%) en CM1, 1 (0,7%) en CM2).

5 (3,4%) de la population avait redoublé au moins une classe, dont 1 (0,7%) trois classes. Les classes redoublées étaient la grande section de maternelle, le CP et le CE1.

Aides mises en place

Une rééducation avait été nécessaire chez 32 (22,1%) enfant, dont 12 (8,3%) ayant nécessité plusieurs types de prise en charge.

Les prises en charge comprenaient de l'orthophonie pour 25 (17,2%) enfants, de la psychomotricité ou un suivi psychologique respectivement pour 9 (6,2%), de la kinésithérapie pour 5 (3,4%), et de l'orthoptie ou de l'ostéopathie respectivement pour 1 (0,7%) enfant.

Une auxiliaire de vie scolaire (AVS) était mise en place pour 3 (2,1%) enfants, elle avait été proposée par l'école, mais refusée par la maison départementale des personnes handicapées (MDPH) dans 1 (0,7%) cas, et la demande était en cours dans 1 (0,7%).

12 (8,3%) enfants étaient pris en charge dans au moins une structure d'aide, 10 (6,9%) un centre médico-psycho-pédagogique (CMPP), 4 (3,4%) par la MDPH et 1 (0,7%) par un centre d'action médicosociale précoce (CAMSP)

2 (1,4%) enfants étaient suivis par un spécialiste, neuropédiatre ou pédopsychiatre.

Développement psychomoteur

Le tableau 11 rapporte les difficultés de développement psychomoteur retrouvées chez les enfants de tous âges.

Des difficultés de développement psychomoteur ont été rapportées pour 47 (32,4%) enfants étudiés de tout âge. Pour 25 (17,2%) enfants, il était rapporté plusieurs difficultés de développement psychomoteur.

9 (6,2%) présentaient un retard global de développement, 36 (24,8%) un retard de langage, 21 (14,5%) des troubles du comportement, et 13 (9,0%) un retard moteur. Parmi eux, 10 (6,9%) enfants associaient retard de langage et troubles du comportement, 4 (2,7%) troubles du langage et retard moteur, et 2 (1,4%) troubles du langage, du comportement et troubles moteurs.

Dans le groupe d'enfants de moins de 6 ans comprenant 95 enfants, l'âge moyen de développement, établi selon le résultat de l'échelle générale de l'IDE, était de 46,9 \pm 20,1 mois. Soit un quotient d'âge moyen, défini par l'âge de développement sur l'âge réel, de 99,0 \pm 17,2% [53-146].

L'évaluation du risque de retard de développement selon l'IDE retrouvait 48 (50,5%) enfants de moins de 6 ans dans la médiane, 9 (9,5%) surévalués, 13 (13,7%) à risque de retard, et 25 (26,3%) à haut risque de retard.

Au total 38 (40%) enfants de moins de 6 ans étaient considérés comme étant à risque de retard de développement.

Difficultés de développement	n (%)
Retard global	9 (6,2)
Retard de langage	36 (24,8)
Global	13 (9,0)
Difficultés de compréhension orale	11 (7,6)
Difficultés de compréhension écrite	11 (7,6)
Difficultés d'expression écrite	8 (5,5)
Troubles de prononciation	10 (6,9)
Dyslexie	3 (2,1)
Troubles de la logique	1 (0,7)
Troubles du comportement	21 (14,5)
Troubles de la concentration	15 (10,3)
Trouble avec déficit de l'attention et hyperactivité	4 (2,7)
Agitation, agressivité	4 (2,7)
Anxiété	4 (2,7)
Trouble du contact et des interactions sociales	1 (0,7)
Troubles moteurs	13 (9,0)
Retard d'acquisition de la marche	10 (6,9)
Retard global de développement moteur	3 (2,1)
Retard d'acquisition de la station debout	1 (0,7)
Retard d'acquisition de la propreté	1 (0,7)
Total	47 (32,4)

Tableau 11 Difficultés de développement des enfants étudiés de tous âges

Description selon l'exposition antiépileptique

Données générales

Le tableau 12 décrit les caractéristiques principales de la population d'enfants étudiés, selon chaque exposition antiépileptique.

Du fait de la faible population exposée à la GBP (5 enfants) et au CLBZ (2 enfants), les résultats pour ces molécules ont été groupés, nommé GBP + CLBZ.

Le traitement avait été modifié en antéconceptionnel en vue d'une grossesse de façon plus fréquente pour la LTG (34,8%), tandis qu'un changement pour le VPA avait été réalisé avant la grossesse dans seulement 4% des cas.

Une augmentation posologique était plus fréquemment nécessaire dans les grossesses sous LTG (43,5%) et LEV (41,2%), par rapport aux autres antiépileptiques, entre 10 et 20%.

Antiépileptique	Lamotrigine (n= 46)	Acide valproïque (n= 25)	Carbamazépine (n= 20)	Lévétiracétam (n= 17)	Phénobarbital (n= 13)	Oxcarbazépine (n= 9)	Topiramate (n= 8)	Gabapentine + Clobazam (n= 7)
Sexe n (%)								
Fille	30 (65,2)	11 (44,0)	13 (65,0)	7 (41,2)	9 (69,2)	3 (33,3)	3 (37,5)	2 (28,6)
Garçon	16 (34,8)	14 (56,0)	7 (35,0)	10 (58,8)	4 (30,8)	6 (66,7)	5 (62,5)	5 (71,4)
Latéralisation n (%)								
Droitier	30 (65,2)	18 (72,0)	18 (90,0)	7 (41,2)	11 (84,6)	7 (77,8)	5 (62,5)	5 (71,4)
Gaucher	8 (17,4)	1 (4,0)	1 (5,0)	1 (5,9)	2 (15,4)	1 (11,1)	3 (37,5)	1 (14,3)
Modification du traitement antiépileptique en antéconceptionnel n (%)	16 (34,8)	1 (4,0)	2 (10,0)	3 (17,7)	1 (7,7)	–	1 (12,5)	1 (14,3)
Modification de posologie n (%)								
Non	29 (63,0)	18 (72,0)	17 (85,0)	8 (47,1)	11 (84,6)	7 (77,8)	7 (87,5)	6 (85,7)
Augmentation	20 (43,5)	6 (24,0)	3 (15,0)	7 (41,2)	1 (7,7)	2 (22,2)	1 (12,5)	1 (14,3)
Diminution	2 (4,4)	1 (4,0)	–	3 (17,7)	2 (15,4)	–	–	–
Bonne observance n (%)	37 (80,4)	21 (84,0)	20 (100)	14 (82,4)	8 (61,5)	9 (100)	5 (62,5)	6 (85,7)
Acide folique n (%)	39 (84,8)	21 (84,0)	20 (100)	12 (70,6)	6 (46,2)	9 (100)	6 (75,0)	4 (57,1)
Tabac n (%)	4 (8,7)	3 (12,0)	–	2 (11,8)	5 (38,5)	3 (33,3)	–	3 (42,9)
Alcool n (%)	5 (10,9)	2 (8,0)	1 (5,0)	2 (11,8)	–	1 (11,1)	–	2 (28,6)
Cannabis n (%)	–	–	–	–	–	–	–	2 (28,6)
Autre traitement n (%)	6 (13,0)	13 (52,0)	4 (20,0)	6 (35,3)	–	1 (11,1)	4 (50,0)	4 (57,1)
Pathologie obstétricale n (%)	15 (32,6)	12 (48,0)	8 (40,0)	5 (29,4)	2 (15,4)	5 (55,6)	2 (25,0)	3 (42,9)
Anomalie anténatale à l'échographie n (%)	2 (4,4)	3 (12,0)	1 (5,0)	2 (11,8)	–	1 (11,1)	–	2 (28,6)
CGTC n (%)	9 (19,6)	1 (4,0)	1 (5,0)	5 (29,4)	–	2 (22,2)	1 (12,5)	2 (28,6)
Prématurité n (%)	2 (4,4)	3 (12,0)	2 (10,0)	3 (17,7)	3 (23,1)	–	2 (25,0)	1 (14,3)
Césarienne n (%)	13 (28,3)	5 (20,0)	9 (45,0)	8 (47,1)	5 (38,5)	1 (11,1)	4 (50,0)	3 (42,9)
Complication à la naissance n (%)	7 (15,2)	6 (24,0)	5 (25,0)	5 (29,4)	3 (23,1)	5 (55,6)	4 (50,0)	2 (28,6)
Souffrance fœtale aigue n (%)	6 (13,0)	5 (20,0)	4 (20,0)	4 (23,5)	4 (30,8)	2 (22,2)	3 (37,5)	2 (28,6)
Réanimation néonatale n (%)	4 (8,7)	–	–	1 (5,9)	1 (7,7)	–	2 (25,0)	2 (28,6)
Score Apgar à 1' <7	1 (2,2)	3 (12,0)	1 (5,0)	–	1 (7,7)	–	2 (25,0)	1 (14,3)
Poids moyen de naissance (g)	3261 ±603	3521 ±675	3200 ±588	3179 ±404	2912 ±610	3314 ±212,8	2786 ±622	2807 ±654
Taille moyenne de naissance (cm)	49,1 ±3,4	50,4 ±2,6	49,2 ±2,1	49,8 ±1,9	49,2 ±1,3	50,7 ±0,8	47,1 ±2,7	47,8 ±2,2
Périmètre crânien moyen de naissance (cm)	34,2 ±1,4	34,5 ±1,7	34,3 ±1,7	34,2 ±1,3	38,7 ±6,4	34 ±7,1	33,5 ±2,4	34 ±0,6
Malformation congénitale n (%)	2 (4,4)	7 (28,0)	–	2 (11,8)	–	–	–	–
Allaitement maternel n (%)	27 (58,7)	12 (48,0)	13 (65,0)	11 (64,7)	6 (46,2)	7 (77,8)	3 (37,5)	2 (28,6)
Durée moyenne (mois)	5,8	3,3	10,2	3,6	1,8	6,1	1,7	6,5

CGTC: crise généralisée tonico-clonique

Tableau 12 Caractéristiques de la population d'enfants étudiés selon l'exposition antiépileptique

Les anomalies sur les échographies anténatales étaient plus fréquentes sous GBP + CLBZ (28,6%), sous VPA (12%), LEV (11,8%) et OXC (11,1%). Les traitements pour lesquels étaient rapportés le moins d'anomalies aux échographies anténatales étaient le PB et la GBP (aucune), ainsi que la LTG (4,4%).

Le contrôle des crises au cours de la grossesse était moindre sous LEV (29,4% de CGTC au cours des grossesses), sous GBP + CLBZ (28,6%), sous OXC (22,2%) et sous LTG (19,6%), comparativement au VPA où seules 4% des grossesses étaient compliquées de crises, et aucune sous PB.

Les mensurations de naissance retrouvaient une tendance à un plus petit poids de naissance sous TPM, GBP + CLBZ et sous PB, en moyenne entre 2,8 et 2,9kg, en comparaison avec les autres expositions, entre 3,2 et 3,5kg.

La taille avait également tendance à être réduite sous TPM et GBP + CLBZ, environ 47 à 48cm, par rapport aux autres expositions, avec une taille entre 49 et 51cm.

Le périmètre crânien était similaire entre les groupes, mise à part une tendance à la macrocéphalie sous PB.

Le taux de malformations congénitales était bien plus élevé en cas d'exposition au VPA, avec 28% de malformations, alors qu'il était de 4,4% sous LTG, 11,8% sous LEV, et nul sous les autres expositions antiépileptiques.

Le taux d'allaitement maternel était similaire entre les groupes, entre 45 et 65%, sauf sous GBP + CLBZ et TPM où il était moins fréquent (28,6% et 37,5% respectivement).

La durée d'allaitement était nettement prolongée sous CBZ (10,2 mois en moyenne), et réduite sous PB (1,8 mois) et TPM (1,7 mois), tandis qu'elle se situait entre 3 et 6 mois en moyenne pour les autres expositions.

Scolarisation, aides et développement psychomoteur

Le tableau 13 résume la scolarisation, les aides et le développement psychomoteur des enfants étudiés selon l'exposition antiépileptique.

De la même manière que précédemment, les résultats concernant la GBP et le CLBZ ont été regroupés.

Les difficultés de développement étaient plus fréquentes sous OXC, PB et VPA (55,6%, 53,9% et 48,0% respectivement), mais également sous LEV (41,2%) et sous GBP + CLBZ (42,9%). Les enfants exposés à la LTG avaient peu de difficultés de développement (13,0%), ainsi que ceux exposés à la CBZ et au TPM (25,0% respectivement).

L'exposition au PB causait le plus de retards globaux du développement (30,8%).

Les retards de langage étaient plus fréquents sous OXC (55,6%), sous VPA (48,0%) et sous PB (38,5%).

Le LEV était le MAE qui causait le moins de retard de langage (5,9%), même en comparaison à la LTG (10,8%). C'était par contre celui qui causait le plus de retards du développement moteur (23,5%), avec le VPA (20,0%), et de façon moindre la GBP + CLBZ (14,3%), par rapport aux autres expositions, avec entre 0 et 5,0% de retards moteurs.

Les troubles du comportement étaient plus fréquents sous OXC (44,4%), mais également sous GBP + CLBZ (28,6%), et sous VPA (24,0%). La LTG et la CBZ étaient les molécules pour lesquelles les troubles du comportement étaient les moins rapportés (0% et 5,0% respectivement).

Antiépileptique	Lamotrigine (n= 46)	Acide valproïque (n= 25)	Carbamazépine (n= 20)	Lévétiracétam (n= 17)	Phénobarbital (n= 13)	Oxcarbazépine (n= 9)	Topiramate (n=8)	Gabapentine + Clobazam (n= 7)
Enfants scolarisés n (%)	22 (47,8)	19 (76,0)	15 (75,0)	7 (41,2)	11 (84,6)	7 (77,8)	8 (100)	7 (100)
Scolarité adaptée n (%)	–	–	–	–	2 (15,4)	–	–	–
Redoublements n (%)	–	–	–	–	2 (15,4)	3 (33,3)	–	–
Difficultés de développement n (%)	6 (13,0)	12 (48,0)	5 (25,0)	7 (41,2)	7 (53,9)	5 (55,6)	2 (25,0)	3 (42,9)
Global n (%)	–	4 (16,0)	–	–	4 (30,8)	1 (11,1)	–	–
Langage n (%)	5 (10,8)	12 (48,0)	5 (25,0)	1 (5,9)	5 (38,5)	5 (55,6)	2 (25,0)	–
Moteur n (%)	1 (2,2)	5 (20,0)	1 (5,0)	4 (23,5)	–	–	–	1 (14,3)
Comportement n (%)	–	6 (24,0)	1 (5,0)	3 (17,6)	2 (15,4)	4 (44,4)	1 (12,5)	2 (28,6)
Rééducation n (%)	1 (2,2)	10 (40,0)	3 (15,0)	3 (17,6)	6 (46,2)	4 (44,4)	2 (25,0)	3 (42,9)
Auxiliaire de vie scolaire n (%)	–	3 (12,0)	–	–	–	1 (11,1)	–	–
Structure d'aide n (%)	–	3 (12,0)	1 (5,0)	1 (5,9)	4 (30,8)	1 (11,1)	–	2 (28,6)
Spécialiste n (%)	–	–	–	–	–	2 (22,2)	–	–
Enfants < 6ans (n)	36	13	13	14	5	5	6	3
Age de développement moyen (mois)	44,3 ±21,7	39,5 ±16,2	48,3 ±19,8	35,9 ±15,4	63,5 ±25,5	46,7 ±21,9	57,8 ±14	54,3 ±5,4
Quotient d'âge (%)	105 ±15,9	86,7 ±20	105,2 ±13,1	95,5 ±9,7	89,4 ±31,8	98 ±12,6	95,8 ±14,3	93 ±6,7
Risque de retard de développement n (%)	9 (25,0)	9 (69,2)	2 (15,4)	8 (57,1)	3 (60,0)	3 (33,3)	2 (25,0)	2 (28,6)
Haut risque n (%)	6 (16,7)	8 (61,5)	1 (7,7)	3 (21,4)	2 (40,0)	2 (22,2)	2 (25,0)	1 (14,3)
Risque n (%)	3 (8,3)	1 (7,7)	1 (7,7)	5 (35,7)	1 (20,0)	1 (11,1)	–	1 (14,3)

Tableau 13 Scolarisation, aides et développement psychomoteur selon l'exposition antiépileptique

Concernant le groupe d'enfants de moins de 6 ans, le quotient d'âge était plus élevé et notamment supérieur à 100% pour la LTG et la CBZ, signifiant qu'en moyenne l'âge de développement des enfants exposés à ces molécules était supérieur à leur âge réel, donc en faveur d'enfants en avance sur leur développement psychomoteur.

Tandis que ce quotient d'âge était diminué de façon importante chez les enfants exposés au VPA (86,7%) et au PB (89,4%), signifiant que l'âge de développement des enfants était bien inférieur à leur âge réel, donc en faveur d'enfants en retard sur leur développement.

Pour les enfants exposés au LEV, à l'OXC, au TPM et à la GBP + CLBZ, le quotient d'âge était inférieur à 100, mais de façon moins marquée (95,5%, 98%, 95,8% et 94,8% respectivement), signifiant que ces enfants avaient un âge de développement inférieur à leur âge réel, mais de façon moindre que ceux exposés au VPA ou au PB.

Le risque de retard de développement psychomoteur, évalué selon l'IDE pour les enfants de moins de 6 ans, était plus important pour les enfants exposés au VPA (69,2%), mais également pour les enfants exposés au PB (60,0%), au LEV (57,1%) et de façon moindre à l'OXC (33,3%).

Il était le moindre sous CBZ (15,4%), et comparable sous LTG, TPM et GBP + CLBZ (25,0%, 25,0% et 28,6% respectivement).

Parmi les enfants à risque de retard de développement, la majorité était à haut risque, pour quasiment toutes les expositions antiépileptiques (environ 70% d'enfants à haut risque

parmi les enfants à risque de retard), et de façon plus marquée pour le VPA (88,9%) et le TPM (100%).

Mis à part pour le LEV où il était rapporté plus d'enfants à risque qu'à haut risque de retard (35,7% contre 21,4% respectivement), et pour la CBZ et la GBP + CLBZ où le taux était le même.

Analyse des difficultés de développement et du risque de retard de développement

Facteurs influençant les difficultés de développement (modèle ajusté)

Le tableau 14 rapporte le retentissement des différents facteurs étudiés sur les difficultés de développement des enfants de tous âges, en prenant en compte les facteurs d'ajustement.

Pour rappel, le groupe nommé « autres MAE » comprenait les antiépileptiques dont le nombre d'exposés était inférieur à 10, soit l'OXC, le TPM, la GBP et le CLBZ.

Par rapport à la lamotrigine, considérée comme le traitement de référence le plus sûr dans la grossesse, l'exposition au PB (OR ajusté : 6,78, IC95% [1,53-29,99]), au VPA (OR ajusté : 5,60, IC95% [1,69-18,55]), et au LEV (OR ajusté : 4,44, IC95% [1,15-17,20]) étaient associés à une augmentation significative du risque de difficultés de développement psychomoteur.

L'analyse bivariée retrouvait une augmentation significative du risque de difficultés de développement lors de l'exposition aux autres MAE (OR non ajusté : 4,76, IC95% [1,46-14,51]), mais la différence devenait non significative après ajustement (OR ajusté : 3,19, IC95% [0,91-11,23]).

Il n'a pas été retrouvé de différence significative sur la survenue de difficultés de développement lors de l'exposition à la CBZ (OR ajusté : 3,21, IC95% [0,79-12,94]).

La supplémentation en acide folique était protectrice de façon fortement significative sur la survenue de difficultés de développement (OR ajusté : 0,33, IC95% [0,13-0,86]), tandis que l'exposition au tabac pendant la grossesse exposait à un sur-risque de plus de 4 fois celui des enfants de non fumeuses en analyse bivariée (OR non ajusté : 4,46, IC95% [1,62-12,24]).

La naissance par césarienne était associée à une protection significative contre la survenue de difficultés de développement psychomoteur dans le modèle ajusté (OR : 0,41, IC95% [0,17-0,98]).

Les enfants âgés de plus de 6 ans avaient un risque significativement plus élevé de survenue de difficultés de développement que les enfants de moins de 6 ans dans l'analyse bivariée (OR non ajusté : 2,37, IC95% [1,16-4,84]).

Caractéristiques	Difficultés de développement				OR non ajusté	IC _{95%}	p	OR ajusté	IC _{95%}	p	
	oui (n=47)		non (n=98)								
	n	%	n	%							
Sexe											
	Masculin	27	40,3	40	59,7	Référence					
	Féminin	20	25,6	58	74,4	0,51	0,25-1,03	0,06	0,48	0,22-1,08	0,075
Âge											
	< 6 ans	23	25,3	68	74,7	Référence					
	> 6 ans	24	44,4	30	55,6	2,37	1,16-4,84	0,018			
Niveau étude mère											
	Haut	16	23,9	51	76,1	Référence					
	Bas	31	39,7	47	60,3	2,1	1,02-4,33	0,04			
Niveau étude père											
	Haut	19	28,4	48	71,6	Référence					
	Bas	28	36,4	49	63,6	1,44	0,71-2,92	0,31			
Exposition antiépileptique											
	Lamotrigine	6	13	40	87	Référence					
	Acide valproïque	12	48	13	52	6,15	1,92-19,68	0,002	5,6	1,69-18,55	0,005
	Carbamazépine	5	25	15	75	2,22	0,59-8,38	0,24	3,21	0,79-12,94	0,102
	Lévétiracétam	7	41,2	10	58,8	4,67	1,28-16,99	0,019	4,44	1,15-17,20	0,031
	Phénobarbital	7	53,9	6	46,2	7,78	1,94-31,15	0,004	6,78	1,53-29,99	0,012
	Autres	10	41,7	14	58,3	4,76	1,46-14,51	0,01	3,19	0,91-11,23	0,071
Dose en début de grossesse											
	Faible	34	29,8	80	70,2	Référence					
	Forte	5	23,8	16	76,2	0,74	0,25-2,17	0,58			
Supplémentation acide folique											
	Non	17	51,5	16	48,5	Référence					
	Oui	30	26,8	82	73,2	0,34	0,15-0,77	0,009	0,33	0,13-0,86	0,023
Tabac											
	Non	35	27,8	91	72,2	Référence					
	Oui	12	63,2	7	36,8	4,46	1,62-12,24	0,004			
Alcool											
	Non	43	32,6	89	67,4	Référence					
	Oui	4	30,8	9	69,2	0,92	0,27-3,16	0,89			
Survenue de CGTC en cours de grossesse											
	Non	39	31,5	85	68,6	Référence					
	Oui	8	38,1	13	61,9	1,34	0,51-3,50	0,55			
Obtention de la grossesse											
	PMA	3	20	12	80	Référence					
	Spontanée	44	33,9	86	66,2	2,05	0,55-7,63	0,29			
Terme											
	A terme	42	32,6	87	67,4	Référence					
	Prématurité	5	31,3	11	68,8	0,94	0,31-2,88	0,92			
Mode d'accouchement											
	Voie basse	36	36,7	62	63,3	Référence					
	Césarienne	11	23,4	36	76,6	0,53	0,24-1,16	0,11	0,41	0,17-0,98	0,046
Souffrance fœtale											
	Non	37	31,4	81	68,6	Référence					
	Oui	10	37	17	63	1,29	0,54-3,08	0,57			
Microsomie											
	Non	41	31,8	88	68,2	Référence					
	Oui	6	37,5	10	62,5	1,29	0,44-3,78	0,65			
Microcéphalie											
	Non	45	31,9	96	68,1	Référence					
	Oui	2	50	2	50	2,13	0,29-15,63	0,46			
Allaitement maternel											
	Non	22	35,5	40	64,5	Référence					
	Oui	25	30,1	58	69,9	0,78	0,39-1,58	0,5			
Pathologie neurologique chez l'enfant exposé											
	Non	44	31,7	95	68,4	Référence					
	Oui	3	50	3	50	2,16	0,42-11,13	0,36			

Autres = oxcarbazépine, topiramate, gabapentine, clobazam

PMA: procréation médicalement assistée; CGTC: crise généralisée tonico-clonique

Tableau 14 Modèle ajusté des facteurs associés à la survenue de difficultés de développement chez les enfants étudiés de tout âge

Un bas d'études maternel était associé de façon significative à un risque de survenue de difficultés du développement en analyse bivariée (OR non ajusté : 2,1, IC95% [1,02-4,33]). En revanche, le niveau d'études paternel n'avait pas d'influence significative sur le risque de difficultés de développement (OR non ajusté : 1,44, IC95% [0,71-2,29]).

Le reste des facteurs étudiés ne montraient pas de retentissement significatif sur les difficultés de développement psychomoteur, comprenant l'observance thérapeutique des antiépileptiques, un dosage élevé en antiépileptique en début de grossesse, l'exposition à l'alcool, au cannabis, aux traitements psychotropes, la survenue de CGTC pendant la grossesse, la survenue de grossesse par procréation médicalement assistée (PMA), les grossesses multiples, la pré-éclampsie ou l'éclampsie, la prématurité, les césariennes, la souffrance fœtale et la réanimation néonatale, un score d'Apgar à 1 minute <7, la microsomie ou microcéphalie, le sexe féminin, l'allaitement maternel ou l'existence d'une pathologie neurologique chez l'enfant étudié.

Facteurs influençant le risque de retard de développement (modèle ajusté)

Le risque de retard de développement, mesuré avec l'échelle IDE, ne s'adresse qu'au groupe des 95 enfants âgés de moins de 6 ans.

Le tableau 15 résume les facteurs associés à un risque de retard de développement psychomoteur chez les enfants de moins de 6 ans, avec prise en compte des facteurs d'ajustement.

Par rapport à la lamotrigine, l'exposition au VPA (OR ajusté : 7,50, IC95% [1,72-32,61]) et aux autres MAE (OR ajusté : 6,20, IC95% [1,35-28,50]) étaient associées à une augmentation significative du risque de difficultés de développement psychomoteur.

L'exposition au LEV augmentait de façon significative le risque de retard de développement en analyse bivariée (OR non ajusté : 3,85, IC95% [1,05-14,16]), mais la différence n'était plus significative après ajustement (OR ajusté : 3,68, IC95% [0,11-3,62]).

Il n'a pas été retrouvé de différence significative sur le risque de retard de développement après exposition à la CBZ par rapport à la LTG (OR ajusté : 0,64, IC95% [0,11-3,62]).

La survenue d'une souffrance fœtale aigüe à la naissance était significativement protectrice contre le risque de retard de développement (OR ajusté : 0,19, IC95% [0,04-0,84]).

Caractéristiques	Risque de retard de développement				OR non ajusté	IC _{95%}	p	OR ajusté	IC _{95%}	p
	oui (n=38)		non (n=53)							
	n	%	n	%						
Sexe										
	Masculin	19	48,7	20	51,3	Référence				
	Féminin	19	36,5	33	63,5	0,61	0,26-1,41	0,25		
Niveau étude mère										
	Haut	16	37,2	27	62,8	Référence				
	Bas	22	45,8	26	54,2	1,43	0,62-3,31	0,41		
Niveau étude père										
	Haut	13	31,7	28	68,3	Référence				
	Bas	25	51	24	49	2,24	0,95-5,3	0,067		
Exposition antiépileptique										
	Lamotrigine	9	25,7	26	74,3	Référence				
	Acide valproïque	9	69,2	4	30,8	6,5	1,60-26,38	0,009	7,5	1,72-32,61
	Carbamazépine	2	16,7	10	83,3	0,58	0,11-3,15	0,53	0,64	0,11-3,62
	Lévétiracétam	8	57,1	6	42,9	3,85	1,05-14,16	0,04	3,68	0,98-13,87
	Phénobarbital	3	60	2	40	4,33	0,62-30,25	0,14	5,22	0,67-40,64
	Autres	7	58,3	5	41,7	4,04	1,02-16	0,046	6,2	1,35-28,5
Dose en début de grossesse										
	Faible	28	38,4	45	61,6	Référence				
	Forte	6	42,9	8	57,1	1,21	0,38-3,84	0,75		
Supplémentation acide folique										
	Non	7	50	7	50	Référence				
	Oui	31	40,3	46	59,7	0,67	0,22-2,11	0,5		
Tabac										
	Non	33	40,7	48	59,3	Référence				
	Oui	5	50	5	50	1,45	0,39-5,43	0,58		
Alcool										
	Non	37	44,6	46	55,4	Référence				
	Oui	1	12,5	7	87,5	0,18	0,02-1,51	0,11		
Survenue de CGTC en cours de grossesse										
	Non	32	43,2	42	56,8	Référence				
	Oui	6	35,3	11	64,7	0,72	0,24-2,14	0,55		
Obtention de la grossesse										
	PMA	4	44,4	5	55,6	Référence				
	Spontanée	34	41,5	48	58,5	0,89	0,22-3,54	0,86		
Terme										
	A terme	34	42	47	58	Référence				
	Prématurité	4	40	6	60	0,92	0,24-3,52	0,91		
Mode d'accouchement										
	Voie basse	29	42,7	39	57,3	Référence				
	Césarienne	9	39,1	14	60,9	0,86	0,33-2,27	0,77		
Souffrance fœtale										
	Non	35	46,7	40	53,3	Référence				
	Oui	3	18,8	13	81,2	0,26	0,07-1	0,05	0,19	0,04-0,84
Microsomie										
	Non	36	42,9	48	57,1	Référence				
	Oui	2	28,6	5	71,4	0,53	0,1-2,91	0,47		
Microcéphalie										
	Non	37	42	51	58	Référence				
	Oui	1	33,3	2	66,7	0,69	0,06-7,89	0,77		
Allaitement maternel										
	Non	21	50	21	50	Référence				
	Oui	17	34,7	32	65,3	0,53	0,23-1,24	0,14		
Pathologie neurologique chez l'enfant exposé										
	Non	37	42,5	50	57,5	Référence				
	Oui	1	25	3	75	0,45	0,05-4,51	0,5		

Autres = oxcarbazépine, topiramate, gabapentine, clobazam

PMA: procréation médicalement assistée; CGTC: crise généralisée tonico-clonique

Tableau 15 Modèle ajusté des facteurs associés à un risque de retard de développement psychomoteur chez les enfants étudiés âgés de moins de 6 ans

Il n'a pas été retrouvé de retentissement sur le risque de retard de développement pour la plupart des facteurs étudiés, notamment pour le niveau d'études des parents, la supplémentation en acide folique et l'exposition au tabac, mais également pour le sexe de l'enfant, l'observance du MAE, une dose élevée du MAE en début de grossesse, l'exposition à l'alcool, au cannabis ou aux psychotropes, la survenue de grossesse par PMA, les grossesses multiples, la survenue de CGTC pendant la grossesse, les pré-éclampsies et éclampsies, les césariennes, la prématurité, la réanimation néonatale, un score d'Apgar inférieur à 7 à 1 minute, la microsomie ou la microcéphalie, l'allaitement maternel ni l'existence d'une pathologie neurologique chez l'enfant étudié.

Discussion

Données générales

Modification des pratiques de prescription

Dans cette étude, la modification des pratiques concernant la prescription d'antiépileptiques chez la femme enceinte avec le temps a bien été mise en évidence.

En effet, parmi les patientes éligibles à l'étude, la majorité avaient été exposées à la LTG pendant leur grossesse (135 sur les 265), tandis que très peu avaient été exposées aux antiépileptiques les moins étudiés, tels que le TPM, la GBP, l'OXC et le CLBZ (entre 2 et 9 patientes). Un certain nombre commençaient à être exposées au LEV (22 patientes), et l'exposition au VPA et à la CBZ persistait, mais de façon moindre (46 et 24 patientes exposées respectivement).

L'exposition au VPA avait tendance à être plus ancienne, avec des enfants exposés plus âgés, ainsi que celle à la CBZ et au PB, alors que l'exposition à la LTG et au LEV était plus récente, avec des enfants exposés plus jeunes.

Cela s'est vu dans la proportion d'enfants non étudiés. En effet presque tous les enfants non étudiés car âgés de plus de 10 ans étaient exposés au VPA ou à la PB (87,5%), tandis que la majorité de ceux non étudiés car trop jeunes étaient exposés à la LTG (80,0%).

De la même manière, les enfants exposés à la LTG et au LEV étaient beaucoup moins fréquemment scolarisés que ceux exposés aux autres antiépileptiques (47,8% et 41,2% de scolarisation respectivement), et notamment au PB, au VPA et à la CBZ (84,6%, 76,0%, et 75,0% respectivement). Ce qui dénotait des enfants plus jeunes dans le groupe exposé à la LTG et au LEV par rapport aux autres expositions.

Plus simplement, cette modification des pratiques se voyait dans la moyenne d'âge des enfants exposés à chaque molécule. Les plus âgés étaient exposés à la GBP (87,6 mois en

moyenne, soit 7 ans et 3 mois), et au PB (82,9 mois, soit 6 ans et 11 mois), puis à l'OXC, au TPM, au CLBZ, au VPA et à la CBZ (respectivement 71, 69,4, 68,5, 65 et 61,6 mois, soit entre 5 et 6 ans), et les plus jeunes étaient les enfants exposés au LEV (41,1 mois, soit 3 ans et 5 mois) et à la LTG (46,9mois, soit 3 ans et 11 mois).

Par ailleurs, lorsqu'on s'intéressait aux modifications des traitements antiépileptiques en pré-conceptionnel lors de la planification des grossesses, on pouvait remarquer que 17,2% des traitements avaient été modifiés, pour la majorité dans un but de changement de monothérapie. Ces traitements arrêtés étaient le plus souvent des monothérapies par VPA (11,7% des cas), et très rarement par LTG (2,1%) Les traitements mis en route étaient le plus souvent une monothérapie par LTG, 34,8% des grossesses exposées à la LTG ayant été mis en route en pré-conceptionnel, contre 4,0% des grossesses sous VPA.

Ces constatations démontrent que le VPA, le PB et la CBZ étaient auparavant les molécules les plus prescrites pendant la grossesse, et que de nos jours, la molécule la plus prescrite est la LTG, avec une tendance à l'augmentation de prescription du LEV.

Ces modifications des pratiques ont été induites par les résultats des études sur la tératogénicité des antiépileptiques et leur retentissement sur le développement psychomoteur, retrouvant une nocivité particulièrement pour le VPA, et une relative innocuité de la LTG. Notamment dans les travaux de Crawford et al en 1999 puis 2005 (19,106), et ceux de Meador sur le retentissement cognitif, avec un recul jusqu'à 6 ans (142,145,215).

Ceci est concordant avec les données de la littérature, Martin et Millac dans leur étude en 1993 notaient déjà une modification des pratiques, avec diminution de la prescription de PB et de PHT, et augmentation des prescriptions de VPA et de CBZ (101). Dans les études plus récentes, Sabers et al en 2004 rapportaient que la LTG était le MAE le plus prescrit lors des grossesses (102).

Nos données ont pu être modifiées par le fait que la proportion de patientes n'ayant pas pu être jointes à cause de dossier ou de coordonnées introuvables était plus importante chez les patientes exposées à la LTG qu'aux autres antiépileptiques, mais cela restait tout de même en faveur d'une prescription majoritaire de LTG.

Type d'épilepsie maternelle

Concernant le type d'épilepsie présenté par les mères, 37,8% souffraient d'épilepsie généralisée, et 55,1% d'épilepsie partielle.

Parmi les épilepsies généralisées, les plus fréquentes étaient les épilepsies généralisées idiopathiques (31,6%) des épilepsies, en premier lieu l'épilepsie myoclonique juvénile (10,2%).

Parmi les épilepsies partielles, la localisation la plus fréquente était temporale, avec 38,9% des épilepsies partielles, puis frontales dans 14,8% des cas.

L'étiologie des épilepsies partielles était principalement de cause inconnue dans 55,6% des cas, structurale dans 44,6%, dominée par les anomalies vasculaires pour 14,8% des épilepsies partielles, puis les malformations corticales du développement pour 11%, et enfin les étiologies tumorales dans 7,4% des cas.

Cette répartition est identique à celle retrouvée dans les études épidémiologiques, avec un taux d'épilepsie généralisée autour de 20 à 30%, et d'épilepsie partielle aux alentours de 60% chez l'adulte (4,317,318).

Parmi les épilepsies généralisées, il est rapporté une prédominance des épilepsies généralisées idiopathiques (EGI), et notamment des épilepsies myocloniques juvéniles (EMJ) (319).

Jallon et Latour en 2005 trouvaient 15 à 20% d'EGI parmi les épilepsies, Murthy et al en 1998 rapportaient 4,9% d'EMJ et 0,4% d'absences, tandis que Manford et al en 1992 décrivaient 2,2% d'épilepsie absence et 1,5% d'EMJ (320–322).

Parmi les épilepsies partielles, la localisation majoritaire est temporale dans plus de la moitié des cas, puis par fréquence décroissante : frontale, pariétale, occipitale et multifocale (323,324). Semah et al en 1998 ont retrouvé dans une étude sur 2200 épileptiques 66% d'épilepsies temporales, 24% de frontales, 2% de pariétales, et 3% d'occipitales ou de multifocales (325).

Concernant les étiologies des épilepsies partielles, les données de la littérature rapportent une prédominance des épilepsies de cause inconnue, entre 44 et 69% des cas, puis structurales et notamment d'origine vasculaire le plus souvent (14 à 21% des cas), traumatiques dans 2 à 16%, puis tumorales dans 6 à 10% des cas (3,326).

Ces données sont comparables à celles retrouvées dans ce travail.

Contrôle des crises

Dans cette étude un bon contrôle des crises était retrouvé avec 75,2% de patientes libres de crises pendant leur grossesse. Parmi les patientes ayant présenté des crises, 14,5% étaient des crises généralisées, et la majorité survenaient lors du 2^{ème} trimestre de grossesse (9,0% des grossesses), et de façon moindre au 3^{ème} trimestre (6,2%), tandis que très peu survenaient lors du 1^{er} (3,4%).

Le contrôle des crises était moindre chez les patientes sous LEV avec 29,4% de CGTC en cours de grossesse, sous GBP et CLBZ (28,6%) sous OXC (22,2%) et LTG avec 19,6% de CGTC. Il était optimal sous PB avec aucune crise en cours de grossesse, sous VPA et sous CBZ (respectivement 4,0 et 5,0% de CGTC).

Il était plus fréquemment nécessaire de majorer le traitement antiépileptique en cours de grossesse pour la LTG et le LEV avec respectivement 43,5% et 41,2% d'augmentation

posologique en cours de grossesse, alors qu'il y avait entre 10 et 20% d'augmentation pour les autres molécules, et notamment sous PB seulement 7,7% d'augmentation posologique.

Ceci montre donc que, malgré leur retentissement fœtal, les antiépileptiques de première génération permettent un meilleur contrôle des crises en cours de grossesse.

Cela peut être induit par les modifications pharmacocinétiques des MAE au cours de la gestation, plus ou moins importante selon les molécules et responsable d'une diminution de leur taux sérique.

Notamment la LTG qui est un des MAE les plus touchés par ces modifications, avec une diminution de 60% de son taux sérique pendant la grossesse, responsable d'une importante perte de contrôle des crises et d'une nécessité accrue d'augmenter les doses en cours de grossesse (28,248–250). Petrenaite et al dans leur étude en 2005 retrouvaient une réduction du taux sérique de la LTG de 65% au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre, tandis que Battino et al en 2013 et Sabers et al en 2012 rapportaient 39% et 40% de crises sous LTG respectivement pendant la grossesse (247,251,252).

Le LEV et l'OXC sont également touchés par cette diminution de leur taux sérique, principalement au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre (174,259). Westin et al dans leur étude en 2008 retrouvaient 50% de diminution du taux sérique du LEV pendant la grossesse, et 47% dans l'étude de López-Fraile et al en 2009 (260,261). La diminution du taux sérique de l'OXC était de 26,2% au 1^{er} trimestre, 36,5% au second, et 38,2% au troisième dans la travail de Petrenaite et al en 2009, et plus élevé, de 72%, 74% et 64% respectivement aux 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestres dans l'étude de Christensen et al en 2006 (264,265).

Ces modifications surviennent à partir de la 10^{ème} semaine de grossesse, et sont les plus marquées aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, expliquant la fréquence de survenue des crises à cette période (246).

Le taux de la CBZ n'est pas modifié lors de la grossesse, pouvant contribuer au bon contrôle de crises sous ce traitement (257,258).

Le contrôle des crises dans cette étude est proche de celui retrouvé dans la littérature, avec même une tendance à la supériorité. Dans la littérature, 50 à 60% des patientes sont libres de crises pendant la grossesse (10,29). Notamment Vajda et al ont rapporté en 2007 48,7% de crises au cours de la grossesse, dont 24% de CGTC (95).

Supplémentation en acide folique

La supplémentation en acide folique était réalisée dans 80,7% de la population, dont 51,0% de façon adaptée, c'est-à-dire débutée au moins 1 mois avant conception, et poursuivie jusqu'au début du 3^{ème} mois de grossesse. La majorité des supplémentations inadaptées étaient dues à une initiation en début de grossesse et non en pré-conceptionnel. Ceci était causé par des grossesses non attendues, ou par des patientes n'annonçant pas leur désir de grossesse au neurologue, et consultant une fois la grossesse établie.

Ce taux de supplémentation est identique à celui retrouvé dans la littérature, de 80% dans la population épileptique, supérieure à celle en population générale estimée à 20% dans une étude sur les recommandations de supplémentation en 1992 (102,311). Veiby et al en 2009 retrouvaient 66% de supplémentation, et 32% débutée en préconceptionnel (13).

Cette supplémentation en folates plus marquée chez les épileptiques qu'en population générale s'explique par le fait que l'exposition aux antiépileptiques, et notamment au VPA et à la CBZ induit une augmentation du risque d'anomalies de fermeture du tube neural, et notamment de spina bifida (27,103,114,163). Crawford et al en 1999 ont rapporté un taux de spina bifida dans la population générale situé entre 0,2 et 0,5%, augmenté sous CBZ entre 0,5 et 1%, et sous VPA entre 1 et 2% (19). La supplémentation orale en acide folique a montré une protection contre les anomalies de fermeture du tube neural dans la population générale (304–306). Czeizel et al en 2011 rapportaient une réduction de leur fréquence de 70% en cas de supplémentation 1 mois avant conception, jusqu'à deux mois après (300). De même que le Medical Research Council vitamin study en 1991, retrouvaient une diminution de 72% des spina bifida en cas de supplémentation en folates dans la population générale (308).

Même si cet effet protecteur reste incertain en population épileptique (20,122), la supplémentation en acide folique est d'autant plus recommandée dans cette population pendant la grossesse, afin de réduire le sur-risque induit par les traitements.

Ces résultats montrent que ces recommandations sont suivies en pratique.

A noter que la supplémentation était moins fréquente chez les patientes sous PB, et sous GBP + CLBZ avec 46,2% et 57,1% respectivement. Ceci peut être dû au fait que les enfants exposés à ces molécules étaient les plus âgés du groupe, indiquant qu'il y avait probablement moins de supplémentation il y a dix ans que de nos jours, et du fait que ces deux molécules ne sont pas connues pour augmenter particulièrement le risque de spina bifida, contrairement au VPA et à la CBZ.

Allaitement maternel

57,9% des enfants étudiés ont bénéficié d'un allaitement maternel, pendant une durée moyenne de 5,4 mois.

Les enfants nés de mère épileptique sont moins fréquemment allaités au sein qu'en population générale, et de la même façon, la durée d'allaitement est réduite dans cette population.

Les taux retrouvés ici rejoignent ceux de la littérature. Ito et al en 1995 retrouvaient significativement moins d'allaitement maternel dans la population épileptique, avec 50% d'allaitement, que dans la population générale, avec 85% ($p= 0,004$), et une durée significativement plus courte avec 4,7 mois, contre 9,3 mois en population générale ($p<0,005$) (272).

Le taux d'enfants allaités était comparable entre les expositions, sauf pour la GBP + CLBZ avec 28,6% d'allaitement, et le TPM avec 37,5%.

De même, la durée d'allaitement était comparable entre les molécules, entre 3 et 6 mois, sauf pour le TPM pour lequel les enfants étaient allaités en moyenne 1,7mois, et le PB 1,8 mois.

Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que peu de données traitent du retentissement de l'allaitement sous TPM, GBP ou CLBZ, contrairement aux autres molécules.

Notamment le VPA, la CBZ qui ont un faible passage dans le lait, et la LTG et le LEV qui ont un passage plus important, mais avec un taux sérique chez l'enfant faible, et sans effets sur le nouveau-né rapportés (161,249,285). Tomson et al en 2007 rapportaient un taux de LEV chez l'enfant égal à 13% de celui de la mère, Newport et al un taux de LTG de 18,3% celui de la mère et un passage dans le lait de 41,3%, tandis que pour Ohman et al en 2000 le passage était de 61% et le taux de l'enfant de 30% celui maternel (259,282,283). Crawford et al en 1999 rapportaient un passage dans le lait du VPA inférieur à 10%, et de la CBZ inférieur à 40% (19).

Au contraire, le TPM passe beaucoup dans le lait, entre 86% pour Yerby et al en 2003, et 100% pour Ohman et al en 2002, même si le taux de l'enfant reste faible grâce à une élimination rapide, et qu'aucun effet indésirable n'a été rapporté (24,268,284).

De la même façon, le passage dans le lait de la GBP est très important, supérieur à 100%, responsable d'un taux sérique du nouveau-né supérieur à celui de la mère (98). Ohman et al rapportaient en 2005 un ratio taux dans le lait sur taux sérique à 1,74, et un taux sanguin chez l'enfant important, supérieur à celui de la mère (269).

Le PB passe peu dans le lait, mais son élimination chez le nouveau-né est très lente, nécessitant une surveillance clinique. Ces éléments ont pu contribuer à réduire le taux d'allaitement et sa durée pour ces molécules (278,279).

Latéralisation

Concernant la latéralisation, 11,2% des mères et 14,3% des pères étaient gauchers.

Chez les enfants, 12,4% étaient gauchers et 16,5% encore non latéralisés du fait de leur âge.

Selon la molécule exposée, entre 4 et 11% des enfants étaient gauchers, sauf pour le TPM où le taux était beaucoup plus important, avec 37,5% de gauchers, et de façon moindre la LTG avec 17,4%, le PB avec 15,4% et la GBP + CLBZ avec 14,3%.

Dans la population générale, le taux de gauchers est estimé entre 7 et 10%, avec une influence socio-culturelle et génétique, augmenté en présence de gauchers chez les parents (327–334).

Meador et al en 2013 avaient retrouvé de façon significative une augmentation de la fréquence des gauchers chez les enfants exposés aux antiépileptiques in utero à 14%, par

rapport à la population générale à 7% ($p= 0,004$). Cette différence était plus marquée pour l'exposition au VPA avec 21% de gauchers ($p= 0,0089$ par rapport à la population générale, et $p= 0,028$ par rapport à l'exposition à la CBZ), à la LTG avec 17% ($p= 0,0029$), non significatif pour la PHT avec 11% de gauchers, et la CBZ avec 7% (215). Leur hypothèse étant que l'exposition in utero à certains antiépileptiques peut modifier la latéralisation cérébrale, expliquant également la prédominance des difficultés verbales par rapport aux non verbales. Domellöf et al en 2009 avaient quant à eux rapporté une augmentation du nombre de gauchers dans une population d'enfants présentant un syndrome d'alcoolisation fœtale (335).

Dans ce travail, l'augmentation du taux de gauchers n'a pas été retrouvée pour l'exposition au VPA avec 4% de gauchers, mais de façon importante en cas d'exposition au TPM avec 37,5%, ainsi que sous LTG, PB et GBP + CLBZ de façon moins marquée.

A noter que le taux de gauchers des pères était élevé par rapport à celui rapporté dans la population générale, pouvant induire une augmentation chez les enfants sans lien avec l'exposition antiépileptique, du fait de la prédisposition génétique de la latéralisation.

Mais cela peut tout de même laisser supposer une influence de l'exposition in utero à certains antiépileptiques sur la latéralisation cérébrale.

Complications obstétricales, croissance fœtale et malformations congénitales

Fausses couches spontanées

Trente-neuf FCS ont été rapportées dans les antécédents des patientes interrogées, survenues chez 28 femmes différentes, dont 35 survenues sous traitement antiépileptique chez 24 femmes, et 4 sans traitement antiépileptique chez 4 femmes. Soit 1,5 FCS par patiente sous traitement antiépileptique, et 1 FCS par patiente sans traitement.

Ces proportions ont probablement été amplifiées par le fait que les mères étudiées étaient sous traitement de façon prolongée, pour la plupart pendant toute leur période de fécondité.

Soit un taux de FCS de 24,5% chez les patientes épileptiques traitées dans cette étude.

Dans la population générale, le taux de FCS varie entre 7,5 et 15% (336,337).

Kjaersgaard et al en 2013 ont retrouvé 11,4% de FCS sur plus d'un million de grossesses entre 1997 et 2008 (338).

Chez les patientes épileptiques sous traitement, le risque de FCS semble augmenté par rapport à celui de la population générale (20,73,89). Morrow et al ont rapporté sur plus de 3600 grossesses chez des patientes épileptiques traitées un taux de FCS de 5,7% (112). Mawer et al en 2010 retrouvaient une augmentation du risque de FCS entre patientes

épileptiques traitées toutes molécules confondues (2,2%) et groupe contrôle (0,3%), restant sous le seuil de la significativité ($p=0,09$) (29). Waters et al en 1994 rapportaient un risque significativement plus élevé chez les épileptiques traitées ($p= 0,001$), plus important pour le PB, et moindre pour la CBZ (154). Martin et Millac ont quant à eux retrouvé 6,9% de FCS sur 348 grossesses sous antiépileptique, contre 7,5% dans le groupe contrôle (101).

Le taux de FCS est plus élevé dans ce travail, probablement du fait que contrairement aux études citées précédemment, il ne s'agissait pas d'un recueil prospectif de l'issue des grossesses, mais de collecte d'informations rétrospectives des antécédents maternels sur toute leur vie.

Il est aussi supérieur au taux rapporté en population générale, en faveur d'une augmentation du risque de FCS par 2 à 3 chez les patientes sous antiépileptiques par rapport à la population générale.

Ceci est en accord avec les données de la littérature, rapportant également un risque de FCS multiplié par 2 à 3 sous antiépileptique (62,74).

On peut supposer que l'augmentation du risque de FCS sous antiépileptique est en lien avec une augmentation des malformations congénitales, donc des fœtus non viables (10,136).

Mais de façon surprenante, les FCS sont survenues pour le plus grand nombre de cas sous LTG (25,7% des FCS sous traitement), de façon plus attendue sous VPA (22,9%), puis sous PB et TPM (14,3% respectivement) et plus rarement sous LEV, GBP et CBZ (8,6%, 5,7% et 2,9% respectivement).

La cause de l'augmentation du risque de FCS sous antiépileptiques ne semble donc pas totalement liée aux malformations congénitales, la LTG n'étant pas ou peu tératogène.

Grossesses extra-utérines

Six patientes ont présenté une GEU, soit 6,1% de la population.

Dans la population générale, les GEU concernent 0,8 à 2% des grossesses (339–344).

Egger et al en 1998 trouvaient 1,8% de GEU, sur plus de 50 000 grossesses, et Saraiya et al en 1999 1,3% sur plus de 67 millions de grossesse (345,346).

Soit dans cette étude une augmentation du risque de GEU par plus de 3.

Dans la littérature, certaines études retrouvent également une augmentation du risque de GEU chez les patientes épileptiques traitées, multiplié par 2 (62). Radaković et Goldstajn en 2012 trouvaient ce sur-risque chez les épileptiques, et le rapportaient à l'inhibition enzymatique de certains antiépileptiques, réduisant le dosage des contraceptifs oraux et leur efficacité (347).

Interruptions volontaires de grossesse

Les grossesses se concluent par une IVG dans environ 20% des cas (348,349).

Ventura et al en 2012 rapportaient aux Etats-Unis sur plus de 6,5 millions de grossesses 18,4% d'IVG, et 17% de FCS (350).

Dix IVG ont été rapportés ici, soit chez 10,2% des patientes, représentant 4% de toutes leurs grossesses. Soit une fréquence d'IVG inférieure à la population générale.

Procréation médicalement assistée

89,6% des grossesses étaient spontanées, et 10,4% issues de la PMA.

Ce taux est supérieur à celui de la population générale, qui comprend entre 0,1 et 4,8% de grossesses issues de PMA (351–353). Dans le travail de Sunderam et al en 2013, la PMA représentait 1,5% des naissances aux Etats-Unis (354).

Cela évoque une influence de l'épilepsie et des antiépileptiques sur la fertilité, responsable d'une diminution de celle-ci.

Ce phénomène est rapporté dans la littérature, avec une diminution de la fertilité chez les épileptiques, traitées ou non (355–357).

Cette infertilité est en lien avec des interactions de l'épilepsie et des MAE sur l'axe gonadotrope, responsable d'une augmentation de fréquence du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), de l'hyperandrogénie, de l'hyperprolactinémie, de l'aménorrhée d'origine hypothalamique, de la ménopause précoce, et d'une augmentation des protéines liées aux hormones sexuelles, induisant une baisse du taux d'œstrogènes (358–362).

Grossesses multiples

Les grossesses multiples représentaient 3,5% des grossesses, avec 2,8% de grossesses gémellaires, et 0,7% de grossesses triples.

Cette fréquence est corrélée avec celle retrouvée dans la littérature en population générale, située entre 1,3 et 3,7% (363–367).

Kulkarni et al en 2013 rapportaient 3,5% de grossesses gémellaires, et 0,15% de grossesses triples et plus (368). Blondel et al en 2002 retrouvaient en France 2,8% de grossesses gémellaires et 0,11% de grossesses triples ou plus, et dans le monde de 2,3 à 2,8% de grossesses gémellaires, et 0,03 à 0,17% de grossesses triples ou plus (369).

La fréquence des grossesses multiples est augmentée par la PMA (370,371), ce qui était le cas dans cette étude pour toutes les grossesses gémellaires. Seule la grossesse triple était spontanée.

Diabète gestationnel

Un diabète gestationnel compliquait 8,3% des grossesses.

Ceci est corrélé au taux retrouvé en population générale dans la littérature, en moyenne de 7%, allant de 1 à 25,5% (372–381).

Kramer et al en 2014 retrouvaient aux Etats-Unis 8,3% de diabète gestationnel sur 2741 grossesses (382). En Europe, Kautzky-Willer et Bancher-Todesca rapportaient en 2003 5 à 7% de diabète gestationnel parmi les grossesses en population générale (383).

De la même façon, Mawer et al en 2010 ne rapportaient pas d'augmentation du risque de diabète gestationnel chez les mères épileptiques traitées (29), ainsi que Othman et Ab Rahman en 2013, qui retrouvaient 15,1% de diabète gestationnel, taux similaire à celui de la population générale (384). A l'inverse, une augmentation du risque de diabète gestationnel a été rapportée par Katz et al en 2006 dans la population épileptique (12).

Menace d'accouchement prématuré

Des MAP ont été rapportées pour 7,6% des grossesses.

Ce qui est identique à la fréquence en population générale, estimée entre 5 et 10% (385–390).

McPheeters et al en 2005 rapportaient 9% de MAP sur 2534 grossesses (391).

Ceci est corrélé à la littérature dans la population épileptique : Harden et al ne rapportaient pas d'augmentation du risque de MAP chez les épileptiques traitées par rapport à la population générale (185).

Hypertension artérielle gravidique

L'HTA pendant la grossesse est définie par une tension artérielle supérieure à 140/90 mmHg, ou une augmentation de 30mmHg de pression artérielle systolique ou de 15mmHg de diastolique, ou plus.

Elle compliquait 7,5% des grossesses, dont 4,1% d'HTA gravidique, 2,7% de pré-éclampsie, et 0,7% d'éclampsie.

Les données de la littérature rapportent un taux similaire dans la population générale, entre 5 et 11% de problèmes d'HTA en cours de grossesse, comprenant HTA gravidique, pré-éclampsie et éclampsie (392–396).

L'HTA gravidique complique 5 à 10% des grossesses, et la pré-éclampsie 0,5 à 10% (397–404).

Dürig et al en 1999 rapportaient 5 à 10% d'HTA gravidique, et 3-5% de pré-éclampsie (405), Delmis et al en 2006 rapportaient 7% de pré-éclampsie, ainsi que 0,2 à 0,6% de HELLP syndrome (406). Le taux de HELLP syndrome était ici similaire, de 0,7%.

Dans ce travail, les problèmes d'HTA pendant la grossesse ne sont donc pas augmentés par rapport à la population générale.

Pourtant au contraire dans la littérature, il est retrouvé une augmentation du risque d'HTA gravidique ainsi que de pré-éclampsie et d'éclampsie chez les épileptiques (10,136,187,188,407).

Richmond et al en 2004 rapportaient un sur-risque pour l'HTA gravidique de façon significative ($p=0,05$) (192), et Veiby et al pour la pré-éclampsie ($p= 0,001$) (13). Othman et Ab Rahman en 2013 retrouvaient 6,1% de problèmes d'hypertension en cours de grossesse, taux similaire à celui retrouvé dans cette étude (384).

Hémorragies maternelles

Les hémorragies du post-partum compliquaient 4,1% des grossesses.

On différencie selon le volume de sang perdu les hémorragies standards (entre 500mL et 1000mL) et sévères (égal ou supérieur à 1000mL).

Dans la population générale, la fréquence d'hémorragies du post-partum se situe entre 3 et 10% pour les hémorragies standards, et 0,2 à 2% pour les hémorragies sévères (408–416). Carroli et al en 2008 rapportaient sur plus de 3,8 millions de grossesses 6% d'hémorragies standards, et 1,86% de sévères (417), et Knight et al en 2009 10% d'hémorragies standards, et 0,4% de sévères (418).

Dans ce travail, la quantité de sang perdu n'a pas été répertoriée. La différenciation hémorragie standard ou sévère ne peut donc pas être faite ici. Le taux général reste en accord avec les données en population générale.

Ce qui est à l'inverse des données concernant la population épileptique.

Dans la littérature, il est retrouvé de façon quasi-constante une augmentation du risque d'hémorragies en cours de grossesse ou du post-partum (60,73,187,407).

Mawer et al en 2010 rapportaient 15,7% d'hémorragies du post-partum chez les épileptiques, contre 9,6% dans le groupe contrôle ($p= 0,05$) soit un OR de 1,74 (IC 95% 1,04-2,92) (29). Veiby et al en 2009 rapportaient également une augmentation statistiquement significative du risque d'hémorragie du post-partum de 14,5% dans le groupe contrôle contre 17,3% dans le groupe épileptique ($p<0,001$), soit un OR de 1,3 (IC 95% 1,1-1,4) (13). Yerby et al en 1996 rapportaient 7% d'hémorragies du post-partum chez les patientes épileptiques, et Othman et Ab Rahman en 2013 6,1% (74,384), plus proches du taux retrouvé dans cette étude. Deux études ne retrouvaient pas d'augmentation du risque d'hémorragie du post-partum chez les épileptiques (186,189).

Cette augmentation du risque d'hémorragie sous traitement est rapportée à l'activité d'induction enzymatique de certains antiépileptiques, responsable d'une diminution du taux de vitamine K chez la mère, et chez le fœtus. Il est donc préconisé chez les mères traitées par ces molécules d'instaurer une supplémentation orale en vitamine K dans le dernier mois de la grossesse, afin de prévenir les hémorragies maternelles, et fœtales, et d'administrer de la vitamine K par voie intramusculaire chez le nouveau-né à la naissance (10,19,190,191).

Prématurité

La prématurité, définie comme une naissance avant 37 SA représente 5 à 20% des naissances dans la population générale (386,419–422).

Dans cette étude, 9,0% des naissances étaient prématurées, dont 2,0% de grande prématurité (naissance avant 32 SA).

Ces taux sont similaires à ceux retrouvés dans la population générale, en faveur d'une absence de retentissement de l'épilepsie et des antiépileptiques sur le risque de prématurité. La fréquence de la prématurité dans cette étude a pu être augmentée par le fort taux d'enfants issus d'une PMA, ces techniques augmentant le risque de prématurité (370,423).

Dans la littérature, le sujet est controversé, mais la majorité des études sont en faveur d'un taux de prématurité similaire entre épileptiques et population générale (132,136,185,192). Mawer et al en 2010 rapportaient un âge gestationnel à la naissance de 40 SA pour les enfants nés de mères épileptiques, non différent de celui des enfants en population générale ($p=0,15$) (29). Viinikainen et al en 2006 rapportaient 3,9% de prématurité chez les enfants nés de mères épileptiques, contre 6,4% dans la population générale ($p=0,18$) (10).

Au contraire, certaines études ont retrouvé une augmentation du risque de prématurité dans la population épileptique traitée (73,187,188). Notamment Veiby et al en 2009, avec un taux de prématurité dans le groupe contrôle de 8,1%, chez les mères épileptiques non traitées de 8,9% ($p=0,4$), et chez les mères sous antiépileptiques de 10,7%, significativement plus élevé ($p=0,01$) soit un OR de 1,3 (IC 95% 1,1-1,6), et notamment pour la CBZ avec 14,8% de prématurité ($p<0,001$) soit un OR de 1,8 (IC 95% 1,4-2,4) (13).

Voie d'accouchement

Un tiers des grossesses se sont conclues par une césarienne, dont 16,7% programmées.

Ce taux est proche de celui de la population générale, dans laquelle les césariennes représentent 20 à 30% des naissances (424–427).

Zhang et al en 2010 rapportaient sur plus de 220 000 grossesses aux Etats-Unis 30,5% de césariennes (428).

La plupart des travaux retrouvent une augmentation de la fréquence des césariennes chez les mères épileptiques par rapport à la population générale (73,132). Katz et al en 2006 rapportaient 17,3% de césariennes chez les mères épileptiques, contre 11,55% dans le groupe contrôle ($p=0,008$) (12). Veiby et al en 2009 décrivaient également cette différence, avec 14,9% de césariennes dans le groupe contrôle, contre 19,2% chez les mères épileptiques ($p<0,001$) soit un OR de 1,4 (IC95% 1,3-1,6) (13).

Mais au contraire, certaines études ne retrouvent pas d'augmentation du risque (10). Mawer et al en 2010 rapportaient 25,1% de césariennes chez les mères épileptiques, contre 24,1% dans le groupe contrôle ($p= 0,76$), ainsi que 10,4% d'accouchements dirigés par forceps ou ventouse, contre 13,3% dans le groupe contrôle ($p= 0,86$ pour l'accouchement aidé par ventouse, $p= 0,09$ par forceps) (29).

Dans ce travail, 9,7% des accouchements étaient dirigés par forceps ou ventouse, similaire à la proportion dans la population générale. Ceci est corrélé à la littérature, qui ne retrouve pas d'augmentation des accouchements dirigés chez les épileptiques (136,186).

Souffrance périnatale et réanimation néonatale

Une souffrance périnatale compliquait 25,5% des naissances, dont 20,7% de SFA, 6,9% de nécessité de réanimation néonatale, et 6,2% de score d'Apgar inférieur à 7 à une minute. Ces résultats sont concordants avec ceux retrouvés dans la littérature, où il est rapporté le plus souvent une augmentation du risque de souffrance périnatale chez les nouveau-nés de mère épileptique sous traitement, notamment marquée par un score d'Apgar plus bas qu'en population générale (64,80,186,188).

Yerby et al rapportaient en 1985 sur près de 140 000 naissances un risque multiplié par 2,5 à 3,7 d'avoir un Apgar inférieur à la population générale, chez les nouveau-nés de mères sous antiépileptiques (200). Pennell et al en 2012 trouvaient un score d'Apgar inférieur à 7 à une minute statistiquement différent selon les antiépileptiques, chez 12% des nouveau-nés au total, dont 4% de ceux exposés à la LTG, 10% à la CBZ, 19% à la PHT et 23% au VPA ($p= 0,0015$). A cinq minutes, cette différence disparaissait ($p= 0,16$), avec 2% des nouveau-nés présentant un score d'Apgar inférieur à 7 (201). Ici, le taux de score d'Apgar inférieur à 7 à une minute était le plus élevé pour les nouveau-nés exposés à la GBP + CLBZ (28,6%) et au TPM (25%), ainsi qu'au VPA (12%).

Viinikainen et al en 2006 rapportaient un score d'Apgar inférieur à 7 à une minute chez 11% des enfants de mère épileptiques traitées, contre 5% dans le groupe contrôle ($p < 0,005$, OR 2,29 ; IC95% [1,29-4,05]). A 5 minutes cette différence disparaissait, avec 3,2% de score inférieur à 7 chez les nouveau-nés exposés aux antiépileptiques, contre 1,9% dans le groupe contrôle ($p= 0,37$). Le taux de prise en charge en néonatalogie était également statistiquement plus important chez les nouveau-nés de mère sous antiépileptiques (13,4%) que dans le groupe contrôle (7,4%) avec un OR de 1,98 (IC95% [1,17-3,34]), tandis que le taux de SFA ne l'était pas (5,5% contre 3% dans le groupe contrôle, $p= 0,11$) (10).

Veiby et al en 2009 trouvaient un score d'Apgar inférieur à 7 à cinq minutes de façon plus fréquente chez les enfants nés de mères épileptiques traitées (2,7%) par rapport aux non traitées (1,9%) et par rapport au groupe contrôle (1,8%), avec un OR de 1,6 (IC95% [1,1-2,3]). Il n'était pas différent entre les enfants de mères non traitées et les contrôles ($p= 0,6$). La prise en charge en néonatalogie était également statistiquement plus fréquente chez les

nouveau-nés de mères épileptiques, qu'elles soient traitées (15,4% ; OR 1,7, IC95% [1,5-2,1]) ou non (11,4% ; OR 1,2, IC95% [1,1-1,4]) par rapport au groupe contrôle (9,4%) (13).

Au contraire, certaines études ne rapportent pas d'augmentation du risque de souffrance périnatale entre les enfants nés de mères épileptiques traitées et la population générale, notamment dans le travail de Mawer et al en 2010, où il n'a pas été rapporté de différence significative pour la SFA (4,8% contre 3,2% respectivement, $p= 0,37$) ni la prise en charge en néonatalogie (10% contre 7,3% respectivement, $p= 0,28$) (29,187,192).

Mensurations à la naissance

Les mensurations normales d'un nouveau-né à terme sont pour le poids 2,6 à 4kg, pour la taille 46 à 52cm et pour le PC 32,5 à 37,5 cm (429–432).

Les enfants étudiés présentaient en moyenne à la naissance un poids de 3,2kg, une taille de 49,3cm et un PC de 34,5cm, soit des mensurations moyennes dans la norme.

11% étaient microsomes (poids de naissance < 2,6kg), 6,9% présentaient une petite taille de naissance et 2,8% une microcéphalie (PC de naissance < 32,5cm), soit respectivement parmi les nouveau-nés à terme 4,7%, 3,1% et 0,8%.

Les données de cette étude sont en accord avec celles de la littérature en termes de fréquence de microsomie et de microcéphalie.

Elle retrouve un risque de microcéphalie non augmenté par rapport à celui de la population générale de 1,9%, et de microsomie paraissant plus élevé que celui de la population générale situé entre 2 et 6% (433).

Dans la littérature, le retentissement de la prise d'antiépileptiques pendant la grossesse sur les mensurations à la naissance sont controversées.

Certaines ne rapportent pas de sur-risque de microcéphalie ni de microsomie chez les nouveau-nés de mères sous antiépileptiques en monothérapie (64,197).

Mawer et al en 2010 retrouvaient 5,6% de microsomie chez les enfants de mères épileptiques traitées, contre 4,8% dans le groupe contrôle ($p= 0,69$) (29). Fonager et al en 2000 rapportaient une différence à la naissance de -46g entre les enfants nés de mères sous antiépileptiques et les contrôles, et de -58g lors de l'analyse des nouveau-nés à terme, mais cela restait non significatif au regard du taux de microsomie, de 6% contre 4,7% pour les sujets contrôles (OR 1,5, IC95% [0,6-3,7]) (48). Almgren et al en 2009 retrouvaient une baisse du PC ajusté au poids de naissance de -0,1 déviation standard entre les enfants nés de mères sous antiépileptiques et les contrôles, et 3,3% de microcéphalie contre 2,6% chez les contrôles, significativement plus élevé en cas de polythérapie antiépileptique (OR 2,85, IC95% [1,74-4,78]), mais pas en cas de monothérapie (OR 1,7, IC95% [0,91-1,51]) (194). Battino et al en 1999 rapportaient également un sur-risque de microcéphalie chez les enfants exposés aux antiépileptiques in utero, mais uniquement en polythérapie (RR 2,7,

IC95% [1,2-6,3]). Ils retrouvaient 7,8% de microsomie, et 11,1% de microcéphalie chez ces enfants (196).

Au contraire, beaucoup d'études indiquent une augmentation du risque de microcéphalie, de microsomie et de petit poids rapporté à l'âge gestationnel (small for gestational age, SGA) chez les nouveau-nés de mères épileptiques traitées pendant la grossesse (62,65,66,80,155,188,195,200).

Holmes et al en 2001 rapportaient 3,6% de microsomie chez les enfants exposés aux antiépileptiques, 2,1% chez les enfants de mères épileptiques sans traitement, et 1,2% chez les contrôles, et pour la microcéphalie respectivement 3,7%, 2,1% et 1,6% (115).

Hvas et al en 2000 rapportaient un poids inférieur de 15g chez les enfants de mère épileptique sans traitement par rapport aux contrôles (IC95% [-98- à 68]), et de 208g pour les enfants exposés aux antiépileptiques (IC95% [-300 à -116]). Le PC était inférieur de 0,4cm sous antiépileptiques, non significatif chez les enfants de mères non traitées. Il était rapporté 10% de microsomie chez les enfants exposés aux antiépileptiques, 5% chez les enfants de mères épileptiques non exposés, et 3% chez les sujets contrôles, et respectivement 20%, 16% et 10% de SGA (198).

Pennell et al en 2012 retrouvaient 8,76% de SGA chez les nouveau-nés de mères sous antiépileptiques, et 12 à 13% de microcéphalie, avec un retour à la normale à 36 mois pour le poids, et 24 mois pour le PC (201). Viinikainen et al en 2006 retrouvaient 5,5% de microsomie chez les enfants exposés, contre 4,7% chez les contrôles, non significatif ($p=0,96$), et 17,3% de SGA contre 9,3% chez les contrôles, significativement différent (OR 2,16, IC95% [1,34-3,37]) (10).

Veiby et al en 2009 rapportaient une différence significative pour le risque de microsomie : 5,5% chez les contrôles, 6,6% chez les enfants de mères non traitées ($p=0,1$) et 9,6% chez les enfants exposés aux antiépileptiques (OR 1,7, IC95% [1,4-2,31]). Et de la même façon pour le risque de SGA : 7,8% pour les contrôles, 9,5% pour les enfants de mères épileptiques non traitées (OR 1,2, IC95% [1,1-1,4]) et 10% pour les enfants exposés (OR 1,2, IC95% [1,1-1,5], $p=0,05$) (13).

Malformation congénitales

Une malformation congénitale à la naissance était présente pour 7,6% des enfants.

A noter également qu'une MFIU était rapportée pour spina bifida, et 2 IMG pour malformation foétale ont été réalisées dont un sous VPA.

La majorité de ces malformations ont été rapportées chez des enfants exposés au VPA (28% des enfants exposés), et 11,8% chez des nouveau-nés exposés au LEV, contre 4,4% sous LTG, et aucun sous les autres monothérapies.

Ces résultats sont en adéquation avec les données de la littérature, qui retrouvent une augmentation des malformations congénitales, passant d'un taux de 2 à 4% en population générale à un taux de 4 à 10% chez les enfants exposés aux antiépileptiques toutes

molécules confondues, soit un risque multiplié par 2 à 3 (19,25,43,45,72,74,105–107,150,434).

Mawer et al en 2010 retrouvaient 6,6% de malformations congénitales chez les enfants exposés aux antiépileptiques, contre 2,1% dans le groupe contrôle, soit un OR de 3,29 (IC95% [1,24-8,7]) (29). Katz et al en 2006 rapportaient 7,7% de malformations congénitales chez les enfants exposés, contre 3,8% chez les sujets contrôles ($p=0,001$) (12).

Artama et al retrouvaient également cette augmentation significative du risque de 2,8% dans le groupe contrôle à 4,6% chez les enfants nés de mères traitées par antiépileptiques ($p=0,02$), avec un risque plus élevé en cas de traitement par VPA (OR 4,18, IC95% [1,42-8,11]) (11).

Le VPA est reconnu dans la littérature comme l'antiépileptique le plus teratogène, avec un risque de malformation congénitale variant de 5,5 à plus de 20% (95,121,134,139).

Vajda et al en 2010 retrouvaient 15,2% de malformations chez les enfants exposés au VPA, contre 4,9% sous LTG, et 3,4% en population générale (137). Meador et al en 2006 rapportaient 20,3% de malformations congénitales sous VPA, et 1,02% chez les enfants exposés à la LTG (138).

Par contre, les données concernant le LEV ne concordent pas avec celles retrouvées ici. En effet, les études qui s'y sont intéressées ont rapporté un taux de malformation peu élevé, variant entre 2 et 5% (122,133,173,174).

Développement psychomoteur

Données globales

Parmi les enfants scolarisés, 2,1% nécessitaient une scolarité adaptée de type CLIS et 5,2% avaient redoublé au moins une classe, témoignant de difficultés scolaires. Parmi ces enfants, tous étaient exposés in utero au PB pour les enfants en CLIS, et au PB ou à l'OXC pour les redoublements.

22,1% des enfants étudiés avaient eu recours à une rééducation, plus fréquemment de l'orthophonie, témoignant de troubles du langage prédominants, ainsi que de psychomotricité et de kinésithérapie dans le cadre de troubles moteurs ou de coordination. Les antiépileptiques exposés étaient le plus souvent le PB (46,2% de rééducation parmi les exposés), l'OXC (44,4%), la GBP + CLBZ (42,9%) et le VPA (40%).

Celui pour lequel les enfants exposés ont eu le moins besoin de rééducation était la LTG avec 2,2%.

Une AVS était mise en place pour 2,1% des enfants, uniquement pour ceux exposés au VPA et à l'OXC, et 8,3% étaient pris en charge dans une structure d'aide, seulement ceux exposés au PB et à la GBP + CLBZ.

Ces données témoignent indirectement d'un effet néfaste des antiépileptiques, notamment du VPA, du PB, de l'OXC et de la GBP + CLBZ, sur le développement de l'enfant, causant de façon plus fréquente des difficultés nécessitant des prises en charge.

Alors que les autres MAE tels la LTG, la CBZ, le LEV ou le TPM ne semblent pas induire une augmentation de la nécessité d'aides.

Peu d'études se sont intéressées à la nécessité d'aides chez les enfants exposés aux antiépileptiques et elles rapportent un taux similaire à celui de la population générale (37). Adab et al en 2001 rapportaient une nécessité d'aide éducative chez 8,25% des enfants nés de mères épileptiques, soit un OR exposés aux antiépileptiques contre non exposés de mères épileptiques de 1,49 (IC95% [0,83-2,67]), seule l'exposition au VPA était significatif avec un OR de 3,4 (IC95% [1,63-7,1]). Par ailleurs, 2,25% des enfants avaient nécessité une scolarité adaptée (435).

En population générale, les taux sont similaires : Curtin et al en 2014 retrouvaient 6,2% de besoins d'aide éducative, sur des besoins principalement de langage, de troubles des apprentissages, puis en troisième lieu de troubles du comportement (436).

Van Agt et al en 2007 rapportaient 6,1% de redoublements, et 3,7% de nécessité de scolarité adaptée, taux similaires à ceux retrouvés ici (437).

Un tiers des enfants de tous âges présentaient des difficultés de développement, le plus fréquemment des troubles du langage (24,8%), puis du comportement (14,5%), et le moins souvent des troubles moteurs (9%).

Ce taux est supérieur à celui de la population générale, notamment pour les troubles du langage (437-440).

Tomblin et al en 1997 rapportaient en population générale 7,4% de troubles du langage, et Woodward et al en 2009 10%, ainsi que 11% de troubles du comportement (441,442).

Il est concordant avec celui retrouvé chez les enfants exposés aux antiépileptiques : Dean et al en 2002 rapportaient 24,3% de retard de développement chez les enfants exposés aux antiépileptiques contre 10,5% pour les non exposés, soit un OR de 2,35 (IC95% [1,02-5,44]) (114).

Cette dégradation accrue du langage chez les enfants exposés aux antiépileptiques est connue et rapportée dans la littérature (39,40,74,81,202).

Age des enfants

Les enfants de plus de 6 ans étaient significativement plus à risque de troubles du développement que les moins de 6 ans (OR : 2,37, p= 0,018).

Ceci peut être expliqué par le fait que les troubles sont plus facilement dépistés chez les enfants plus âgés, et notamment après la scolarisation et le passage en CP, où les compétences demandées à l'enfant sont plus importantes, et où les mécanismes de

compensation deviennent insuffisants chez les enfants en difficulté, les démasquant plus facilement, tandis qu'auparavant elles peuvent passer inaperçues.

Niveau socio-éducatif parental

Les difficultés de développement étaient corrélées au niveau d'étude de la mère avec un risque multiplié par deux en cas de bas niveau (OR : 2,1, $p= 0,04$), mais pas à celui du père ($p= 0,31$).

Dans la littérature, cette relation est également notée, avec une corrélation entre QI de la mère et celui de l'enfant, mais pas avec le QI du père. Les auteurs avancent un rôle du temps passé du parent avec l'enfant, souvent plus important avec la mère, ainsi que le lien génétique du parent avec l'enfant, toujours sûr pour la mère, ce qui n'est pas le cas du père (142,206).

Antiépileptiques

Parmi les antiépileptiques, près de la moitié des enfants exposés à l'OXC, au PB et au VPA présentaient des troubles du développement, et un peu plus de 40% sous GBP + CLBZ, et LEV.

Le taux le plus faible était retrouvé sous LTG (13%), et aussi lors de l'exposition à la CBZ et au TPM.

L'analyse statistique multivariée retrouvait un risque statistiquement plus élevé de présenter des difficultés de développement psychomoteur par rapport aux enfants exposés à la LTG pour les enfants exposés au VPA (OR ajusté : 5,60, $p= 0,005$), au PB (OR ajusté : 6,78, $p= 0,012$), mais aussi au LEV avec un OR de 4,44 ($p= 0,031$), et pas aux autres antiépileptiques (OR ajusté : 3,19, $p= 0,071$). L'exposition à la CBZ ne modifiait pas le risque de survenue de difficultés de développement de façon significative.

Chez les enfants de moins de 6 ans, le questionnaire de l'IDE retrouvait 40% d'enfants à risque de retard de développement, dont une plus grande fréquence sous VPA, PB mais aussi LEV alors qu'elle était moindre sous CBZ, LTG et TPM.

En comparaison à l'exposition à la LTG, le risque de retard de développement était significativement plus élevé sous VPA (OR ajusté : 7,50, $p= 0,007$), et sous les autres MAE (OR ajusté : 6,20, $p= 0,019$). Il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative de risque de retard de développement après exposition au LEV dans le modèle ajusté, ainsi qu'après exposition au PB et à la CBZ.

La perte de différence significative entre l'exposition au PB et à la LTG sur le risque de retard de développement dans ce groupe est probablement due au faible nombre d'enfants de moins de 6 ans exposés au PB (5).

Ces données confirment les données de la littérature concernant l'effet des principaux antiépileptiques étudiés sur le développement psychomoteur de l'enfant exposé in utero.

Valproate de sodium, Phénobarbital et Lamotrigine

Il est retrouvé un effet délétère de l'exposition au VPA et au PB, responsables d'une augmentation du risque de difficultés et de retard de développement psychomoteur, et un effet neutre de l'exposition à la LTG avec un taux de retard de développement proche de celui de la population générale.

Ces données concordent avec la littérature rapportant par rapport à la population générale un impact de l'exposition au VPA et au PB sur le développement psychomoteur et une diminution du QI de l'enfant exposé au VPA et au PB, et un développement psychomoteur ainsi qu'un QI similaire des enfants exposés à la LTG.

(34-36,98,115,135,144,193,205,207,211).

Meador et al ont étudié avec la NEAD study la cognition des enfants exposés au VPA, à la PHT, à la CBZ et à la LTG à l'âge de 3 ans, 4 ans et demi et 6 ans, basé sur le QI. Il a retrouvé une réduction significative du QI chez les enfants exposés au VPA par rapport aux autres antiépileptiques, persistant dans le temps avec tout de même un amoindrissement de la différence (142,145,215).

Carbamazépine

Dans ce travail, l'exposition in utero à la CBZ ne semble pas induire d'augmentation du risque de retard de développement psychomoteur, avec un risque statistiquement non différent de celui de la LTG.

Cela va dans le sens de la plupart des données de la littérature qui ne retrouvent pas de sur-risque de retard de développement ou de diminution de QI suite à l'exposition in utero (39,41,80,117,209,211,213,225,226).

Titze et al en 2008 rapportaient un QI total moyen dans le groupe contrôle de 105,4, non différent de celui retrouvé dans le groupe exposé à la CBZ de 100,3 ($p= 0,242$) (36). Hill et al en 2010 trouvaient un taux d'enfants avec un QI dans la zone déficitaire de 3% en cas d'exposition à la CBZ, similaire à ceux exposés à la LTG de 2%, alors qu'il était de 13% pour les enfants exposés au VPA (122).

Mais à l'inverse certaines études décrivaient un effet délétère de l'exposition à la CBZ in utero sur le développement psychomoteur (81,82,136,144,165,166,214,227).

Cummings et al en 2011 trouvaient un risque de retard de développement plus de 7 fois plus élevé chez les enfants exposés à la CBZ par rapport à la population contrôle (OR 7,7, IC95% [1,4-43,1]), et Dean et al en 2002 décrivaient 22% de retard de développement chez les enfants exposés à la CBZ, 28% au VPA, et 10% au PB (114,207).

Les résultats retrouvés ici semblent plutôt renforcer les données en faveur de l'innocuité de la CBZ sur le développement psychomoteur de l'enfant exposé in utero.

Lévétiracétam

De façon inattendue, à l'inverse des données actuelles de la littérature il est retrouvé ici un effet délétère de l'exposition in utero au LEV sur le développement de l'enfant, avec une augmentation du risque de difficultés de développement par rapport aux enfants exposés à la LTG. Avec de façon plus importante des troubles du développement moteur.

En effet, les travaux portant sur le développement des enfants exposés in utero au LEV sont peu nombreux, mais ont tous montré l'absence d'augmentation du risque de retard par rapport aux enfants exposés à la LTG, ou de la population générale (98,169,212).

Shallcross et al en 2011 rapportaient un QI total moyen chez les enfants exposés au LEV de 100,4, contre 105,1 pour les sujets contrôles, et 98,1 pour les enfants exposés au VPA. Le taux de retard de développement était non différent avec les enfants du groupe contrôle ($p=0,62$), alors qu'il était significativement plus élevé pour les enfants exposés au VPA ($p<0,001$) (228).

Ces résultats pondèrent les données de la littérature, et peuvent inciter à plus de prudence dans l'introduction d'un traitement par LEV chez la femme enceinte, et à un suivi neuropédiatrique chez l'enfant exposé.

Topiramate

Le groupe « autres MAE », incluant l'OXC, le TPM, la GBP et le CLBZ induisait une augmentation du risque de retard et de difficultés de développement par rapport à la LTG. Mais il regroupe des antiépileptiques semblant avoir un retentissement différent sur le développement, et il semblerait intéressant de pouvoir les étudier seuls, avec une population exposée plus nombreuse.

L'effet de l'exposition au TPM dans cette étude paraît plutôt rassurant, et ne semble pas retentir sur le développement de l'enfant avec une fréquence de retard et de difficultés de développement similaire à celle des enfants exposés à la LTG et à la CBZ.

Très peu d'études traitent de l'effet du TPM sur le développement psychomoteur des enfants exposés in utero.

Rihtman al en 2012 rapportaient, contrairement aux résultats décrits ici, un effet délétère de l'exposition au TPM in utero sur le développement de l'enfant, notamment significatif par rapport au groupe contrôle pour les difficultés visuelles et visuospatiales, du contrôle moteur, de la coordination, de la motricité fine et globale, et du raisonnement qualitatif.

Le QI des enfants exposés au TPM était significativement inférieur à celui des sujets contrôles, 96,3 contre 111,4 respectivement ($p=0,003$).

Les résultats de l'exposition in utero au TPM retrouvés ici permettent de relativiser ces données, et d'indiquer un effet moins délétère sur le développement de l'enfant qu'évoqué jusqu'ici.

Oxcarbazépine

L'OXC semble avoir un effet délétère sur le développement des enfants exposés in utero, avec une fréquence de retard, de difficultés de développement et de nécessité d'aide plus élevée chez ces enfants.

Mais ces résultats portent sur un petit nombre de cas (9), et demandent à être confirmés par une étude sur une plus grande population exposée.

Dans la littérature, aucune donnée ne porte sur l'effet de l'OXC sur le développement des enfants exposés in utero, probablement du fait de la faible proportion de femmes enceintes sous ce traitement, et donc du faible nombre de cas à étudier.

Gabapentine et Clobazam

La GBP et le CLBZ semblent également induire une augmentation du risque de retard et de difficultés de développement psychomoteur chez l'enfant exposé, mais de la même façon cela reste limité par le très petit nombre d'enfants étudiés (7).

Aucune étude dans la littérature n'a porté sur le retentissement sur le développement de l'exposition in utero à ces molécules, probablement toujours du fait du faible nombre de femmes exposées pendant leur grossesse.

Troubles du comportement

Des troubles du comportement ont été rapportés de façon plus fréquente chez les enfants exposés au VPA, mais aussi à la GBP + CLBZ, et de façon importante à l'OXC.

L'augmentation significative du risque d'autisme lors de l'exposition in utero au VPA est connue dans la littérature, et n'est pas retrouvée pour certains antiépileptiques comme la LTG et la CBZ (41,75–79,218).

Rasalam et al en 2005 décrivaient un risque d'autisme chez les enfants exposés au VPA de 8,9% (IC95% [1,3-16,5]), statistiquement plus élevé que dans la population générale, avec 0,25% de troubles autistiques, et non significativement différent chez les enfants exposés à la CBZ avec 2,5% (IC95% [0-6]) (208).

Concernant les autres antiépileptiques, peu de données sont disponibles quant à leur influence sur le risque d'autisme.

Christensen et al en 2013 retrouvaient 4,42% de troubles autistiques chez les enfants exposés au VPA soit un OR de 2,9 par rapport au groupe contrôle (IC95% [1,7-4,9]) et pas de différence significative pour les enfants exposés à la LTG, à la CBZ, à l'OXC et au CLBZ (265).

Gardener et al en 2011 rapportaient différents facteurs fortement liés au risque d'autisme dans la population générale, notamment les complications à la naissance comme la SFA, mais aussi le RCIU, et les malformations congénitales (443).

Ces facteurs ont pu contribuer à augmenter la fréquence des troubles du comportement, notamment chez les enfants exposés à l'OXC pour qui les complications à la naissance étaient présentes dans plus de la moitié des cas, ou la GBP + CLBZ pour lesquels le taux de SFA était élevé.

Tabac

Dans le groupe « tous âges », l'exposition au tabac in utero induisait un risque significativement plus élevé de difficultés du développement ($p=0,004$), ce qui n'était plus le cas dans le groupe des moins de 6 ans sur le risque de retard de développement ($p=0,58$).

Cet effet délétère du tabac en cours de grossesse a déjà été rapporté dans la population générale, avec de moins bonnes performances cognitives chez les enfants exposés, notamment sur le langage (444–447).

Cela pourrait être expliqué en partie par l'augmentation du risque de RCIU lors de l'exposition tabagique, qui induit une augmentation du risque de moins bonnes performances cognitives également plus marqué sur le langage (448–451).

Vohr et al en 2000 rapportaient chez des enfants de très petit poids de naissance : 37% de retard mental, 29% de retard de développement, 25% d'anomalies à l'examen neurologique, et 20% de déficience visuelle ou auditive (452).

Cet effet semble s'atténuer avec le temps, puisque les enfants nés avec un petit poids de naissance ont la même réussite dans les études, le même taux d'emploi et de vie en couple que la population contrôle, dans le travail de Saigal et al en 2006 (453), même si toutes les études ne sont pas concordantes sur ce point (454).

Souffrance fœtale aigue et césarienne

De façon étonnante, la SFA était significativement protectrice contre le risque de retard du développement chez les enfants de moins de 6 ans (OR : 0,19, $p=0,029$), ce qui n'était pas le cas dans le groupe tous âges ($p=0,57$).

Cet effet protecteur est difficilement compréhensible, et provient probablement plus du retentissement sur la prise en charge de l'enfant que de la souffrance en elle-même. En effet, les enfants issus d'accouchements dystociques ayant souffert à la naissance bénéficient probablement d'un suivi plus rapproché, et de prises en charge précoces permettant d'éviter un retentissement sur le développement.

De la même façon, dans le groupe d'enfants de tous âges, la naissance par césarienne était protectrice contre la survenue de difficultés de développement (OR : 0,41, p= 0,046).

Un lien avec l'effet protecteur retrouvé en cas de SFA peut exister, étant donné qu'un quart des césariennes étaient réalisées pour ce motif. Par ailleurs, on peut supposer que la naissance par voie basse, avec les complications qui peuvent en découler aient un effet délétère sur le développement psychomoteur de l'enfant.

Supplémentation en acide folique

Par ailleurs de façon intéressante, il a été retrouvé ici un effet protecteur significatif de la supplémentation en acide folique pendant la grossesse sur la survenue de difficultés de développement chez les enfants de tous âges dans le modèle ajusté (OR : 0,33, p= 0,023), mais qui n'était pas retrouvé pour le risque de retard de développement chez les enfants de moins de 6 ans.

Dans la population générale, cet effet protecteur de la supplémentation en acide folique dans le premier trimestre de grossesse sur le développement et la cognition de l'enfant a été rapporté dans la littérature (455,456).

Julvez et al en 2009 trouvaient une amélioration du score verbal, moteur, des fonctions exécutives, de l'attention et des interactions sociales chez les enfants dont la grossesse a été supplémentée par rapport aux autres (457).

Roth et al en 2011 rapportaient une diminution du risque de retard de langage chez les enfants nés de grossesses supplémentées en acide folique, avec un OR de 0,55 pour les retards sévères (IC95% [0,35-0,86]), et de 0,82 pour les retards modérés (IC95% [0,69-0,97]) (458).

L'effet bénéfique de la supplémentation ne semble présent qu'en cas de supplémentation dans la première partie de grossesse (459).

Dobó et Czeizel en 1998 ne trouvaient pas d'effet protecteur de la supplémentation en folates contre placebo, avec un suivi à 6 ans (460).

La supplémentation en acide folique serait également protectrice contre les troubles du spectre autistique chez l'enfant (461-463).

Surén et al en 2013 décrivaient une diminution du risque d'autisme chez les enfants issus de grossesses supplémentées, de 0,10% contre 0,21% chez les enfants dont la grossesse n'a pas été supplémentée soit un OR de 0,61 (IC95% [0,41-0,90]) (464).

Dans la population épileptique, cet effet est controversé, avec des études ne rapportant pas de différence significative de développement entre enfants issus de grossesses supplémentées ou non (39), tandis que d'autres décrivent une protection contre le retard de développement, et un QI plus élevé en cas de supplémentation (98,215).

Ce résultat incite fortement à poursuivre la supplémentation systématique en acide folique chez les femmes enceintes, et d'autant plus chez les femmes épileptiques sous traitement,

pour l'effet protecteur contre les anomalies de fermeture du tube neural et aussi pour cet effet protecteur sur le développement psychomoteur.

Allaitement maternel

L'allaitement maternel n'induisait pas d'augmentation du risque de retard ni de difficultés de développement chez l'enfant, mais n'était pas non plus un facteur protecteur de façon significative.

Les données de la littérature rapportent pourtant dans la population générale un effet protecteur de l'allaitement maternel sur le développement de l'enfant et ses capacités cognitives, notamment dans le domaine verbal, et se poursuit dans le temps, avec une meilleure réussite aux examens et un taux d'emploi plus important chez les enfants allaités (465–469).

Cet effet protecteur persiste même après appariement au niveau intellectuel des parents, l'allaitement maternel étant plus fréquent chez les parents de haut niveau (470).

Il est d'autant plus important que l'allaitement est long, et est significatif à partir de 6 à 8 mois d'allaitement maternel (471,472).

Il serait dû à un effet positif de la présence des acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans le lait maternel sur la neuronogénèse (473).

Chez les épileptiques, cet effet n'avait d'abord pas été rapporté par Meador et al en 2010. Puis dans leur travail en 2014 une augmentation significative du QI chez les enfants allaités avait été retrouvée (474,475). Veiby et al en 2013 décrivaient également un effet protecteur sur le développement de l'allaitement maternel, survenant à partir de 6 mois d'allaitement (82).

Ces données, bien qu'elles n'aient pas été retrouvées dans ce travail, incitent à favoriser l'allaitement maternel chez les femmes épileptiques traitées.

Limites

Plusieurs facteurs ont limité les résultats de ce travail.

Tout d'abord le mode de sélection des patientes épileptiques, par le biais de la base de pharmacovigilance. En effet, on peut supposer que les patientes avec une épilepsie plus grave, ou avec des enfants présentant des problèmes de santé ou des troubles du développement sont plus souvent déclarées dans un centre de pharmacovigilance, introduisant un biais de sélection.

Ensuite, la population étudiée était faible, principalement pour les antiépileptiques peu étudiés dans la littérature, comme la GBP, le TPM, l'OXC avec moins de 10 enfants exposés, ou encore le LEV, pouvant induire un manque de puissance des résultats.

Le mode de recueil des informations rétrospectif par questionnaire téléphonique peut être à l'origine de plusieurs biais.

Tout d'abord un biais de mémorisation, les enfants étant âgés jusqu'à 10ans, certaines informations sur les grossesses ont pu être oubliées, ou modifiées par le temps.

Le fait d'interroger les mères sur le développement de leur enfant peut également induire un biais, certaines mères pouvant surestimer les capacités de leur enfant, ou ne pas donner toutes les informations ou des informations déformées à l'interlocuteur.

Le résultat du questionnaire IDE est assez fiable, car validé dans la littérature, et analysant les capacités actuelles de l'enfant, mais la recherche de difficultés de développement est déclarative, et donc moins fiable.

Plusieurs facteurs confondants ont pu jouer sur le développement psychomoteur des enfants, sans lien avec le traitement antiépileptique.

Premièrement l'âge des parents. En effet il est rapporté une augmentation du retard de développement psychomoteur avec l'âge des parents, notamment avec l'âge du père dans la population générale (476).

Dans la population épileptique, Thomas et al en 2008 rapportaient une diminution du score de développement mental chez les enfants dont les mères étaient âgées de moins de 20 ans, ou de plus de 35 ans (39).

Dans notre population, une seule grossesse était survenue chez une mère âgée de moins de vingt ans, et 22 chez des mères de plus de 35 ans.

Les pères étaient plus âgés que les mères en moyenne, avec 33,3ans \pm 6,1 contre 29,5 ans \pm 5,2 pour les mères, et pour 52 grossesses le père était âgé de plus de 35 ans, soit près d'un tiers de la population.

On peut supposer que ces facteurs ont pu influencer le résultat de l'évaluation du développement psychomoteur des enfants, mais aucune différence significative n'a été retrouvée.

Le niveau intellectuel de la mère, comme décrit plus haut, est statistiquement corrélé à celui de l'enfant (142,206). Cela a donc pu avoir une influence sur les résultats, même si dans ce travail le niveau d'études des mères était équitablement réparti, avec la moitié étant considérées comme ayant un haut niveau d'études, et l'autre moitié un bas niveau.

On peut se demander si le fort taux d'enfants conçus par PMA aurait pu influencer les résultats en influant sur le développement psychomoteur dans ce travail. Mais les études dans la population générale ont prouvé que la conception par PMA, que ce soit par FIV ou par injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) n'a pas de retentissement sur le neurodéveloppement et la cognition de l'enfant (477–479).

Les expositions aux toxiques en cours de grossesse peuvent également influencer sur le développement de l'enfant, notamment le tabac comme décrit précédemment, mais également l'alcool.

L'exposition à l'alcool lors de la grossesse est responsable d'une détérioration du développement psychomoteur de l'enfant à venir, avec notamment des troubles du comportement et de l'attention, de la mémoire, un ralentissement et des troubles des apprentissages (480–484), et notamment en cas de syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF), qui associe un syndrome dysmorphique et des troubles cognitifs avec un ralentissement marqué (485,486).

Cet effet a été démontré quelle que soit la quantité d'alcool ingérée, même minime, sauf pour l'alcoolisation très ponctuelle qualifiée de « festive » (487–489). Sood et al en 2001 retrouvaient en Angleterre 16% de consommation d'alcool lors de la grossesse dans la population générale, responsable d'une augmentation des troubles du comportement et de la délinquance avec un OR de 3,2 par rapport aux non exposés pour la délinquance (490).

Dans ce travail, 11% des grossesses avaient été exposées à l'alcool, dont 9% de consommation régulière, proche du taux de la population générale. Mais il n'a pas été retrouvé de différence significative sur le développement psychomoteur pour cette exposition lors de l'analyse statistique.

La prématurité retentit également sur le développement psychomoteur, avec une augmentation du risque de retard de neurodéveloppement, de troubles des apprentissages, de troubles du comportement, de la motricité et de déficience cognitive.

La plupart des études rapportent cette augmentation du risque pour une prématurité sévère avec une naissance avant 27 SA, mais également avant 32SA pour certaines (491–501). Woodward et al en 2009 rapportaient des troubles du langage chez 29% des prématurés, nés avant 33 SA contre 10% chez les nouveau-nés à terme, et 36% de retard cognitif contre 13% chez les nouveau-nés à terme (442). Ishii et al en 2013 décrivaient 30% de retard de développement chez les prématurés nés avant 25 SA, et 50% de déficience cognitive chez les enfants nés avant 23 SA (502).

Ici, seuls 2% des enfants étaient nés prématurés de moins de 32 SA, et aucun avant 28 SA. L'impact de ce facteur sur les résultats semble donc négligeable.

Le sexe de l'enfant peut également avoir une influence sur le développement psychomoteur. Il a effectivement été retrouvé dans la population générale une fréquence de troubles du développement, et notamment de troubles du langage, plus élevée chez les garçons (436,440,441).

Cette tendance a été retrouvée ici, mais restant sous le seuil de significativité, avec une protection du sexe féminin sur la survenue de difficultés de développement (OR 0,51, IC95% [0,25-1,03]).

La répartition des sexes était équitable dans la population, réduisant l'impact de ce facteur.

Et pour finir, la présence d'une épilepsie chez l'enfant peut également impacter son développement.

En effet l'épilepsie et la prise d'antiépileptiques chez l'enfant augmente le risque de retard du développement psychomoteur, notamment des capacités verbales, motrices et

mnésiques responsable de troubles des apprentissages, et d'un ralentissement psychomoteur par rapport aux sujets contrôles (503–507).

Mais uniquement 3,4% des enfants étudiés ici avaient présenté des crises d'épilepsie, et seuls 2,1% étaient épileptiques, soit 3 enfants sur les 145.

Conclusion

Ce travail a permis de confirmer l'effet des principaux antiépileptiques étudiés dans la littérature sur le développement psychomoteur de l'enfant exposé in utero.

C'est à dire l'innocuité de l'exposition à la LTG, qui reste l'antiépileptique le plus sûr à utiliser pendant la grossesse, sans retentissement sur le développement psychomoteur de l'enfant exposé.

Un effet délétère de l'exposition au VPA et au PB, responsables d'une nette augmentation du risque de retard développement psychomoteur chez les enfants exposés in utero.

L'exposition à la CBZ ne semble pas influencer sur le développement psychomoteur de l'enfant exposé, renforçant en ce sens les données de la littérature.

Par contre, il attire l'attention sur l'effet de l'exposition in utero au LEV sur le développement psychomoteur, avec ici un effet délétère significatif retrouvé.

Ces résultats pondèrent les données de la littérature, et doivent inciter à plus de prudence dans l'introduction d'un traitement par LEV chez la femme enceinte.

Au contraire, les résultats concernant l'effet de l'exposition au TPM paraissent plutôt rassurants, sans retentissement sur le développement de l'enfant.

Ceci permet de relativiser les données de la littérature, et indiquer un effet moins délétère sur le développement de l'enfant qu'évoqué jusqu'ici.

Il a également montré un retentissement négatif de l'exposition in utero à l'OXC, à la GBP et au CLBZ sur le développement psychomoteur de l'enfant.

Il met en évidence un effet protecteur significatif de la supplémentation en acide folique sur le développement psychomoteur, incitant fortement à introduire une supplémentation de façon systématique.

Au total, chez les femmes épileptiques enceintes, ou programmant une grossesse, l'antiépileptique à utiliser, ou à favoriser au maximum reste la LTG en premier lieu, La CBZ peut être envisagée, sous supplémentation en acide folique afin de prévenir la survenue d'anomalies de fermeture du tube neural.

Le LEV est à éviter en attendant plus de données, et notamment les résultats des registres de grossesse sur un plus grand nombre de patientes.

Le TPM semble peu influencer le développement psychomoteur, mais reste tératogène, et doit donc être évité.

Le VPA et le PB sont à éviter au maximum.

L'OXC, la GBP et le CLBZ sont à éviter également, en attendant plus de données sur leur retentissement.

La supplémentation en acide folique doit continuer à être prescrite, et l'allaitement maternel conseillé.

Dans l'avenir, il pourrait être intéressant de mettre en place un registre national multicentrique prospectif de suivi des grossesses chez les patientes épileptiques traitées et du développement de leurs enfants, afin d'avoir un plus grand nombre de données permettant de mieux évaluer le retentissement de l'exposition in utero aux antiépileptiques peu étudiés sur le développement psychomoteur, sur le modèle des grands registres internationaux.

Bibliographie

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005 Apr;46(4):470–2.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475–82.
3. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res*. 2009 Jul;85(1):31–45.
4. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc*. 2005 Apr;12(4):245–53.
5. World Health Organization. Epilepsy: epidemiology, aetiology and prognosis [Internet]. 2012. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>
6. INSEE. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2014, France hors Mayotte [Internet]. 2014. Available from: http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?reg_id=0&ref_id=bilan-demo&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age2b.htm
7. INSEE. Populations légales 2011 des régions [Internet]. 2011. Available from: <http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/recensement/populations-legales/france-regions.asp?annee=2011>
8. ORS Limousin. Carthèque : Santé mentale et troubles nerveux [Internet]. 2012. Available from: <http://www.ors-limousin.org/spip.php?article16>
9. Devinsky O, Yerby MS. Women with epilepsy. Reproduction and effects of pregnancy on epilepsy. *Neurol Clin*. 1994 Aug;12(3):479–95.
10. Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, Kälviäinen R. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia*. 2006 Jan;47(1):186–92.
11. 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.
12. Katz O, Levy A, Wiznitzer A, Sheiner E. Pregnancy and perinatal outcome in epileptic women: a population-based study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2006 Jan;19(1):21–5.
13. 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.
14. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs*. 2002;16(4):263–72.
15. Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*. 2010 Jan;10(1):119–40.

16. McAuley JW, Anderson GD. Treatment of epilepsy in women of reproductive age: pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(8):559–79.
17. Ryvlin P, Kahane P, Semah F, Hirsch E, Arzimanoglou A, Thomas P. [Should new generation antiepileptic drugs be prescribed as first-line treatment of newly diagnosed epilepsy in adolescents and adults?]. *Rev Neurol (Paris).* 2003 Oct;159(10 Pt 1):936–41.
18. Zahn CA, Morrell MJ, Collins SD, Labiner DM, Yerby MS. Management issues for women with epilepsy: a review of the literature. *Neurology.* 1998 Oct;51(4):949–56.
19. Crawford P, Appleton R, Betts T, Duncan J, Guthrie E, Morrow J. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. The Women with Epilepsy Guidelines Development Group. *Seizure J Br Epilepsy Assoc.* 1999 Jun;8(4):201–17.
20. Kluger BM, Meador KJ. Teratogenicity of antiepileptic medications. *Semin Neurol.* 2008 Jul;28(3):328–35.
21. Shorvon S. Antiepileptic drug therapy during pregnancy: the neurologist's perspective. *J Med Genet.* 2002 Apr;39(4):248–50.
22. Shorvon SD. Longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Nov;75(11):1517–8.
23. Chen Y-H, Chiou H-Y, Lin H-C, Lin H-L. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Arch Neurol.* 2009 Aug;66(8):979–84.
24. Yerby MS. Clinical care of pregnant women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. *Epilepsia.* 2003;44 Suppl 3:33–40.
25. Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology.* 2003 Feb 25;60(4):575–9.
26. Jick SS, Terris BZ. Anticonvulsants and congenital malformations. *Pharmacotherapy.* 1997 Jun;17(3):561–4.
27. 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.
28. Pennell PB, Peng L, Newport DJ, Ritchie JC, Koganti A, Holley DK, et al. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology.* 2008 May 27;70(22 Pt 2):2130–6.
29. Mawer G, Briggs M, Baker GA, Bromley R, Coyle H, Eatock J, et al. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure J Br Epilepsy Assoc.* 2010 Mar;19(2):112–9.
30. Granström ML, Gaily E. Psychomotor development in children of mothers with epilepsy. *Neurology.* 1992 Apr;42(4 Suppl 5):144–8.
31. Lösche G, Steinhausen HC, Koch S, Helge H. The psychological development of children of epileptic parents. II. The differential impact of intrauterine exposure to anticonvulsant drugs and further influential factors. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1994 Sep;83(9):961–6.

32. Majewski F, Steger M, Richter B, Gill J, Rabe F. The teratogenicity of hydantoins and barbiturates in humans, with considerations on the etiology of malformations and cerebral disturbances in the children of epileptic parents. *Int J Biol Res Pregnancy*. 1981;2(1):37–45.
33. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Seizure J Br Epilepsy Assoc*. 2008 Mar;17(2):166–71.
34. Vinten J, Adab N, Kini U, Gorry J, Gregg J, Baker GA, et al. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology*. 2005 Mar 22;64(6):949–54.
35. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Granström ML. Specific cognitive dysfunction in children with epileptic mothers. *Dev Med Child Neurol*. 1990 May;32(5):403–14.
36. Titze K, Koch S, Helge H, Lehmkuhl U, Rauh H, Steinhausen H-C. Prenatal and family risks of children born to mothers with epilepsy: effects on cognitive development. *Dev Med Child Neurol*. 2008 Feb;50(2):117–22.
37. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Nov;75(11):1575–83.
38. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Granström ML. Intelligence of children of epileptic mothers. *J Pediatr*. 1988 Oct;113(4):677–84.
39. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, Nair MKC, George B, Sarma PS. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav EB*. 2008 Jul;13(1):229–36.
40. Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia*. 2007 Dec;48(12):2234–40.
41. Meador KJ, Baker G, Cohen MJ, Gaily E, Westerveld M. Cognitive/behavioral teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav EB*. 2007 Nov;11(3):292–302.
42. Anderson RC. Cardiac defects in children of mothers receiving anticonvulsant therapy during pregnancy. *J Pediatr*. 1976 Aug;89(2):318–9.
43. Battino D, Binelli S, Caccamo ML, Canevini MP, Canger R, Como ML, et al. Malformations in offspring of 305 epileptic women: a prospective study. *Acta Neurol Scand*. 1992 Mar;85(3):204–7.
44. Battino D, Mamoli D, Messina S, Perucca E, Tomson T. [Malformations in the offspring of pregnant women with epilepsy. Presentation of an international registry of antiepileptic drugs and pregnancy (EURAP)]. *Rev Neurol*. 2002 Mar 1;34(5):476–80.
45. Beghi E, Annegers JF, Collaborative Group for the Pregnancy Registries in Epilepsy. Pregnancy registries in epilepsy. *Epilepsia*. 2001 Nov;42(11):1422–5.
46. Canger R, Battino D, Canevini MP, Fumarola C, Guidolin L, Vignoli A, et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia*. 1999 Sep;40(9):1231–6.

47. Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P, Walshaw D, White K, Montgomery TL, et al. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *BMJ*. 2000 Sep 16;321(7262):674–5.
48. Fonager K, Larsen H, Pedersen L, Sørensen HT. Birth outcomes in women exposed to anticonvulsant drugs. *Acta Neurol Scand*. 2000 May;101(5):289–94.
49. Gaily E, Granström ML. Minor anomalies in children of mothers with epilepsy. *Neurology*. 1992 Apr;42(4 Suppl 5):128–31.
50. Higgins TA, Comerford JB. Epilepsy in pregnancy. *J Ir Med Assoc*. 1974 Jun 15;67(11):317–20.
51. Hill RM, Verniaud WM, Horning MG, McCulley LB, Morgan NF. Infants exposed in utero to antiepileptic drugs. A prospective study. *Am J Dis Child* 1960. 1974 May;127(5):645–53.
52. Kaneko S, Otani K, Kondo T, Fukushima Y, Kan R, Takeda A, et al. Teratogenicity of antiepileptic drugs and drug specific malformations. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1993 Jun;47(2):306–8.
53. Kelly TE. Teratogenicity of anticonvulsant drugs. I: Review of the literature. *Am J Med Genet*. 1984 Nov;19(3):413–34.
54. Koch S, Lösche G, Jager-Romän E, Jakob S, Rating D, Deichl A, et al. Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs. *Neurology*. 1992 Apr;42(4 Suppl 5):83–8.
55. Leavitt AM, Yerby MS, Robinson N, Sells CJ, Erickson DM. Epilepsy in pregnancy: developmental outcome of offspring at 12 months. *Neurology*. 1992 Apr;42(4 Suppl 5):141–3.
56. Morrell MJ. The new antiepileptic drugs and women: efficacy, reproductive health, pregnancy, and fetal outcome. *Epilepsia*. 1996;37 Suppl 6:S34–44.
57. Steinhausen HC, Lösche G, Koch S, Helge H. The psychological development of children of epileptic parents. I. Study design and comparative findings. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1994 Sep;83(9):955–60.
58. Wide K, Winbladh B, Tomson T, Sars-Zimmer K, Berggren E. Psychomotor development and minor anomalies in children exposed to antiepileptic drugs in utero: a prospective population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2000 Feb;42(2):87–92.
59. Yerby MS, Leavitt A, Erickson DM, McCormick KB, Loewenson RB, Sells CJ, et al. Antiepileptics and the development of congenital anomalies. *Neurology*. 1992 Apr;42(4 Suppl 5):132–40.
60. Yerby MS. The use of anticonvulsants during pregnancy. *Semin Perinatol*. 2001 Jun;25(3):153–8.
61. Kaplan PW, Norwitz ER, Ben-Menachem E, Pennell PB, Druzin M, Robinson JN, et al. Obstetric risks for women with epilepsy during pregnancy. *Epilepsy Behav* EB. 2007 Nov;11(3):283–91.
62. Steegers-Theunissen RP, Renier WO, Borm GF, Thomas CM, Merkus HM, Op de Coul DA, et al. Factors influencing the risk of abnormal pregnancy outcome in epileptic women: a multi-centre prospective study. *Epilepsy Res*. 1994 Jul;18(3):261–9.
63. Finnell RH, Burn J. Effect of anti-epileptic drugs on intrauterine growth. *Lancet*. 2000 Nov 4;356(9241):1537–8.

64. Jäger-Roman E, Deichl A, Jakob S, Hartmann AM, Koch S, Rating D, et al. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr*. 1986 Jun;108(6):997–1004.
65. Nelson KB, Ellenberg JH. Maternal seizure disorder, outcome of pregnancy, and neurologic abnormalities in the children. *Neurology*. 1982 Nov;32(11):1247–54.
66. Hirano T, Fujioka K, Okada M, Iwasa H, Kaneko S. Physical and psychomotor development in the offspring born to mothers with epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 8:53–7.
67. Holmes GL, Harden C, Liporace J, Gordon J. Postnatal concerns in children born to women with epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2007 Nov;11(3):270–6.
68. Koch S, Titze K, Zimmermann RB, Schröder M, Lehmkuhl U, Rauh H. Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents. *Epilepsia*. 1999 Sep;40(9):1237–43.
69. Lindhout D, Omtzigt JG. Pregnancy and the risk of teratogenicity. *Epilepsia*. 1992;33 Suppl 4:S41–48.
70. Parisi P, Francia A, Vanacore N, Fiore S, Giallonardo AT, Manfredi M. Psychomotor development and general movements in offspring of women with epilepsy and anticonvulsant therapy. *Early Hum Dev*. 2003 Nov;74(2):97–108.
71. Perniola T, Buttiglione M, Margari L. Antiepileptic drugs in pregnancy: late effects on the children's cognitive abilities. Preliminary data. *Acta Neurol (Napoli)*. 1992 Dec;14(4-6):543–6.
72. Shapiro S, Hartz SC, Siskind V, Mitchell AA, Slone D, Rosenberg L, et al. Anticonvulsants and parental epilepsy in the development of birth defects. *Lancet*. 1976 Feb 7;1(7954):272–5.
73. Yerby MS. Pregnancy, teratogenesis, and epilepsy. *Neurol Clin*. 1994 Nov;12(4):749–71.
74. Yerby MS. Contraception, pregnancy and lactation in women with epilepsy. *Baillières Clin Neurol*. 1996 Dec;5(4):887–908.
75. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, Cheyne C, Clayton-Smith J, García-Fiñana M, et al. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Jun;84(6):637–43.
76. Eriksson K, Viinikainen K, Mönkkönen A, Aikiä M, Nieminen P, Heinonen S, et al. Children exposed to valproate in utero--population based evaluation of risks and confounding factors for long-term neurocognitive development. *Epilepsy Res*. 2005 Jul;65(3):189–200.
77. Meador KJ, Loring DW. Prenatal valproate exposure is associated with autism spectrum disorder and childhood autism. *J Pediatr*. 2013 Sep;163(3):924.
78. Rouillet FI, Lai JKY, Foster JA. In utero exposure to valproic acid and autism--a current review of clinical and animal studies. *Neurotoxicol Teratol*. 2013 Apr;36:47–56.
79. Wood A. Prenatal exposure to sodium valproate is associated with increased risk of childhood autism and autistic spectrum disorder. *Evid Based Nurs*. 2014 Jul;17(3):84.

80. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009 Jul 14;73(2):133–41.
81. Veiby G, Daltveit AK, Schjølberg S, Stoltenberg C, Øyen A-S, Vollset SE, et al. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia*. 2013 Aug;54(8):1462–72.
82. Veiby G, Engelsen BA, Gilhus NE. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy. *JAMA Neurol*. 2013 Nov;70(11):1367–74.
83. Lindhout D, Omtzigt JG, Cornel MC. Spectrum of neural-tube defects in 34 infants prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology*. 1992 Apr;42(4 Suppl 5):111–8.
84. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2002 Feb;16(1):9–17.
85. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*. 1992 Dec 24;327(26):1832–5.
86. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA J Am Med Assoc*. 2011 May 18;305(19):1996–2002.
87. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. 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.
88. Wide K, Winbladh B, Källén B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2004 Feb;93(2):174–6.
89. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2012 Sep;11(9):803–13.
90. Spina E, Perugi G. Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2004 Jun;6(2):57–75.
91. Cross JH. Epilepsy in the WHO European region: fostering epilepsy care in Europe. *Epilepsia*. 2011 Jan;52(1):187–8.
92. Cunnington M, Tennis P, International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology*. 2005 Mar 22;64(6):955–60.
93. 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.

94. Meador KJ, Pennell PB, Harden CL, Gordon JC, Tomson T, Kaplan PW, et al. Pregnancy registries in epilepsy: a consensus statement on health outcomes. *Neurology*. 2008 Sep 30;71(14):1109–17.
95. Vajda FJE, Hitchcock A, Graham J, O'Brien T, Lander C, Eadie M. The Australian Register of Antiepileptic Drugs in Pregnancy: the first 1002 pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007 Dec;47(6):468–74.
96. Vajda FJE, O'Brien T, Hitchcock A, Graham J, Lander C, Eadie M. The internal control group in a register of antiepileptic drug use in pregnancy. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2008 Jan;15(1):29–35.
97. A North American Registry for Epilepsy and Pregnancy, a unique public/private partnership of health surveillance. *Epilepsia*. 1998 Jul;39(7):793–8.
98. Reimers A, Brodtkorb E. Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy: a guide for clinicians. *Expert Rev Neurother*. 2012 Jun;12(6):707–17.
99. Dua T, de Boer HM, Prilipko LL, Saxena S. Epilepsy Care in the World: results of an ILAE/IBE/WHO Global Campaign Against Epilepsy survey. *Epilepsia*. 2006 Jul;47(7):1225–31.
100. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham J, Lander CM, Eadie MJ. The Australian Register of Antiepileptic Drugs in Pregnancy: Changes over time in the epileptic population. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2014 Sep;21(9):1478–82.
101. Martin PJ, Millac PA. Pregnancy, epilepsy, management and outcome: a 10-year perspective. *Seizure J Br Epilepsy Assoc*. 1993 Dec;2(4):277–80.
102. Sabers A, Dam M, A-Rogvi-Hansen B, Boas J, Sidenius P, Laue Friis M, et al. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scand*. 2004 Jan;109(1):9–13.
103. Yerby MS. Management issues for women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. *Neurology*. 2003 Sep 1;61(6 Suppl 2):S23–26.
104. Samrén EB, van Duijn CM, Koch S, Hiilesmaa VK, Klepel H, Bardy AH, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia*. 1997 Sep;38(9):981–90.
105. 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.
106. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9:117–24.
107. 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.
108. Tennis P, Eldridge RR, International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia*. 2002 Oct;43(10):1161–7.

109. 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.
110. Wide K, Henning E, Tomson T, Winbladh B. Psychomotor development in preschool children exposed to antiepileptic drugs in utero. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2002;91(4):409–14.
111. Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* EB. 2009 Jul;15(3):339–43.
112. 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.
113. Sawhney H, Vasishta K, Suri V, Khunnu B, Goel P, Sawhney IM. Pregnancy with epilepsy--a retrospective analysis. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 1996 Jul;54(1):17–22.
114. Dean JCS, Hailey H, Moore SJ, Lloyd DJ, Turnpenny PD, Little J. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet*. 2002 Apr;39(4):251–9.
115. Holmes LB. Looking for long-term effects from prenatal exposures to anticonvulsants. *Teratology*. 2001 Oct;64(4):175–6.
116. 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.
117. Adab N, Tudur SC, Vinten J, Williamson P, Winterbottom J. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004848.
118. Meador KJ. Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2002 Jul;2(4):373–8.
119. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2009 Jul;28(1):1–10.
120. Tatum WO. Use of antiepileptic drugs in pregnancy. *Expert Rev Neurother*. 2006 Jul;6(7):1077–86.
121. 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.
122. Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Finnell RH. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*. 2010 Jun;10(6):943–59.
123. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch Neurol*. 2011 Oct;68(10):1275–81.
124. Harden CL. Pregnancy and epilepsy. *Contin Minneap Minn*. 2014 Feb;20(1 Neurology of Pregnancy):60–79.

125. Kaneko S, Otani K, Hirano T, Kondo T, Fukushima Y, Nakamura Y, et al. Teratogenicity of antiepileptic drugs: is the prevention possible? *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1991 Jun;45(2):478–81.
126. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR, Anderson VE, Kurland LI. Congenital malformations and seizure disorders in the offspring of parents with epilepsy. *Int J Epidemiol*. 1978 Sep;7(3):241–7.
127. Abrishamchian AR, Khoury MJ, Calle EE. The contribution of maternal epilepsy and its treatment to the etiology of oral clefts: a population based case-control study. *Genet Epidemiol*. 1994;11(4):343–51.
128. Friis ML, Holm NV, Sindrup EH, Fogh-Andersen P, Hauge M. Facial clefts in sibs and children of epileptic patients. *Neurology*. 1986 Mar;36(3):346–50.
129. Cleland PG. Risk-benefit assessment of anticonvulsants in women of child-bearing potential. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp*. 1991 Feb;6(1):70–81.
130. Ardinger HH, Atkin JF, Blackston RD, Elsas LJ, Clarren SK, Livingstone S, et al. Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. *Am J Med Genet*. 1988 Jan;29(1):171–85.
131. Vajda FJE, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Roten A, Eadie MJ. Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. *Epilepsia*. 2013 Jan;54(1):181–6.
132. Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, Glover S, Lloyd DJ, Montgomery T, et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet*. 2000 Jul;37(7):489–97.
133. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012 May 22;78(21):1692–9.
134. Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE). *Epilepsia*. 2000 Nov;41(11):1436–43.
135. Genton P, Semah F, Trinka E. Valproic acid in epilepsy : pregnancy-related issues. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp*. 2006;29(1):1–21.
136. Meadow R. Anticonvulsants in pregnancy. *Arch Dis Child*. 1991 Jan;66(1 Spec No):62–5.
137. Vajda FJE, Graham JE, Hitchcock AA, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. Is lamotrigine a significant human teratogen? Observations from the Australian Pregnancy Register. *Seizure J Br Epilepsy Assoc*. 2010 Nov;19(9):558–61.
138. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, Kalayjian LA, Liporace JD, Loring DW, et al. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology*. 2006 Aug 8;67(3):407–12.
139. 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.
140. 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 J Br Epilepsy Assoc*. 2002 Dec;11(8):512–8.

141. 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 J Br Epilepsy Assoc.* 2012 Apr;21(3):215–8.
142. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med.* 2009 Apr 16;360(16):1597–605.
143. Omtzigt JG, Los FJ, Grobbee DE, Pijpers L, Jahoda MG, Brandenburg H, et al. The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology.* 1992 Apr;42(4 Suppl 5):119–25.
144. 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.
145. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. *Neurology.* 2012 Apr 17;78(16):1207–14.
146. Källén B, Robert E, Mastroiacovo P, Martínez-Frías ML, Castilla EE, Cocchi G. Anticonvulsant drugs and malformations is there a drug specificity? *Eur J Epidemiol.* 1989 Mar;5(1):31–6.
147. Lindhout D, Schmidt D. In-utero exposure to valproate and neural tube defects. *Lancet.* 1986 Jun 14;1(8494):1392–3.
148. Craig J, Morrison P, Morrow J, Patterson V. Failure of periconceptual folic acid to prevent a neural tube defect in the offspring of a mother taking sodium valproate. *Seizure J Br Epilepsy Assoc.* 1999 Jun;8(4):253–4.
149. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham J, Lander CM, Eadie MJ. Associations between particular types of fetal malformation and antiepileptic drug exposure in utero. *Acta Neurol Scand.* 2013 Oct;128(4):228–34.
150. Clayton-Smith J, Donnai D. Fetal valproate syndrome. *J Med Genet.* 1995 Sep;32(9):724–7.
151. DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJ. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet.* 1984 Nov;19(3):473–81.
152. Winter RM, Donnai D, Burn J, Tucker SM. Fetal valproate syndrome: is there a recognisable phenotype? *J Med Genet.* 1987 Nov;24(11):692–5.
153. Speidel BD, Meadow SR. Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn. *Lancet.* 1972 Oct 21;2(7782):839–43.
154. Waters CH, Belai Y, Gott PS, Shen P, De Giorgio CM. Outcomes of pregnancy associated with antiepileptic drugs. *Arch Neurol.* 1994 Mar;51(3):250–3.
155. Nulman I, Scolnik D, Chitayat D, Farkas LD, Koren G. Findings in children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy: independent effects of epilepsy and medications. *Am J Med Genet.* 1997 Jan 10;68(1):18–24.

156. 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 Off J Eur Fed Neurol Soc.* 2006 Jun;13(6):645–54.
157. Kelly TE, Edwards P, Rein M, Miller JQ, Dreifuss FE. Teratogenicity of anticonvulsant drugs. II: A prospective study. *Am J Med Genet.* 1984 Nov;19(3):435–43.
158. Gaily E, Granström ML, Hiilesmaa V, Bardy A. Minor anomalies in offspring of epileptic mothers. *J Pediatr.* 1988 Apr;112(4):520–9.
159. Hanson JW, Buehler BA. Fetal hydantoin syndrome: current status. *J Pediatr.* 1982 Nov;101(5):816–8.
160. Hanson JW, Myrianthopoulos NC, Harvey MA, Smith DW. Risks to the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants, with emphasis on the fetal hydantoin syndrome. *J Pediatr.* 1976 Oct;89(4):662–8.
161. Kuhn W, Jäger-Roman E, Rating D, Deichl A, Kunze J, Helge H, et al. Carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide during pregnancy and postnatal period in epileptic mother and their nursed infants: pharmacokinetics and clinical effects. *Pediatr Pharmacol N Y N.* 1983;3(3-4):199–208.
162. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, et al. Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. *Brain J Neurol.* 2011 Feb;134(Pt 2):396–404.
163. Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med.* 1991 Mar 7;324(10):674–7.
164. Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ.* 2010;341:c6581.
165. Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med.* 1989 Jun 22;320(25):1661–6.
166. Vestermark V, Vestermark S. Teratogenic effect of carbamazepine. *Arch Dis Child.* 1991 May;66(5):641–2.
167. Hunt SJ, Craig JJ, Morrow JI. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology.* 2009 Mar 24;72(12):1108; author reply 1108–1109.
168. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, Habecker E, Glassman L, Wong SL, et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology.* 2008 May 27;70(22 Pt 2):2152–8.
169. Chaudhry SA, Jong G, Koren G. The fetal safety of Levetiracetam: A systematic review. *Reprod Toxicol Elmsford N.* 2014 Jul;46C:40–5.
170. Long L. Levetiracetam monotherapy during pregnancy: a case series. *Epilepsy Behav EB.* 2003 Aug;4(4):447–8.

171. Koubeissi M. Levetiracetam: more evidence of safety in pregnancy. *Epilepsy Curr Am Epilepsy Soc.* 2013 Nov;13(6):279–81.
172. 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.
173. Hunt S, Craig J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, et al. Levetiracetam in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology.* 2006 Nov 28;67(10):1876–9.
174. Longo B, Forinash AB, Murphy JA. Levetiracetam use in pregnancy. *Ann Pharmacother.* 2009 Oct;43(10):1692–5.
175. Green MW, Seeger JD, Peterson C, Bhattacharyya A. Utilization of topiramate during pregnancy and risk of birth defects. *Headache.* 2012 Aug;52(7):1070–84.
176. Hunt S, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology.* 2008 Jul 22;71(4):272–6.
177. Castilla-Puentes R, Ford L, Manera L, Kwarta RF, Ascher S, Li Q. Topiramate monotherapy use in women with and without epilepsy: pregnancy and neonatal outcomes. *Epilepsy Res.* 2014 May;108(4):717–24.
178. Ornoy A, Zvi N, Arnon J, Wajnberg R, Shechtman S, Diav-Citrin O. The outcome of pregnancy following topiramate treatment: a study on 52 pregnancies. *Reprod Toxicol Elmsford N.* 2008 Apr;25(3):388–9.
179. Meischenguiser R, D’Giano CH, Ferraro SM. Oxcarbazepine in pregnancy: clinical experience in Argentina. *Epilepsy Behav EB.* 2004 Apr;5(2):163–7.
180. Montouris G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr Med Res Opin.* 2005 May;21(5):693–701.
181. Rolnitsky A, Merlob P, Klinger G. In utero oxcarbazepine and a withdrawal syndrome, anomalies, and hyponatremia. *Pediatr Neurol.* 2013 Jun;48(6):466–8.
182. Montouris G. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav EB.* 2003 Jun;4(3):310–7.
183. Eke T, Talbot JF, Lawden MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *BMJ.* 1997 Jan 18;314(7075):180–1.
184. Kondo T, Kaneko S, Amano Y, Egawa I. Preliminary report on teratogenic effects of zonisamide in the offspring of treated women with epilepsy. *Epilepsia.* 1996 Dec;37(12):1242–4.
185. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology.* 2009. p. 126–32.

186. Hiilesmaa VK, Bardy A, Teramo K. Obstetric outcome in women with epilepsy. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Jul 1;152(5):499–504.
187. Laskowska M, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Pregnancy in women with epilepsy. *Gynecol Obstet Invest.* 2001;51(2):99–102.
188. Wilhelm J, Morris D, Hotham N. Epilepsy and pregnancy--a review of 98 pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1990 Nov;30(4):290–5.
189. Kaaja E, Kaaja R, Matila R, Hiilesmaa V. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology.* 2002 Feb 26;58(4):549–53.
190. Guidelines for the care of women of childbearing age with epilepsy. Commission on Genetics, Pregnancy, and the Child, International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1993 Aug;34(4):588–9.
191. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsia.* 1998 Nov;39(11):1226–31.
192. Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E, Benjamin A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Feb;190(2):371–9.
193. Van der Pol MC, Hadders-Algra M, Huisjes HJ, Touwen BC. Antiepileptic medication in pregnancy: late effects on the children's central nervous system development. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Jan;164(1 Pt 1):121–8.
194. Almgren M, Källén B, Lavebratt C. Population-based study of antiepileptic drug exposure in utero--influence on head circumference in newborns. *Seizure J Br Epilepsy Assoc.* 2009 Dec;18(10):672–5.
195. Hiilesmaa VK, Teramo K, Granström ML, Bardy AH. Fetal head growth retardation associated with maternal antiepileptic drugs. *Lancet.* 1981 Jul 25;2(8239):165–7.
196. Battino D, Kaneko S, Andermann E, Avanzini G, Canevini MP, Canger R, et al. Intrauterine growth in the offspring of epileptic women: a prospective multicenter study. *Epilepsy Res.* 1999 Aug;36(1):53–60.
197. Gaily EK, Granström ML, Hiilesmaa VK, Bardy AH. Head circumference in children of epileptic mothers: contributions of drug exposure and genetic background. *Epilepsy Res.* 1990 Apr;5(3):217–22.
198. Hvas CL, Henriksen TB, Ostergaard JR, Dam M. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birthweight. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2000 Jul;107(7):896–902.
199. Ten Berg K, Samrén EB, van Oppen AC, Engelsman M, Lindhout D. Levetiracetam use and pregnancy outcome. *Reprod Toxicol Elmsford N.* 2005 Jun;20(1):175–8.
200. Yerby M, Koepsell T, Daling J. Pregnancy complications and outcomes in a cohort of women with epilepsy. *Epilepsia.* 1985 Dec;26(6):631–5.

201. Pennell PB, Klein AM, Browning N, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on neonatal outcomes. *Epilepsy Behav* EB. 2012 Aug;24(4):449–56.
202. Kozhokaru AB, Karlov VA, Zhidkova IA, Serkina AV. [Intellectual, psychomotor and speech development of children born to mothers with epilepsy]. *Zhurnal Nevrol Psikhiatrii Im SS Korsakova Minist Zdr Meditsinskoĭ Promyshlennosti Ross Fed Vserossiiskoe Obshchestvo Nevrol Vserossiiskoe Obshchestvo Psikhiatrov*. 2010;110(3 Suppl 2):25–30.
203. Koch S, Göpfert-Geyer I, Häuser I, Hartmann A, Jakob S, Jäger-Roman E, et al. Neonatal behaviour disturbances in infants of epileptic women treated during pregnancy. *Prog Clin Biol Res*. 1985;163B:453–61.
204. Forsberg L, Wide K, Källén B. School performance at age 16 in children exposed to antiepileptic drugs in utero--a population-based study. *Epilepsia*. 2011 Feb;52(2):364–9.
205. Reinisch JM, Sanders SA, Mortensen EL, Rubin DB. In utero exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men. *JAMA J Am Med Assoc*. 1995 Nov 15;274(19):1518–25.
206. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Cohen MJ, Kalayjian LA, et al. Relationship of child IQ to parental IQ and education in children with fetal antiepileptic drug exposure. *Epilepsy Behav* EB. 2011 Jun;21(2):147–52.
207. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child*. 2011 Jul;96(7):643–7.
208. Rasalam AD, Hailey H, Williams JHG, Moore SJ, Turnpenny PD, Lloyd DJ, et al. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2005 Aug;47(8):551–5.
209. Banach R, Boskovic R, Einarson T, Koren G. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp*. 2010 Jan 1;33(1):73–9.
210. Nadebaum C, Anderson V, Vajda F, Reutens D, Wood A. Neurobehavioral consequences of prenatal antiepileptic drug exposure. *Dev Neuropsychol*. 2012;37(1):1–29.
211. Nadebaum C, Anderson VA, Vajda F, Reutens DC, Barton S, Wood AG. Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology*. 2011 Feb 22;76(8):719–26.
212. Shallcross R, Bromley RL, Cheyne CP, García-Fiñana M, Irwin B, Morrow J, et al. In utero exposure to levetiracetam vs valproate: development and language at 3 years of age. *Neurology*. 2014 Jan 21;82(3):213–21.
213. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, Isoaho M, Matila R, Kotila M, et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology*. 2004 Jan 13;62(1):28–32.
214. Meador KJ, Zupanc ML. Neurodevelopmental outcomes of children born to mothers with epilepsy. *Cleve Clin J Med*. 2004 Feb;71 Suppl 2:S38–41.

215. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar;12(3):244–52.
216. Koch S, Jäger-Roman E, Lösche G, Nau H, Rating D, Helge H. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1996 Jun;85(6):739–46.
217. Vinten J, Bromley RL, Taylor J, Adab N, Kini U, Baker GA, et al. The behavioral consequences of exposure to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav EB.* 2009 Jan;14(1):197–201.
218. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA, Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008 Dec 2;71(23):1923–4.
219. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA J Am Med Assoc.* 2013 Apr 24;309(16):1696–703.
220. Sui L, Chen M. Prenatal exposure to valproic acid enhances synaptic plasticity in the medial prefrontal cortex and fear memories. *Brain Res Bull.* 2012 Apr 10;87(6):556–63.
221. Waldrop MF, Bell RQ, McLaughlin B, Halverson CF. Newborn minor physical anomalies predict short attention span, peer aggression, and impulsivity at age 3. *Science.* 1978 Feb 3;199(4328):563–5.
222. Williams G, King J, Cunningham M, Stephan M, Kerr B, Hersh JH. Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. *Dev Med Child Neurol.* 2001 Mar;43(3):202–6.
223. Shankaran S, Papile L-A, Wright LL, Ehrenkranz RA, Mele L, Lemons JA, et al. Neurodevelopmental outcome of premature infants after antenatal phenobarbital exposure. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Jul;187(1):171–7.
224. Vanoverloop D, Schnell RR, Harvey EA, Holmes LB. The effects of prenatal exposure to phenytoin and other anticonvulsants on intellectual function at 4 to 8 years of age. *Neurotoxicol Teratol.* 1992 Oct;14(5):329–35.
225. Jeret JS. Neurodevelopment after in utero exposure to phenytoin and carbamazepine. *JAMA J Am Med Assoc.* 1994 Sep 21;272(11):850; author reply 851.
226. Scolnik D, Nulman I, Rovet J, Gladstone D, Czuchta D, Gardner HA, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy. *JAMA J Am Med Assoc.* 1994 Mar 9;271(10):767–70.
227. Ornoy A, Cohen E. Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch Dis Child.* 1996 Dec;75(6):517–20.
228. Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, Bonnett LJ, Morrow J, Baker GA, et al. Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology.* 2011 Jan 25;76(4):383–9.
229. Rihtman T, Parush S, Ornoy A. Preliminary findings of the developmental effects of in utero exposure to topiramate. *Reprod Toxicol Elmsford N.* 2012 Nov;34(3):308–11.

230. Bittigau P, Sifringer M, Genz K, Reith E, Pospischil D, Govindarajalu S, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Nov 12;99(23):15089–94.
231. Bittigau P, Sifringer M, Ikonomidou C. Antiepileptic drugs and apoptosis in the developing brain. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 May;993:103–114; discussion 123–124.
232. Manent J-B, Jorquera I, Franco V, Ben-Ari Y, Perucca E, Represa A. Antiepileptic drugs and brain maturation: fetal exposure to lamotrigine generates cortical malformations in rats. *Epilepsy Res*. 2008 Feb;78(2-3):131–9.
233. Manent J-B, Jorquera I, Mazzucchelli I, Depaulis A, Perucca E, Ben-Ari Y, et al. Fetal exposure to GABA-acting antiepileptic drugs generates hippocampal and cortical dysplasias. *Epilepsia*. 2007 Apr;48(4):684–93.
234. Kim J-S, Kondratyev A, Tomita Y, Gale K. Neurodevelopmental impact of antiepileptic drugs and seizures in the immature brain. *Epilepsia*. 2007;48 Suppl 5:19–26.
235. Glier C, Dzietko M, Bittigau P, Jarosz B, Korobowicz E, Ikonomidou C. Therapeutic doses of topiramate are not toxic to the developing rat brain. *Exp Neurol*. 2004 Jun;187(2):403–9.
236. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology*. 2006 Feb 14;66(3):354–60.
237. Otani K. Risk factors for the increased seizure frequency during pregnancy and puerperium. *Folia Psychiatr Neurol Jpn*. 1985;39(1):33–41.
238. Vajda FJE, Hitchcock A, Graham J, O'Brien T, Lander C, Eadie M. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia*. 2008 Jan;49(1):172–6.
239. Brodtkorb E, Reimers A. Seizure control and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy. *Seizure J Br Epilepsy Assoc*. 2008 Mar;17(2):160–5.
240. Schmidt D, Canger R, Avanzini G, Battino D, Cusi C, Beck-Mannagetta G, et al. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983 Aug;46(8):751–5.
241. Pennell PB, Gidal BE, Sabers A, Gordon J, Perucca E. Pharmacology of antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Epilepsy Behav EB*. 2007 Nov;11(3):263–9.
242. Nau H, Kuhn W, Egger HJ, Rating D, Helge H. Anticonvulsants during pregnancy and lactation. Transplacental, maternal and neonatal pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1982 Dec;7(6):508–43.
243. Pennell PB, Hovinga CA. Antiepileptic drug therapy in pregnancy I: gestation-induced effects on AED pharmacokinetics. *Int Rev Neurobiol*. 2008;83:227–40.
244. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology*. 2003 Sep 1;61(6 Suppl 2):S35–42.
245. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):405–14.

246. Lander CM, Eadie MJ. Plasma antiepileptic drug concentrations during pregnancy. *Epilepsia*. 1991 Apr;32(2):257–66.
247. Petrenaite V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Individual changes in lamotrigine plasma concentrations during pregnancy. *Epilepsy Res*. 2005 Jul;65(3):185–8.
248. Ohman I, Beck O, Vitols S, Tomson T. Plasma concentrations of lamotrigine and its 2-N-glucuronide metabolite during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia*. 2008 Jun;49(6):1075–80.
249. Tomson T, Ohman I, Vitols S. Lamotrigine in pregnancy and lactation: a case report. *Epilepsia*. 1997 Sep;38(9):1039–41.
250. Pennell PB, Newport DJ, Stowe ZN, Helmers SL, Montgomery JQ, Henry TR. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology*. 2004 Jan 27;62(2):292–5.
251. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*. 2013 Sep;54(9):1621–7.
252. Sabers A. Algorithm for lamotrigine dose adjustment before, during, and after pregnancy. *Acta Neurol Scand*. 2012 Jul;126(1):e1–4.
253. Vajda F, Solinas C, Graham J, Hitchcock A, Eadie M. The case for lamotrigine monitoring in pregnancy. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2006 Jan;13(1):103–4.
254. Wegner I, Edelbroek P, de Haan G-J, Lindhout D, Sander JW. Drug monitoring of lamotrigine and oxcarbazepine combination during pregnancy. *Epilepsia*. 2010 Dec;51(12):2500–2.
255. Reimers A, Helde G, Brodtkorb E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia*. 2005 Sep;46(9):1414–7.
256. Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology*. 2003 Aug 26;61(4):570–1.
257. Tomson T, Lindbom U, Ekqvist B, Sundqvist A. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia*. 1994 Feb;35(1):122–30.
258. Tomson T, Lindbom U, Ekqvist B, Sundqvist A. Disposition of carbamazepine and phenytoin in pregnancy. *Epilepsia*. 1994 Feb;35(1):131–5.
259. Tomson T, Palm R, Källén K, Ben-Menachem E, Söderfeldt B, Danielsson B, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia*. 2007 Jun;48(6):1111–6.
260. Westin AA, Reimers A, Helde G, Nakken KO, Brodtkorb E. Serum concentration/dose ratio of levetiracetam before, during and after pregnancy. *Seizure J Br Epilepsy Assoc*. 2008 Mar;17(2):192–8.

261. López-Fraile IP, Cid AO, Juste AO, Modrego PJ. Levetiracetam plasma level monitoring during pregnancy, delivery, and postpartum: clinical and outcome implications. *Epilepsy Behav* EB. 2009 Jul;15(3):372–5.
262. Westin AA, Nakken KO, Johannessen SI, Reimers A, Lillestølen KM, Brodtkorb E. Serum concentration/dose ratio of topiramate during pregnancy. *Epilepsia*. 2009 Mar;50(3):480–5.
263. Ohman I, Sabers A, de Flon P, Luef G, Tomson T. Pharmacokinetics of topiramate during pregnancy. *Epilepsy Res*. 2009 Dec;87(2-3):124–9.
264. Petrenaite V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Seizure deterioration in women treated with oxcarbazepine during pregnancy. *Epilepsy Res*. 2009 Apr;84(2-3):245–9.
265. Christensen J, Sabers A, Sidenius P. Oxcarbazepine concentrations during pregnancy: a retrospective study in patients with epilepsy. *Neurology*. 2006 Oct 24;67(8):1497–9.
266. Oles KS, Bell WL. Zonisamide concentrations during pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2008 Jul;42(7):1139–41.
267. Rambeck B, Kurlmann G, Stodieck SR, May TW, Jürgens U. Concentrations of lamotrigine in a mother on lamotrigine treatment and her newborn child. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;51(6):481–4.
268. Ohman I, Vitols S, Luef G, Söderfeldt B, Tomson T. Topiramate kinetics during delivery, lactation, and in the neonate: preliminary observations. *Epilepsia*. 2002 Oct;43(10):1157–60.
269. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Pharmacokinetics of gabapentin during delivery, in the neonatal period, and lactation: does a fetal accumulation occur during pregnancy? *Epilepsia*. 2005 Oct;46(10):1621–4.
270. Tran A, O’Mahoney T, Rey E, Mai J, Mumford JP, Olive G. Vigabatrin: placental transfer in vivo and excretion into breast milk of the enantiomers. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Apr;45(4):409–11.
271. Kawada K, Itoh S, Kusaka T, Isobe K, Ishii M. Pharmacokinetics of zonisamide in perinatal period. *Brain Dev*. 2002 Mar;24(2):95–7.
272. Ito S, Moretti M, Liao M, Koren G. Initiation and duration of breast-feeding in women receiving antiepileptics. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Mar;172(3):881–6.
273. Chen L, Liu F, Yoshida S, Kaneko S. Is breast-feeding of infants advisable for epileptic mothers taking antiepileptic drugs? *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010 Oct;64(5):460–8.
274. Fleishaker JC, Desai N, McNamara PJ. Factors affecting the milk-to-plasma drug concentration ratio in lactating women: physical interactions with protein and fat. *J Pharm Sci*. 1987 Mar;76(3):189–93.
275. Steen B, Rane A, Lönnerholm G, Falk O, Elwin CE, Sjöqvist F. Phenytoin excretion in human breast milk and plasma levels in nursed infants. *Ther Drug Monit*. 1982;4(4):331–4.
276. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards

- Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009 Jul 14;73(2):142–9.
277. Froescher W, Eichelbaum M, Niesen M, Dietrich K, Rausch P. Carbamazepine levels in breast milk. *Ther Drug Monit*. 1984;6(3):266–71.
278. Hägg S, Spigset O. Anticonvulsant use during lactation. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp*. 2000 Jun;22(6):425–40.
279. Bar-Oz B, Nulman I, Koren G, Ito S. Anticonvulsants and breast feeding: a critical review. *Paediatr Drugs*. 2000 Apr;2(2):113–26.
280. Nordmo E, Aronsen L, Wasland K, Småbrekke L, Vorren S. Severe apnea in an infant exposed to lamotrigine in breast milk. *Ann Pharmacother*. 2009 Nov;43(11):1893–7.
281. Liporace J, Kao A, D'Abreu A. Concerns regarding lamotrigine and breast-feeding. *Epilepsy Behav EB*. 2004 Feb;5(1):102–5.
282. Newport DJ, Pennell PB, Calamaras MR, Ritchie JC, Newman M, Knight B, et al. Lamotrigine in breast milk and nursing infants: determination of exposure. *Pediatrics*. 2008 Jul;122(1):e223–231.
283. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia*. 2000 Jun;41(6):709–13.
284. Gentile S. Topiramate in pregnancy and breastfeeding. *Clin Drug Investig*. 2009;29(2):139–41.
285. Johannessen SI, Helde G, Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and in breast milk at birth and during lactation. *Epilepsia*. 2005 May;46(5):775–7.
286. Gentile S. Oxcarbazepine in pregnancy and lactation. *Clin Drug Investig*. 2003;23(10):687.
287. Morrell MJ. Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology*. 1998 Nov;51(5 Suppl 4):S21–27.
288. Delgado-Escueta AV, Janz D. Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy. *Neurology*. 1992 Apr;42(4 Suppl 5):149–60.
289. Eller DP, Patterson CA, Webb GW. Maternal and fetal implications of anticonvulsive therapy during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997 Sep;24(3):523–34.
290. Battino D, Tomson T. Management of epilepsy during pregnancy. *Drugs*. 2007;67(18):2727–46.
291. Kaneko S. Epilepsy, pregnancy, and the child. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 9:8–13.
292. Tomson T, Danielsson BR, Winbladh B. [Epilepsy and pregnancy. Balancing between risks to the mother and child]. *Läkartidningen*. 1997 Aug 20;94(34):2827–32, 2835.
293. Tomson T, Perucca E, Battino D. Navigating toward fetal and maternal health: the challenge of treating epilepsy in pregnancy. *Epilepsia*. 2004 Oct;45(10):1171–5.
294. Nulman I, Laslo D, Koren G. Treatment of epilepsy in pregnancy. *Drugs*. 1999 Apr;57(4):535–44.

295. Tettenborn B. Management of epilepsy in women of childbearing age: practical recommendations. *CNS Drugs*. 2006;20(5):373–87.
296. Pennell PB. Pregnancy in women who have epilepsy. *Neurol Clin*. 2004 Nov;22(4):799–820.
297. Ogawa Y, Kaneko S, Otani K, Fukushima Y. Serum folic acid levels in epileptic mothers and their relationship to congenital malformations. *Epilepsy Res*. 1991 Feb;8(1):75–8.
298. Dansky LV, Rosenblatt DS, Andermann E. Mechanisms of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy. *Neurology*. 1992 Apr;42(4 Suppl 5):32–42.
299. Czeizel AE. Periconceptional folic acid-containing multivitamin supplementation for the prevention of neural tube defects and cardiovascular malformations. *Ann Nutr Metab*. 2011;59(1):38–40.
300. Czeizel AE, Dudás I, Paput L, Bánhidly F. Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? *Ann Nutr Metab*. 2011 Oct;58(4):263–71.
301. Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA J Am Med Assoc*. 1995 Dec 6;274(21):1698–702.
302. Milunsky A, Jick H, Jick SS, Bruell CL, MacLaughlin DS, Rothman KJ, et al. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA J Am Med Assoc*. 1989 Nov 24;262(20):2847–52.
303. Rosenberg IH. Folic acid and neural-tube defects--time for action? *N Engl J Med*. 1992 Dec 24;327(26):1875–7.
304. Shaw GM, Schaffer D, Velie EM, Morland K, Harris JA. Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects. *Epidemiol Camb Mass*. 1995 May;6(3):219–26.
305. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, Seller MJ, Nevin NC, Harris R, et al. Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet*. 1980 Feb 16;1(8164):339–40.
306. Werler MM, Shapiro S, Mitchell AA. Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects. *JAMA J Am Med Assoc*. 1993 Mar 10;269(10):1257–61.
307. Wilson RD, Johnson J-A, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, et al. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC*. 2007 Dec;29(12):1003–26.
308. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet*. 1991 Jul 20;338(8760):131–7.
309. From the Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for use of folic acid to reduce number of spina bifida cases and other neural tube defects. *JAMA J Am Med Assoc*. 1993 Mar 10;269(10):1233, 1236–8.

310. Pittschieler S, Brezinka C, Jahn B, Trinkla E, Unterberger I, Dobesberger J, et al. Spontaneous abortion and the prophylactic effect of folic acid supplementation in epileptic women undergoing antiepileptic therapy. *J Neurol*. 2008 Dec;255(12):1926–31.
311. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control*. 1992 Sep 11;41(RR-14):1–7.
312. Doig KB, Macias MM, Saylor CF, Craver JR, Ingram PE. The Child Development Inventory: A developmental outcome measure for follow-up of the high-risk infant. *J Pediatr*. 1999 Sep;135(3):358–62.
313. Ireton H, Glascoe FP. Assessing children's development using parents' reports. The Child Development Inventory. *Clin Pediatr (Phila)*. 1995 May;34(5):248–55.
314. Montgomery ML, Saylor CF, Bell NL, Macias MM, Charles JM, Katikaneni LD. Use of the child development inventory to screen high-risk populations. *Clin Pediatr (Phila)*. 1999 Sep;38(9):535–9.
315. Duyme M, Zorman M, Tervo R, Capron C. French norms and validation of the Child Development Inventory (CDI): Inventaire du Développement de l'Enfant (IDE). *Clin Pediatr (Phila)*. 2011 Jul;50(7):636–47.
316. Duyme M, Capron C. L'Inventaire du Développement de l'Enfant (IDE). Normes et validation françaises du Child Development Inventory (CDI). *Médecine & Hygiène*; 2010.
317. Christensen J, Sidenius P. Epidemiology of epilepsy in adults: implementing the ILAE classification and terminology into population-based epidemiologic studies. *Epilepsia*. 2012 Jul;53 Suppl 2:14–7.
318. Keränen T, Sillanpää M, Riekkinen PJ. Distribution of seizure types in an epileptic population. *Epilepsia*. 1988 Feb;29(1):1–7.
319. Waaler PE, Blom BH, Skeidsvoll H, Mykletun A. Prevalence, classification, and severity of epilepsy in children in western Norway. *Epilepsia*. 2000 Jul;41(7):802–10.
320. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9:10–4.
321. Murthy JM, Yangala R, Srinivas M. The syndromic classification of the International League Against Epilepsy: a hospital-based study from South India. *Epilepsia*. 1998 Jan;39(1):48–54.
322. Manford M, Hart YM, Sander JW, Shorvon SD. The National General Practice Study of Epilepsy. The syndromic classification of the International League Against Epilepsy applied to epilepsy in a general population. *Arch Neurol*. 1992 Aug;49(8):801–8.
323. Murthy JM, Yangala R. Etiological spectrum of symptomatic localization related epilepsies: a study from South India. *J Neurol Sci*. 1998 Jun 11;158(1):65–70.
324. Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L. A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat*. 2012;2012:630853.

325. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998 Nov;51(5):1256–62.
326. Murthy JM, Yangala R. Etiological spectrum of localization-related epilepsies in childhood and the need for CT scan in children with partial seizures with no obvious causation—a study from south India. *J Trop Pediatr*. 2000 Aug;46(4):202–6.
327. Reiss M. [Genetic problems of handedness]. *Z Für Morphol Anthropol*. 1997;81(3):383–98.
328. Annett M. Handedness as a continuous variable with dextral shift: sex, generation, and family handedness in subgroups of left- and right-handers. *Behav Genet*. 1994 Jan;24(1):51–63.
329. Dawson JL. An anthropological perspective on the evolution and lateralization of the brain. *Ann N Y Acad Sci*. 1977 Sep 30;299:424–47.
330. McManus IC, Moore J, Freegard M, Rawles R. Science in the Making: Right Hand, Left Hand. III: Estimating historical rates of left-handedness. *Laterality*. 2010;15(1-2):186–208.
331. McManus IC. The inheritance of left-handedness. *Ciba Found Symp*. 1991;162:251–267; discussion 267–281.
332. Reiss M, Reiss G. [Current aspects of handedness]. *Wien Klin Wochenschr*. 1999 Dec 23;111(24):1009–18.
333. Reiss M, Reiss G. [Medical problems of handedness]. *Wien Med Wochenschr* 1946. 2002;152(5-6):148–52.
334. Siebner HR, Limmer C, Peinemann A, Drzezga A, Bloem BR, Schwaiger M, et al. Long-term consequences of switching handedness: a positron emission tomography study on handwriting in “converted” left-handers. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2002 Apr 1;22(7):2816–25.
335. Domellöf E, Rönqvist L, Titran M, Esseily R, Fagard J. Atypical functional lateralization in children with fetal alcohol syndrome. *Dev Psychobiol*. 2009 Dec;51(8):696–705.
336. Hemels MEH, Einarson A, Koren G, Lanctôt KL, Einarson TR. Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2005 May;39(5):803–9.
337. Einarson A, Choi J, Einarson TR, Koren G. Rates of spontaneous and therapeutic abortions following use of antidepressants in pregnancy: results from a large prospective database. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC*. 2009 May;31(5):452–6.
338. Kjaersgaard MIS, Parner ET, Vestergaard M, Sørensen MJ, Olsen J, Christensen J, et al. Prenatal antidepressant exposure and risk of spontaneous abortion - a population-based study. *PLoS One*. 2013;8(8):e72095.
339. Doyle MB, DeCherney AH, Diamond MP. Epidemiology and etiology of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1991 Mar;18(1):1–17.
340. Bouyer J. [Epidemiology of ectopic pregnancy: incidence, risk factors and outcomes]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2003 Nov;32(7 Suppl):S8–17.
341. Dorfman SF. Epidemiology of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 1987 Mar;30(1):173–80.

342. Cagnacci A, Landi S, Volpe A. Rhythmic variation in the rate of ectopic pregnancy throughout the year. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 May;180(5):1067–71.
343. Cleland K, Raymond E, Trussell J, Cheng L, Zhu H. Ectopic pregnancy and emergency contraceptive pills: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2010 Jun;115(6):1263–6.
344. Irvine LM, Setchell ME. Declining incidence of ectopic pregnancy in a UK city health district between 1990 and 1999. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2001 Oct;16(10):2230–4.
345. Egger M, Low N, Smith GD, Lindblom B, Herrmann B. Screening for chlamydial infections and the risk of ectopic pregnancy in a county in Sweden: ecological analysis. *BMJ.* 1998 Jun 13;316(7147):1776–80.
346. Saraiya M, Berg CJ, Shulman H, Green CA, Atrash HK. Estimates of the annual number of clinically recognized pregnancies in the United States, 1981-1991. *Am J Epidemiol.* 1999 Jun 1;149(11):1025–9.
347. Radaković B, Goldstajn MS. Ectopic pregnancy as contraceptive failure in patient with epilepsy. *Coll Antropol.* 2012 Dec;36(4):1475–6.
348. Ventura SJ, Mosher WD, Curtin SC, Abma JC, Henshaw S. Highlights of trends in pregnancies and pregnancy rates by outcome: estimates for the United States, 1976-96. *Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent Health Stat Natl Vital Stat Syst.* 1999 Dec 15;47(29):1–9.
349. Ventura SJ, Abma JC, Mosher WD, Henshaw SK. Estimated pregnancy rates by outcome for the United States, 1990-2004. *Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent Health Stat Natl Vital Stat Syst.* 2008 Apr 14;56(15):1–25, 28.
350. Ventura SJ, Curtin SC, Abma JC, Henshaw SK. Estimated pregnancy rates and rates of pregnancy outcomes for the United States, 1990-2008. *Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent Health Stat Natl Vital Stat Syst.* 2012 Jun 20;60(7):1–21.
351. Sunderam S, Kissin DM, Flowers L, Anderson JE, Folger SG, Jamieson DJ, et al. Assisted reproductive technology surveillance--United States, 2009. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC 2002.* 2012 Nov 2;61(7):1–23.
352. Sunderam S, Chang J, Flowers L, Kulkarni A, Sentelle G, Jeng G, et al. Assisted reproductive technology surveillance--United States, 2006. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC 2002.* 2009 Jun 12;58(5):1–25.
353. Myers ER, McCrory DC, Mills AA, Price TM, Swamy GK, Tantibhedhyangkul J, et al. Effectiveness of assisted reproductive technology (ART). *Evid Report Technology Assess.* 2008 May;(167):1–195.
354. Sunderam S, Kissin DM, Crawford S, Anderson JE, Folger SG, Jamieson DJ, et al. Assisted reproductive technology surveillance -- United States, 2010. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC 2002.* 2013 Dec 6;62(9):1–24.
355. Singh P, Singh M, Cugati G, Singh AK. Effect of epilepsy on female fertility and reproductive abnormalities. *J Hum Reprod Sci.* 2011 May;4(2):100–1.
356. Jalava M, Sillanpää M. Reproductive activity and offspring health of young adults with childhood-onset epilepsy: a controlled study. *Epilepsia.* 1997 May;38(5):532–40.

357. Kariuki JG, Joshi MD, Adam AM, Kwasa TOO, Machoki M. Fertility rate of epileptic women at Kenyatta National Hospital. *East Afr Med J*. 2008 Jul;85(7):341–6.
358. Bauer J, Cooper-Mahkorn D. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: menstrual cycle abnormalities, fertility, and polycystic ovary syndrome. *Int Rev Neurobiol*. 2008;83:135–55.
359. Isojärvi JIT, Taubøll E, Herzog AG. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. *CNS Drugs*. 2005;19(3):207–23.
360. Isojärvi J. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: antiepileptic drug related mechanisms. *Seizure J Br Epilepsy Assoc*. 2008 Mar;17(2):111–9.
361. Isojärvi JIT. Reproductive dysfunction in women with epilepsy. *Neurology*. 2003 Sep 1;61(6 Suppl 2):S27–34.
362. Verrotti A, D'Egidio C, Coppola G, Parisi P, Chiarelli F. Epilepsy, sex hormones and antiepileptic drugs in female patients. *Expert Rev Neurother*. 2009 Dec;9(12):1803–14.
363. Avraham S, Seidman DS. The multiple birth epidemic: revisited. *J Obstet Gynaecol India*. 2012 Aug;62(4):386–90.
364. Multiple gestation pregnancy. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2000 Aug;15(8):1856–64.
365. Blondel B, Kaminski M. Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births. *Semin Perinatol*. 2002 Aug;26(4):239–49.
366. Martin JA, Park MM. Trends in twin and triplet births: 1980-97. *Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent Health Stat Natl Vital Stat Syst*. 1999 Sep 14;47(24):1–16.
367. Chen F, Teng H, Teng Y, Wang W, Zhao J, Wu M, et al. [Trend and outcome of multiple pregnancies in Beijing, 1996-2010]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*. 2014 Mar;35(3):276–9.
368. Kulkarni AD, Jamieson DJ, Jones HW, Kissin DM, Gallo MF, Macaluso M, et al. Fertility treatments and multiple births in the United States. *N Engl J Med*. 2013 Dec 5;369(23):2218–25.
369. Blondel B, Kogan MD, Alexander GR, Dattani N, Kramer MS, Macfarlane A, et al. The impact of the increasing number of multiple births on the rates of preterm birth and low birthweight: an international study. *Am J Public Health*. 2002 Aug;92(8):1323–30.
370. Allen VM, Wilson RD, Cheung A, Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), Reproductive Endocrinology Infertility Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC*. 2006 Mar;28(3):220–50.
371. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Okun N, Sierra S. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC*. 2014 Jan;36(1):64–83.
372. Archambault C, Arel R, Fillion KB. Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease: a scoping review. *Open Med Peer-Rev Indep Open-Access J*. 2014;8(1):e1–9.

373. Baker M, Smith D. Gestational diabetes in West Virginia. *W V Med J*. 2014 Jun;110(3):36.
374. Olesen CR, Nielsen JH, Mortensen RN, Bøggild H, Torp-Pedersen C, Overgaard C. Associations between follow-up screening after gestational diabetes and early detection of diabetes - a register based study. *BMC Public Health*. 2014;14:841.
375. Phillips PJ, Jeffries B. Gestational diabetes--worth finding and actively treating. *Aust Fam Physician*. 2006 Sep;35(9):701-3.
376. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Aktary WM, et al. Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus. *Evid ReportTechnology Assess*. 2012 Oct;(210):1-327.
377. Hillier TA, Vesco KK, Whitlock EP, Pettitt DJ, Pedula KL, Beil TL. Screening for Gestational Diabetes Mellitus [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008 [cited 2014 Aug 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK43368/>
378. Farrell M. Improving the care of women with gestational diabetes. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2003 Oct;28(5):301-5.
379. Swenson DE. Gestational diabetes. *Adv Nurse Pract*. 2009 Oct;17(10):16-22; quiz 23.
380. Avery MD, Rossi MA. Gestational diabetes. *J Nurse Midwifery*. 1994 Apr;39(2 Suppl):9S-19S.
381. Lucas MJ. Diabetes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2001 Sep;28(3):513-36.
382. Kramer BA, Kintzel J, Garikapaty V. Association between contraceptive use and gestational diabetes: Missouri Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, 2007-2008. *Prev Chronic Dis*. 2014;11:E121.
383. Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D. [Gestational diabetes]. *Wien Med Wochenschr* 1946. 2003;153(21-22):478-84.
384. Othman NH, Ab Rahman AF. Obstetric and birth outcomes in pregnant women with epilepsy: A hospital-based study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013 Oct;16(4):534-7.
385. Nankali A, Jamshidi PK, Rezaei M. The Effects of Glyceryl Trinitrate Patch on the Treatment of Preterm Labor: A Single-blind Randomized Clinical Trial. *J Reprod Infertil*. 2014 Apr;15(2):71-7.
386. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014 Aug 15;345(6198):760-5.
387. Steer P. The epidemiology of preterm labor--a global perspective. *J Perinat Med*. 2005;33(4):273-6.
388. Steer PJ. The epidemiology of preterm labour--why have advances not equated to reduced incidence? *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2006 Dec;113 Suppl 3:1-3.
389. Robinson JN, Regan JA, Norwitz ER. The epidemiology of preterm labor. *Semin Perinatol*. 2001 Aug;25(4):204-14.
390. Newton ER. Preterm labor, preterm premature rupture of membranes, and chorioamnionitis. *Clin Perinatol*. 2005 Sep;32(3):571-600.

391. McPheeters ML, Miller WC, Hartmann KE, Savitz DA, Kaufman JS, Garrett JM, et al. The epidemiology of threatened preterm labor: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Apr;192(4):1325–1329; discussion 1329–1330.
392. Ma R, Liu J-M, Li S, Ye R-W, Chen H, Xue M-J, et al. [Study on the descriptive epidemiology of pregnancy-induced hypertension from 1995 - 2000 in Jiaxing of Zhejiang province, China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*. 2005 Dec;26(12):960–3.
393. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician*. 2008 Jul 1;78(1):93–100.
394. Hebisch G. [Hypertension and pregnancy]. *Praxis*. 2003 Dec 10;92(50):2137–43.
395. Remuzzi G, Ruggenenti P. Prevention and treatment of pregnancy-associated hypertension: what have we learned in the last 10 years? *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 1991 Sep;18(3):285–305.
396. Kang A, Struben H. [Pre-eclampsia screening in first and second trimester]. *Ther Umsch Rev Thérapeutique*. 2008 Nov;65(11):663–6.
397. Zhang J, Zeisler J, Hatch MC, Berkowitz G. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. *Epidemiol Rev*. 1997;19(2):218–32.
398. Hanson U, Persson B. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancies in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998 Jul;77(6):620–4.
399. Fournier A, Fievet P, el Esper I, el Esper N, Vaillant P, Gondry J. [Hypertension and pregnancy. Diagnosis, physiopathology and treatment]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1995 Nov 25;125(47):2273–98.
400. Marik PE. Hypertensive disorders of pregnancy. *Postgrad Med*. 2009 Mar;121(2):69–76.
401. Vest AR, Cho LS. Hypertension in pregnancy. *Cardiol Clin*. 2012 Aug;30(3):407–23.
402. Deak TM, Moskovitz JB. Hypertension and pregnancy. *Emerg Med Clin North Am*. 2012 Nov;30(4):903–17.
403. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003 Jul;102(1):181–92.
404. Winer N, Tsasaris V. [Latest developments: management and treatment of preeclampsia]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2008 Feb;37(1):5–15.
405. Dürig P, Ferrier C, Schneider H. [Hypertensive disorders in pregnancy]. *Ther Umsch Rev Thérapeutique*. 1999 Oct;56(10):561–71.
406. Delmis J. [Hypertension in pregnancy]. *Liječnički Vjesn*. 2006 Dec;128(11-12):357–68.
407. Borthen I, Gilhus NE. Pregnancy complications in patients with epilepsy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012 Mar;24(2):78–83.

408. Bais JMJ, Eskes M, Pel M, Bonsel GJ, Bleker OP. Postpartum haemorrhage in nulliparous women: incidence and risk factors in low and high risk women. A Dutch population-based cohort study on standard (≥ 500 ml) and severe (≥ 1000 ml) postpartum haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Aug 10;115(2):166–72.
409. Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, Dahhou M, Rouleau J, Mehrabadi A, et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Nov;209(5):449.e1–7.
410. Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg*. 2010 May 1;110(5):1368–73.
411. Oyelese Y, Ananth CV. Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Mar;53(1):147–56.
412. Oyelese Y, Scorza WE, Mastrolia R, Smulian JC. Postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007 Sep;34(3):421–441, x.
413. Tessier V, Pierre F, Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. [Risk factors of postpartum hemorrhage during labor and clinical and pharmacological prevention]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2004 Dec;33(8 Suppl):4S29–24S56.
414. Su CW. Postpartum hemorrhage. *Prim Care*. 2012 Mar;39(1):167–87.
415. Sheiner E, Sarid L, Levy A, Seidman DS, Hallak M. Obstetric risk factors and outcome of pregnancies complicated with early postpartum hemorrhage: a population-based study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2005 Sep;18(3):149–54.
416. Mehrabadi A, Liu S, Bartholomew S, Hutcheon JA, Kramer MS, Liston RM, et al. Temporal trends in postpartum hemorrhage and severe postpartum hemorrhage in Canada from 2003 to 2010. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC*. 2014 Jan;36(1):21–33.
417. Carroli G, Cuesta C, Abalos E, Gulmezoglu AM. Epidemiology of postpartum haemorrhage: a systematic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Dec;22(6):999–1012.
418. Knight M, Callaghan WM, Berg C, Alexander S, Bouvier-Colle M-H, Ford JB, et al. Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:55.
419. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2006 Dec;19(12):773–82.
420. Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC. Preterm labor: emerging role of genital tract infections. *Infect Agents Dis*. 1995 Dec;4(4):196–211.
421. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):75–84.

422. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2005 Mar;112 Suppl 1:1–3.
423. Filicori M, Cognigni GE, Gamberini E, Troilo E, Parmegiani L, Bernardi S. Impact of medically assisted fertility on preterm birth. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2005 Mar;112 Suppl 1:113–7.
424. Menacker F, Declercq E, Macdorman MF. Cesarean delivery: background, trends, and epidemiology. *Semin Perinatol*. 2006 Oct;30(5):235–41.
425. MacDorman MF, Menacker F, Declercq E. Cesarean birth in the United States: epidemiology, trends, and outcomes. *Clin Perinatol*. 2008 Jun;35(2):293–307, v.
426. Boyle A, Reddy UM. Epidemiology of cesarean delivery: the scope of the problem. *Semin Perinatol*. 2012 Oct;36(5):308–14.
427. Lieberman E. Epidemiology of epidural analgesia and cesarean delivery. *Clin Obstet Gynecol*. 2004 Jun;47(2):317–31.
428. Zhang J, Troendle J, Reddy UM, Laughon SK, Branch DW, Burkman R, et al. Contemporary cesarean delivery practice in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Oct;203(4):326.e1–326.e10.
429. Bourrillon A. *Pédiatrie*. MASSON. 2005.
430. Leroy B, Lefort F. [The weight and size of newborn infants at birth]. *Rev Fr Gynécologie Obstétrique*. 1971 Jul;66(6):391–6.
431. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1996 Feb;87(2):163–8.
432. Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie. Croissance foetale et infantile, courbes de morphométrie néonatale [Internet]. 2013. Available from: http://www.audipog.net/courbes_morpho.php
433. Sells CJ. Microcephaly in a normal school population. *Pediatrics*. 1977 Feb;59(2):262–5.
434. Polifka JE, Friedman JM. Medical genetics: 1. Clinical teratology in the age of genomics. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2002 Aug 6;167(3):265–73.
435. Adab N, Jacoby A, Smith D, Chadwick D. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Jan;70(1):15–21.
436. Curtin M, Baker D, Staines A, Perry IJ. Are the special educational needs of children in their first year in primary school in Ireland being identified: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2014;14:52.
437. Van Agt HME, van der Stege HA, de Ridder-Sluiters H, Verhoeven LTW, de Koning HJ. A cluster-randomized trial of screening for language delay in toddlers: effects on school performance and language development at age 8. *Pediatrics*. 2007 Dec;120(6):1317–25.
438. Perelman S, Bourrillon A. [Mental retardation. Diagnostic orientation]. *Rev Prat*. 1991 Nov 1;41(23):2381–3.

439. Shevell M. Global developmental delay and mental retardation or intellectual disability: conceptualization, evaluation, and etiology. *Pediatr Clin North Am*. 2008 Oct;55(5):1071–1084, xi.
440. Stevenson J, Richman N. The prevalence of language delay in a population of three-year-old children and its association with general retardation. *Dev Med Child Neurol*. 1976 Aug;18(4):431–41.
441. Tomblin JB, Records NL, Buckwalter P, Zhang X, Smith E, O'Brien M. Prevalence of specific language impairment in kindergarten children. *J Speech Lang Hear Res JSLHR*. 1997 Dec;40(6):1245–60.
442. Woodward LJ, Moor S, Hood KM, Champion PR, Foster-Cohen S, Inder TE, et al. Very preterm children show impairments across multiple neurodevelopmental domains by age 4 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009 Sep;94(5):F339–344.
443. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*. 2011 Aug;128(2):344–55.
444. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 9- to 12-year olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol Teratol*. 1998 Jun;20(3):293–306.
445. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 13- to 16-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol Teratol*. 2003 Aug;25(4):427–36.
446. Fried PA, Watkinson B, Siegel LS. Reading and language in 9- to 12-year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol*. 1997 Jun;19(3):171–83.
447. Falgreen Eriksen H-L, Kesmodel US, Wimberley T, Underbjerg M, Kilburn TR, Mortensen EL. Effects of tobacco smoking in pregnancy on offspring intelligence at the age of 5. *J Pregnancy*. 2012;2012:945196.
448. Arcangeli T, Thilaganathan B, Hooper R, Khan KS, Bhide A. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Sep;40(3):267–75.
449. Sethi VD, Macfarlane PI. Neurodevelopmental outcome at age two years amongst very low birth weight infants: results from a district general hospital. *Public Health*. 1996 Jul;110(4):211–4.
450. High Risk Follow-up Working Group (Kowloon Region). Neurodevelopmental outcomes of extreme-low-birth-weight infants born between 2001 and 2002. *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi Hong Kong Acad Med*. 2008 Feb;14(1):21–8.
451. Kilbride HW, Thorstad K, Daily DK. Preschool outcome of less than 801-gram preterm infants compared with full-term siblings. *Pediatrics*. 2004 Apr;113(4):742–7.
452. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics*. 2000 Jun;105(6):1216–26.

453. Saigal S, Stoskopf B, Streiner D, Boyle M, Pinelli J, Paneth N, et al. Transition of extremely low-birth-weight infants from adolescence to young adulthood: comparison with normal birth-weight controls. *JAMA J Am Med Assoc.* 2006 Feb 8;295(6):667–75.
454. Hack M. Young adult outcomes of very-low-birth-weight children. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006 Apr;11(2):127–37.
455. Chatzi L, Papadopoulou E, Koutra K, Roumeliotaki T, Georgiou V, Stratakis N, et al. Effect of high doses of folic acid supplementation in early pregnancy on child neurodevelopment at 18 months of age: the mother-child cohort “Rhea” study in Crete, Greece. *Public Health Nutr.* 2012 Sep;15(9):1728–36.
456. Wehby GL, Murray JC. The effects of prenatal use of folic acid and other dietary supplements on early child development. *Matern Child Health J.* 2008 Mar;12(2):180–7.
457. Julvez J, Fortuny J, Mendez M, Torrent M, Ribas-Fitó N, Sunyer J. Maternal use of folic acid supplements during pregnancy and four-year-old neurodevelopment in a population-based birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009 May;23(3):199–206.
458. Roth C, Magnus P, Schjøllberg S, Stoltenberg C, Surén P, McKeague IW, et al. Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children. *JAMA J Am Med Assoc.* 2011 Oct 12;306(14):1566–73.
459. Tamura T, Goldenberg RL, Chapman VR, Johnston KE, Ramey SL, Nelson KG. Folate status of mothers during pregnancy and mental and psychomotor development of their children at five years of age. *Pediatrics.* 2005 Sep;116(3):703–8.
460. Dobó M, Czeizel AE. Long-term somatic and mental development of children after periconceptional multivitamin supplementation. *Eur J Pediatr.* 1998 Sep;157(9):719–23.
461. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *Am J Clin Nutr.* 2012 Jul;96(1):80–9.
462. Schlotz W, Jones A, Phillips DIW, Gale CR, Robinson SM, Godfrey KM. Lower maternal folate status in early pregnancy is associated with childhood hyperactivity and peer problems in offspring. *J Child Psychol Psychiatry.* 2010 May;51(5):594–602.
463. Roza SJ, van Batenburg-Eddes T, Steegers EAP, Jaddoe VWV, Mackenbach JP, Hofman A, et al. Maternal folic acid supplement use in early pregnancy and child behavioural problems: The Generation R Study. *Br J Nutr.* 2010 Feb;103(3):445–52.
464. Surén P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Hornig M, Hirtz D, et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA J Am Med Assoc.* 2013 Feb 13;309(6):570–7.
465. Fergusson DM, Beautrais AL, Silva PA. Breast-feeding and cognitive development in the first seven years of life. *Soc Sci Med* 1982. 1982;16(19):1705–8.
466. Florey CD, Leech AM, Blackhall A. Infant feeding and mental and motor development at 18 months of age in first born singletons. *Int J Epidemiol.* 1995;24 Suppl 1:S21–26.

467. Jacobson SW, Chiodo LM, Jacobson JL. Breastfeeding effects on intelligence quotient in 4- and 11-year-old children. *Pediatrics*. 1999 May;103(5):e71.
468. Taylor B, Wadsworth J. Breast feeding and child development at five years. *Dev Med Child Neurol*. 1984 Feb;26(1):73–80.
469. Rogan WJ, Gladen BC. Breast-feeding and cognitive development. *Early Hum Dev*. 1993 Jan;31(3):181–93.
470. Horwood LJ, Darlow BA, Mogridge N. Breast milk feeding and cognitive ability at 7-8 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001 Jan;84(1):F23–27.
471. Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999 Oct;70(4):525–35.
472. Horwood LJ, Fergusson DM. Breastfeeding and later cognitive and academic outcomes. *Pediatrics*. 1998 Jan;101(1):E9.
473. Lanting CI, Fidler V, Huisman M, Touwen BC, Boersma ER. Neurological differences between 9-year-old children fed breast-milk or formula-milk as babies. *Lancet*. 1994 Nov 12;344(8933):1319–22.
474. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology*. 2010 Nov 30;75(22):1954–60.
475. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Breastfeeding in Children of Women Taking Antiepileptic Drugs: Cognitive Outcomes at Age 6 Years. *JAMA Pediatr*. 2014 Jun 16;
476. Iwayama M, Kira R, Kinukawa N, Sakai Y, Torisu H, Sanefuji M, et al. Parental age and child growth and development: child health check-up data. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2011 Oct;53(5):709–14.
477. Leslie GI, Gibson FL, McMahon C, Cohen J, Saunders DM, Tennant C. Children conceived using ICSI do not have an increased risk of delayed mental development at 5 years of age. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2003 Oct;18(10):2067–72.
478. Ponjaert-Kristoffersen I, Bonduelle M, Barnes J, Nekkebroeck J, Loft A, Wennerholm U-B, et al. International collaborative study of intracytoplasmic sperm injection-conceived, in vitro fertilization-conceived, and naturally conceived 5-year-old child outcomes: cognitive and motor assessments. *Pediatrics*. 2005 Mar;115(3):e283–289.
479. Porta-Ribera R, Trèmols V, Munar-Mut C, Boada-Palà M, Ríos-Guillermo J, Molina-Morales V. [Monitoring neurodevelopment in children born as a result of using assisted reproduction techniques]. *Rev Neurol*. 2009 Nov 1;49(9):463–6.
480. Jacobson JL, Jacobson SW. Low-level alcohol consumption in early pregnancy may not affect child intelligence, attention or executive function at 5 years of age. *Evid Based Ment Health*. 2013 Feb;16(1):4.
481. Streissguth AP, Barr HM, Martin DC. Alcohol exposure in utero and functional deficits in children during the first four years of life. *Ciba Found Symp*. 1984;105:176–96.

482. Weinberg NZ. Cognitive and behavioral deficits associated with parental alcohol use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Sep;36(9):1177–86.
483. Huizink AC, Mulder EJH. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(1):24–41.
484. Jacobson SW, Chiodo LM, Sokol RJ, Jacobson JL. Validity of maternal report of prenatal alcohol, cocaine, and smoking in relation to neurobehavioral outcome. *Pediatrics*. 2002 May;109(5):815–25.
485. Jacobson SW. Specificity of neurobehavioral outcomes associated with prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998 Apr;22(2):313–20.
486. Streissguth AP, Herman CS, Smith DW. Intelligence, behavior, and dysmorphogenesis in the fetal alcohol syndrome: a report on 20 patients. *J Pediatr*. 1978 Mar;92(3):363–7.
487. Falgreen Eriksen H-L, Mortensen EL, Kilburn T, Underbjerg M, Bertrand J, Støvring H, et al. The effects of low to moderate prenatal alcohol exposure in early pregnancy on IQ in 5-year-old children. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2012 Sep;119(10):1191–200.
488. Kesmodel US, Bertrand J, Støvring H, Skarpness B, Denny CH, Mortensen EL, et al. The effect of different alcohol drinking patterns in early to mid pregnancy on the child's intelligence, attention, and executive function. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2012 Sep;119(10):1180–90.
489. Kesmodel US, Eriksen H-LF, Underbjerg M, Kilburn TR, Støvring H, Wimberley T, et al. The effect of alcohol binge drinking in early pregnancy on general intelligence in children. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2012 Sep;119(10):1222–31.
490. Sood B, Delaney-Black V, Covington C, Nordstrom-Klee B, Ager J, Templin T, et al. Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: I. dose-response effect. *Pediatrics*. 2001 Aug;108(2):E34.
491. Mikkola K, Ritari N, Tommiska V, Salokorpi T, Lehtonen L, Tammela O, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997. *Pediatrics*. 2005 Dec;116(6):1391–400.
492. Roberts G, Anderson PJ, De Luca C, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group. Changes in neurodevelopmental outcome at age eight in geographic cohorts of children born at 22-27 weeks' gestational age during the 1990s. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010 Mar;95(2):F90–94.
493. Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ, Victorian Infant Collaborative Study Group. Outcomes at age 2 years of infants < 28 weeks' gestational age born in Victoria in 2005. *J Pediatr*. 2010 Jan;156(1):49–53.e1.
494. Anderson P, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group. Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s. *JAMA J Am Med Assoc*. 2003 Jun 25;289(24):3264–72.
495. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Poole WK, Higgins RD, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Changes in neurodevelopmental outcomes

- at 18 to 22 months' corrected age among infants of less than 25 weeks' gestational age born in 1993-1999. *Pediatrics*. 2005 Jun;115(6):1645-51.
496. Hintz SR, Kendrick DE, Wilson-Costello DE, Das A, Bell EF, Vohr BR, et al. Early-childhood neurodevelopmental outcomes are not improving for infants born at <25 weeks' gestational age. *Pediatrics*. 2011 Jan;127(1):62-70.
497. Lorenz JM, Wooliever DE, Jetton JR, Paneth N. A quantitative review of mortality and developmental disability in extremely premature newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998 May;152(5):425-35.
498. Marlow N, Hennessy EM, Bracewell MA, Wolke D, EPICure Study Group. Motor and executive function at 6 years of age after extremely preterm birth. *Pediatrics*. 2007 Oct;120(4):793-804.
499. Lundgren EM, Tuvemo T. Effects of being born small for gestational age on long-term intellectual performance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jun;22(3):477-88.
500. Stephens BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. *Pediatr Clin North Am*. 2009 Jun;56(3):631-646, Table of Contents.
501. Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):635-43.
502. Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M, Neonatal Research Network, Japan. Outcomes of infants born at 22 and 23 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2013 Jul;132(1):62-71.
503. Etchepareborda MC. [Epilepsy and learning: a neuropsychological approach]. *Rev Neurol*. 1999 Feb;28 Suppl 2:S142-149.
504. Jambaqué I, Chiron C, Dumas C, Mumford J, Dulac O. Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated by vigabatrin in tuberous sclerosis patients. *Epilepsy Res*. 2000 Feb;38(2-3):151-60.
505. Mulas F, Hernández S, Mattos L, Abad-Mas L, Etchepareborda MC. [Learning disabilities in epileptic children]. *Rev Neurol*. 2006 Feb 13;42 Suppl 2:S157-162.
506. Rathouz PJ, Zhao Q, Jones JE, Jackson DC, Hsu DA, Stafstrom CE, et al. Cognitive development in children with new onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2014 Jul;56(7):635-41.
507. Van Mil SGM, de la Parra NM, Reijs RP, van Hall MHJA, Aldenkamp AP. Psychomotor and motor functioning in children with cryptogenic localization related epilepsy. *NeuroRehabilitation*. 2010;26(4):291-7.

Annexes

1- Questionnaire téléphonique standardisé

Accord oral de la mère : O/N

Numéro de la patiente :

Données socio-économiques :

→ Nombre d'enfants dans la fratrie, et position de l'enfant concerné dans celle-ci. (Arbre généalogique simplifié)

→ Exposition de chacun des enfants de la fratrie à des antiépileptiques, et dosage quotidien :

E1 : O/N Lequel(s) :

E2 : O/N Lequel(s) :

E3 : O/N Lequel(s) :

Non applicable

E4 : O/N Lequel(s) :

E5 : O/N Lequel(s) :

E6 : O/N Lequel(s) :

→ Etat clinique des autres enfants de la fratrie exposés aux antiépileptiques in-utero : (si non concernés par l'étude)

 Trouble des apprentissages :

→ E1 : O/N

 E2 : O/N

 E3 : O/N

Non applicable

 E4 : O/N

 E5 : O/N

 E6 : O/N

 Nécessité d'une scolarité adaptée :

 E1 : O/N

 E2 : O/N

 E3 : O/N

Non applicable

 E4 : O/N

 E5 : O/N

 E6 : O/N

→ Consanguinité des parents

Non Oui : 1^{er} degré/autre/NSP

→ Profession de la mère :

→ Niveau d'études :

Mère : Brevet des collèges BEP/CAP Baccalauréat général Baccalauréat professionnel ou technique Etudes supérieures : Licence/Master/Doctorat DUT/BTS Grande école

→ Profession du père :

→ Niveau d'études :

Père : Brevet des collèges BEP/CAP Baccalauréat général Baccalauréat professionnel ou technique Etudes supérieures : Licence/Master/Doctorat DUT/BTS Grande école, Inconnu

→ Scolarité des parents

Mère : Classique CLIS/ULIS/SEGPA IME/IEM
Père : Classique CLIS/ULIS/SEGPA IME/IEM Inconnu

Données médicales :

→ Type d'épilepsie présenté par la mère :

- Généralisée
 - Idiopathique : EMJ/Epilepsie avec crises généralisées du réveil/Epilepsie absence/Inconnu
 - Non idiopathique : Syndrome de Lennox-Gastaut/Autre/Inconnu
 - Ne sait pas
- Partielle : Temporale/Frontale/Pariétale/Occipitale/Insulaire/Multifocale
 - Structurale : lésion vasculaire/tumorale/Malformation corticale du développement (préciser : polymicrogyrie, schizencéphalie, dysplasie corticale focale, DNET, hétérotopies nodulaires ou en bandes)/Atrophie hippocampique/STB/Autre
 - Génétique
 - De cause inconnue
 - Ne sait pas
- Traitement antiépileptique préventif (tumeur, AVC, ..)

→ Antécédents personnels de la maman

- Fausses couches, si oui nombre :
- Interruption médicale de grossesse, nombre : cause :
- Pathologie neurologique (autre que son épilepsie)
- Pathologie génétique
- Retard mental
- Autre

→ Antécédents familiaux (Préciser le lien de parenté)

- Aucun
- Pathologies neurologiques : Epilepsie/Autre
- Retard mental
- Pathologie génétique
- Autre

→ Latéralisation

Mère : Droitière Gauchère Ambidextre
Père : Droitier Gaucher Ambidextre Inconnu
Enfant concerné : Droitier Gaucher Ambidextre Pas encore latéralisé

Déroulement de la grossesse/Accouchement

→ Age de la mère au début de la grossesse :

→ Age du père au début de la grossesse :

→ Grossesse spontanée :

Oui Non : stimulations hormonales/ FIV/ ICSI/autre

→ Observance au cours de la grossesse

Bonne (aucun oubli) Assez bonne (quelques rares oublis) Mauvaise (oublis réguliers)

Inconnu

→ Modification de posologie en cours de grossesse

Non

Oui : Augmentation/Diminution posologique Au 1^{er}/2^{ème}/3^{ème} trimestre

Inconnu

→ Traitement antiépileptique modifié lors du désir de grossesse en vue de celle-ci :

Non

Oui

Traitement antérieur : Monothérapie Bithérapie Polythérapie (3 et plus)

VPA/LTG/PHT/PB/LEV/CBZ/OXC/TPM/BZD/ZNS/LCS/ESL/

Inconnu

→ Traitement par spéciafoldine :

Adapté (début 1 mois avant conception – poursuite au moins jusqu'au début du 3^{ème} mois de grossesse – posologie 5 mg)

Inadapté

Absent

Inconnu

→ Survenue de crises d'épilepsie durant la grossesse :

Non

Oui : 1^e/2^{ème}/3^{ème} trimestre, Nombre :

Type : CPS/CPC/CSGTC/CGTC/Crise clonique/Crise tonique/Crise atonique/Absence/Myoclonies/Etat de mal généralisé/Etat de mal partiel/Incertain

Inconnu

→ Prise itérative de benzodiazépines (au décours de crises) :

Non Oui Nombre de fois : Molécule : clobazam/clonazépam/diazépam

Inconnu

→ Consommations au cours de la grossesse :

Tabac, quantité (nombre paquets/jour):

- Alcool : anecdotique (1 à 2 verres)/ occasionnel (<1/mois)/ modéré (>1/mois, mais <1/semaine)/ fréquent (>1/semaine)/ quotidien.
- Drogues : cannabis/ cocaïne/ héroïne/ amphétamines/ crack
- Médicaments autres que les antiépileptiques (notamment antidépresseurs, BZD, neuroleptiques, morphiniques) lesquels :
- Aucun

→ Suivi obstétrique :

Grossesse : unique gémellaire triple

Mouvements actifs fœtaux : présents bien perçus présents faibles Absents Inconnu

Pathologies obstétricales : Diabète gestationnel MAP HTA gravidique Pré-éclampsie Eclampsie RCIU Infections Autre : Inconnu

Présence d'anomalies sur les échographies anténatales :

- Oui, lesquelles :
- Non
- Inconnu

→ Déroulement de l'accouchement

Date d'accouchement :

Terme :

extrême prématurité (<26SA) très grande prématurité (26 à 28SA) grande prématurité (28 à 32SA) Petite prématurité (32 à 37SA) A terme (37 à 42SA) Post terme (>42SA) Inconnu

Souffrance fœtale : O/N/NSP

Voie d'accouchement : Voie basse Césarienne

Score d'Apgar : Inconnu

Nécessité de manœuvres de réanimation : O/N/NSP

Mensurations de naissance : Poids

Taille :

PC :

→ Allaitement maternel

Oui Non

Durée : <3mois 3 à 6 mois >6 mois Inconnu

Poursuite du traitement antiépileptique durant l'allaitement : Oui Non Inconnu

Antécédents ou pathologies actives chez l'enfant concerné

- Aucun
- Pathologie neurologique : Epilepsie (préciser)/Autre :

- Pathologie génétique
- Troubles de l'attention/ Hyperactivité
- Autre

Scolarité :

Classe actuelle :

Type de scolarité : Classique CLIS ULIS SEGPA IME IEM

Redoublements : O/N si oui combien : quelle(s) classe(s) :

Difficultés :

- Lecture
- Compréhension : orale écrite
- Expression : orale écrite
- Concentration
- Autre
- Aucunes

Aides mises en place :

→ Prise en charge rééducative :

- Orthophonie psychomotricité kinésithérapie psychologue éducateur
- ergothérapie orthoptie

→ Prise en charge par une structure

- CAMSP CMPP SESSAD MDPH Autre :

→ AVS

- Oui Non Antérieurement

Combien de temps par semaine :

Depuis quand :

- Rôle : secrétariat explication des consignes Aide à la concentration Autre :
- Inconnu

→ Prise en charge médicale :

- Médecin rééducateur Epileptologue neuropédiatre Autre :

Développement psychomoteur :

Questionnaire IDE simplifié si <6ans, sinon sauter cette section.

Liste des abréviations utilisées dans le questionnaire téléphonique standardisé :

AVC : accident vasculaire cérébral	IDE : Inventaire de développement de l'enfant
AVS : auxiliaire de vie scolaire	IEM : institut d'éducation motrice
BEP : brevet d'études professionnelles	IME : institut médico-éducatif
BTS : brevet de technicien supérieur	LCS : lacosamide
BZD : benzodiazépine	LEV : lévétiracétam
CAMSP : centre d'action médico-sociale précoce	LTG : lamotrigine
CAP : certificat d'aptitude professionnelle	MAP : menace d'accouchement prématuré
CBZ : carbamazépine	MDPH : maison départementale des personnes handicapées
CGTC : crise généralisée tonico-clonique	N : non
CLIS : classe pour l'inclusion scolaire	NSP : ne sait pas
CMPP : centre médico-psycho-pédagogique	O : oui
CP : crise partielle	OXC : oxcarbazépine
CPC : crise partielle complexe	PB : phénobarbital
CPS : crise partielle simple	PC : périmètre crânien
CSGTC : crise secondairement généralisée tonico-clonique	PHT : phénytoïne
DNET : Tumeur dysembryoplasique neuro-épithéliale	RCIU : retard de croissance intra-utérin
DUT : diplôme universitaire de technologie	SEGPA : section d'enseignement général et professionnel adapté
E : enfant	SESSAD : service d'éducation spéciale et de soins à domicile
EMJ : Epilepsie myoclonique juvénile	STB : Sclérose tubéreuse de Bourneville
ESL : eslicarbazépine	TPM : topiramate
FIV : fécondation in-vitro	ULIS : unités localisées pour l'inclusion scolaire
HTA : hypertension artérielle	VPA : acide valproïque
ICSI : injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde	ZNS : zonisamide

2- Inventaire de développement de l'enfant

INVENTAIRE DE DEVELOPPEMENT DE L'ENFANT (IDE) – Ireton – Adaptation Duyme et Capron

Echelle générale

Source: Ireton et Glascoe, adaptation Duyme et Capron, CNRS, Université Montpellier-Nîmes, Université Montpellier, validé par le groupe sur le suivi du NN à risque (CRN-LR), janvier 2008.

INFORMATIONS A L'INTENTION DES PARENTS

Les observations des parents sur leurs enfants peuvent apporter des informations importantes sur leur développement. L'INVENTAIRE DU DEVELOPPEMENT DE L'ENFANT (IDE) se compose de phrases qui décrivent les activités des jeunes enfants. Vous devez répondre OUI ou NON en fonction de ce que fait effectivement votre enfant. Cet inventaire peut permettre de comprendre son développement et ses besoins.

INSTRUCTIONS :

Vous devez lire attentivement chacune des phrases et cocher la réponse "OUI" ou "NON".

- Vous cochez "OUI"
 - si la phrase décrit le comportement actuel de votre enfant,
 - si ce comportement traduit ce que votre enfant faisait lorsqu'il était plus jeune, comme babiller ou marcher à 4 pattes, par exemple.
 - Vous cochez "NON"
 - si la phrase ne décrit pas le comportement de votre enfant,
 - si ce comportement traduit ce que votre enfant commence juste à faire, ou s'il le fait seulement quelquefois.
- Ce questionnaire concerne les enfants de 15 mois à 6 ans : il est donc normal, pour les enfants les plus jeunes, de ne pas répondre OUI à toutes les questions.
- Lors de la passation, vous pouvez rencontrer des difficultés de lecture ou de compréhension. Dans ce cas, n'hésitez pas à demander plus d'informations à votre médecin, au psychologue ou à la personne qui vous a remis le questionnaire.
- De plus pour les enfant de moins de 3 ans, ne répondez pas à la partie D.

	OUI	NON
1. Accueille son entourage en employant des mots comme « bonjour », « salut » ou une expression similaire. (SO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Témoinne de la sympathie envers les autres enfants, essaie de les aider et de les consoler. (SO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Parfois, dit « non » quand il n'est pas d'accord. (SO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41. Mange seul avec une cuillère. (AU)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42. Mange avec une cuillère, en renversant peu ou pas. (AU)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47. Mange avec une fourchette. (AU)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50. Porte un verre ou une tasse à sa bouche et boit. (AU)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
81. Marche sans se faire aider. (MG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
83. Lance un ballon tout en restant debout, sans tomber. (MG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
84. Court. (MG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
87. Monte et descend les escaliers tout seul. (MG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
89. Donne des coups de pied dans un ballon. (MG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
121. Gribouille avec un crayon ou un stylo. Ou bien, le faisait avant. (MF)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
128. Construit une tour de cinq cubes ou plus. (MF)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
164. Utilise au moins 5 noms d'objets familiers. (LEX)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
170. Lorsqu'il parle d'objets lui appartenant, emploie les mots : « mon », « ma », « le mien » ou « la mienne ». (LEX)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
207. Suit 2 parties d'une instruction comme, par exemple : « Va dans ta chambre et apporte-moi... ». (LCO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
209. Suit les ordres simples. (LCO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

= total OUI partie A

Vérifiez que vous avez répondu à toutes les questions et **TOURNEZ LA PAGE SVP**

Source: Ireton et Glascoe, adaptation Duyme et Capron, CNRS, Université Montpellier-Nîmes, Université Montpellier validé par le groupe sur le suivi du NN à risque (CRN-LR), janvier 2008

- OUI** **NON**
251. Ecrit quelques lettres ou nombres. (LE)
254. Ecrit son prénom en entier ou au moins 4 lettres de celui-ci. (LE)
252. Ecrit quelques mots simples en copiant un modèle. (LE)
253. Lit au moins 4 mots. (LE)
255. Reconnaît et nomme toutes les lettres de l'alphabet. (LE)
258. Récite les nombres dans l'ordre de 1 à 30. (NBRE)
260. Répond aux questions d'arithmétique telles que : « combien font 2+2 ? ... 1+4 ? ... 3+6 ? ... ». (NBRE)
- = **total OUI partie D**

Cochez la bonne réponse (pour tous les enfants)

Avez-vous des inquiétudes sur la façon dont votre enfant :

- parle ou émet des sons ? **Oui Non Un Peu**
- comprend ce que vous lui dites ?
- utilise ses mains et ses doigts pour faire des choses ?
- utilise ses bras et ses jambes ?
- se comporte ?
- agit avec les autres ?
- apprend par lui-même à faire des choses ?

NOM DE L'ENFANT :

PRENOM :

SEXE :

DATE DE NAISSANCE :

AGE EN MOIS :

DATE DE REMPLISSAGE :

Vérifiez que vous avez répondu à toutes les questions

- OUI** **NON**
122. Découpe avec des ciseaux une feuille de papier d'un bout à l'autre. (MF)
123. Dessine des « choses » que l'on peut reconnaître. (MF)
126. Dessine ou copie un carré dont les 4 angles sont bien faits (). (MF)
127. Découpe avec des ciseaux en suivant une forme ou un modèle simple. (MF)
124. Trace ou copie un cercle (le cercle doit être fermé). (MF)
162. Donne des raisons en utilisant le mot « parce que ». (LEX)
166. Pose des questions commençant par : « pourquoi », « quand » ou « comment ». (LEX)
168. Utilise des phrases longues, complexes, de 10 mots ou plus. (LEX)
169. Raconte en détail ce qui s'est passé, par exemple, formule des phrases structurées comme « Nous allions à ... et nous ... alors nous ... ». (LEX)
201. Identifie précisément au moins 4 couleurs en les nommant correctement. (LCO)
204. Répond aux questions comme : « Que fais-tu avec tes yeux ? ... tes oreilles ? ... ». (LCO)
205. Répond aux questions de type : « Si ... alors ... ? » comme « Si tu te blesses, alors que fais-tu ? ». (LCO)
210. Utilise les superlatifs, dit par exemple : « le plus fort ... le meilleur ... le plus grand ... ». (LCO)
256. Lorsqu'il compte des objets, en compte au moins 10. (NBRE)
257. Compare les objets entre eux, par exemple, dit : « celui-ci est plus grand ... plus lourd ... » etc. (NBRE)
259. Dit quand un objet est plus petit ou plus grand qu'un autre. (NBRE)
- = **total OUI partie C**

(uniquement pour les enfants de plus de 3 ans).

46. Boutonne correctement sa chemise ou sa veste, faisant correspondre les boutons aux bons trous. (AU)
130. Dessine des personnages composés d'au moins trois parties telles que : la tête, les yeux, le nez, la bouche, les cheveux, le corps, les bras ou les jambes. (MF)
208. Lorsqu'on lui demande « qu'est-ce que ... ? », il répond par le nom de la catégorie à laquelle appartient l'objet. Par exemple, à la question : « qu'est-ce qu'un cheval ? », il répond « c'est un animal », « qu'est-ce qu'une orange ? », il répond « c'est un fruit ». (LCO)

OUI NON

- OUI** **NON**
5. Aide un peu aux tâches ménagères. (SO)
6. Demande de l'aide au cours d'une tâche. (SO)
7. Dit « je ne peux pas » ou « je ne sais pas », ou encore « fais-le ». (SO)
8. Est attentif à ce qui se passe autour de lui, écoute les autres. (SO)
9. Généralement, s'excuse ou dit « pardon » lorsqu'il fait quelque chose de mal. (SO)
43. Se lave et s'essuie les mains. (AU)
49. Ouvre les portes en tournant la poignée et en la tirant. (AU)
82. Sautte d'une marche à l'autre, pieds joints. Ou, le faisait lorsqu'il était plus jeune. (MG)
85. Court sans problème, négocie bien les virages et peut s'arrêter de façon brusque. (MG)
88. Monte et descend les escaliers seul, sans soutien, en alternant les pieds. (MG)
125. Essaie de découper avec des petits ciseaux. Ou, découpe. (MF)
129. Tourne les pages des livres d'enfants, une par une. (MF)
161. Formule des phrases composées d'au moins 4 mots. (LEX)
163. Parle clairement. La plupart du temps, son langage est compréhensible. (LEX)
165. Utilise au moins un des mots suivants : « moi », « je », « il », « elle », « tu » ou « ça ». (LEX)
167. A un vocabulaire d'au moins 20 mots. (LEX)
202. Emploie les mots « grand » et « petit ». (LCO)
203. Répond aux questions comme : « Que fais-tu avec un biscuit ? ... un chapeau ? ... un verre ? ». (LCO)
206. Répond de manière appropriée « oui » ou « non » à des questions simples. (LCO)
- = **total OUI partie B**

2. « Rapporte » ou parle de ce que font les autres enfants. (SO)
10. Donne des indications ou des ordres aux autres enfants. (SO)
44. Est propre, contrôle ses besoins d'uriner et d'aller à la selle. (AU)
45. Attache au moins un bouton lorsqu'il ferme son vêtement. (AU)
48. S'habille et se déshabille sans aide (ne pas tenir compte des lacets de chaussures). (AU)
86. Fait du tricycle en utilisant les pédales. (MG)
90. Sautte à cloche-pied au moins deux fois à la suite sans soutien. (MG)

Source: Iretton et Glascoe, adaptation Duyume et Capron, CNRS, Université I Montpellier-Nîmes, Université Montpellier validé par le groupe sur le suivi du NN à risque (CRN-IR), janvier 2008

INVENTAIRE DU DEVELOPPEMENT DE L'ENFANT (IDE)
Ireton – Adaptation Duyme et Capron
Echelle générale – Quotient d'âge

Pour le médecin ou le psychologue :

CONSIGNES POUR LA CORRECTION :

1. Faire remplir le questionnaire par les parents. Pour les enfants de moins de 3 ans ne pas remplir le D.
2. Coter 1 point pour chaque OUI, ne pas inclure les questions de E concernant les inquiétudes.
3. Faire la somme puis reporter le score sur l'échelle d'âge ci-contre :
 ceci vous donne l'âge du développement de l'enfant. (Le 5 après la virgule indique un demi mois).
4. Faire le **quotient d'âge (QD)** :
 âge de développement / âge chronologique x 100.
5. Si le quotient d'âge (QD) est inférieur à 85 :
 - faire remplir le questionnaire **(IDE) Echelle complète** ;
 - ou proposer la consultation d'un spécialiste.

*Un QD égal ou supérieur à 125 correspond à un QD surévalué par les parents ou à un enfant très en avance dans son développement.
 De plus, après 60 mois, les QD < 85 sont fiables ; mais pour les QD > 100 l'erreur de mesure peut être importante.*

Âges de référence :

- A** = 1 an à 1 an et 11 mois – 18 questions
B = 2 ans à 2 ans et 11 mois – 19 questions
C = 3 ans à 3 ans et 11 mois – 17 questions
D = 4 ans à 5 ans et 11 mois – 16 questions
Z correspond à une évaluation qualitative (questions 2 à 10 du PEDS).

Compétences :

- (SO) : échelle sociale
 (AU) : échelle d'autonomie
 (MG) : échelle motrice globale
 (MF) : échelle motrice fine
 (LEX) : échelle d'expression du langage
 (LCO) : échelle de compréhension du langage
 (LE) : échelle d'apprentissage des lettres
 (NBRE) : échelle d'apprentissage des nombres

Scores	Âges de développement (mois)
5	12
6	12,5
7	13
8	13,5
9	14
10	14,5
11	15
12	15,5
13	16,5
14	17
15	17,5
16	18
17	18,5
18	19
19	19,5
20	20
21	20,5
22	21
23	21,5
24	22
25	22,5
26	23
27	23,5
28	24
29	24,5
30	25
31	26
32	26,5
33	27
34	27,5
35	28
36	28,5
37	29
38	29,5
39	30
40	31
41	32
42	32,5
43	33
44	34
45	35
46	35,5
47	36
48	37
49	38
50	39
51	39,5
52	40
53	41
54	42,5
55	44
56	45,5
57	47
58	48,5
59	50
60	51,5
61	53 – 54
62	55 – 56
63	57 – 58
64	59 – 60
65	61,5 – 63
66	64 – 65
67	66 à 68
68	69 – 71
69	72 à 79
70	80 à 86

NOM DE L'ENFANT :

.....

PRENOM :

.....

SEXE :

DATE DE NAISSANCE :

AGE EN MOIS :

DATE DE REMPLISSAGE :

Source: Ireton et Glascoe, adaptation Duyme et Capron, CNRS, Université 1 Montpellier-Nîmes, Université Montpellier validé par le groupe sur le suivi du NN à risque (CRN-LR), janvier 2008

INVENTAIRE DE DEVELOPPEMENT DE L'ENFANT (IDE)

Ireton – Adaptation Duyme et Capron

Echelle générale – Seuils de risque

Notes pour la correction

1. Faire remplir le questionnaire **IDE - Echelle générale** par les parents. Pour les enfants de moins de 3 ans ne pas remplir le D.
2. Coter 1 point pour chaque OUI ; ne pas inclure les questions de E concernant les inquiétudes.
3. Faire la somme - **Total** =
4. Entourer l'âge de l'enfant dans la colonne **Age chrono (chronologique)**
5. Si le score obtenu est inférieur ou égal au nombre correspondant de la colonne **HR** :
 - faire remplir le questionnaire **IDE - Profil complet**,
 - ou proposer la consultation d'un spécialiste.

Ages de référence :

- A** = 1 an à 1 an et 11 mois – 18 questions
- B** = 2 ans à 2 ans et 11 mois – 19 questions
- C** = 3 ans à 3 ans et 11 mois – 23 questions
- D** = 4 ans à 5 ans et 11 mois – 10 questions
- Z** correspond à une évaluation qualitative (questions 2 à 10 du PEDS).

Domaines de développement :

- (**SO**) : échelle sociale
- (**AU**) : échelle d'autonomie
- (**MG**) : échelle motrice globale
- (**MF**) : échelle motrice fine
- (**LEX**) : échelle d'expression du langage
- (**LCO**) : échelle de compréhension du langage
- (**LE**) : échelle d'apprentissage des lettres
- (**NBRE**) : échelle d'apprentissage des nombres

NOM DE L'ENFANT :

PRENOM :

SEXE :

DATE DE NAISSANCE :

AGE EN MOIS :

DATE DE REMPLISSAGE :

Age chrono (mois)	HR 15 ^{ème} p*	R 25 ^{ème} p	M 50 ^{ème} p	SA 90 ^{ème} p
	Très ht risque	risque	médiane	?**
12	2	3	5	9
13	3	4	7	11
14	5	6	9	14
15	6	7	11	17
16	7	9	12	19
17	9	10	14	22
18	10	12	16	24
19	12	14	18	27
20	14	16	20	29
21	16	18	22	31
22	18	20	24	33
23	20	22	26	35
24	21	24	28	37
25	23	26	30	39
26	25	27	31	40
27	27	29	33	42
28	28	31	35	44
29	30	33	37	46
30	32	34	39	47
31	33	36	40	49
32	35	37	41	50
33	36	39	43	52
34	38	40	44	53
35	39	42	45	54
36	40	43	47	55
37	42	44	48	56
38	43	45	49	57
39	44	46	50	58
40	45	47	52	59
41	46	48	53	59
42	47	49	53	60
43	48	50	54	61
44	48	51	55	61
45	49	52	55	62
46	50	53	56	62
47	51	53	57	63
48	52	54	57	63
49	53	55	58	64
50	54	56	59	64
51	55	57	59	65
52	55	58	60	65
53	56	58	61	66
54	57	59	61	66
55	58	60	62	67
56	58	60	62	67
57	59	61	63	67
58	60	61	63	67
59	60	62	64	68
60	61	62	64	68
61	61	63	64	68
62	62	63	65	69
63	62	64	65	69
64	63	64	66	69
65	63	64	66	69
66	63	65	67	70
67	64	65	67	70
68	64	65	67	70
69	64	66	68	70
70	65	66	68	70
71	65	66	68	70
72	66	66	69	70
>72	66	67	70	

* p : percentile.

** Colonne SA : un score égal ou supérieur à celui indiqué correspond à un score surévalué par les parents ou au score d'un enfant très en avance sur son développement

Source: Ireton et Glascoe, adaptation Duyme et Capron, CNRS, Université 1 Montpellier-Nîmes, Université Montpellier validé par le groupe sur le suivi du NN à risque (CRN-LR), janvier 2008

3- Lettre type informant le professionnel de santé du risque de retard de développement de l'enfant

Dr/Mr/Mme (nom du médecin traitant ou du professionnel de santé ayant déclaré la patiente)

Cher confrère,

Conjointement avec le service de pharmacovigilance de Lyon, j'ai réalisé dans le cadre de ma thèse entre mars et juillet 2014 une étude sur le développement psychomoteur des enfants exposés in utero aux antiépileptiques. Votre patiente Mme (nom de la patiente), née le (date de naissance) a accepté de participer à ce questionnaire téléphonique.

Le questionnaire de développement psychomoteur de l'enfant qui lui a été soumis a retrouvé pour son (place de l'enfant dans la fratrie) ème enfant un risque de retard de développement (Nom et date de naissance de l'enfant concerné si disponible). Une consultation auprès d'un neuropédiatre afin de confirmer ce risque pourrait être utile, ainsi que pour mettre en place une rééducation et un suivi si nécessaire.

Je vous remercie de ce que vous ferez pour elle,

Confraternellement,

A Limoges, le (date)

Claire MARCON

Service d'Explorations fonctionnelles neurologiques

CHRU Dupuytren

Av martin Luther King

87000 LIMOGES

clairemarcon@orange.fr

Table des matières

Remerciements	13
Plan	22
Liste des abréviations :	24
Introduction.....	25
Définitions	25
Epidémiologie.....	25
Problématique.....	26
Historique des médicaments antiépileptiques.....	28
Malformations congénitales	29
<i>Acide Valproïque</i>	31
<i>Phénobarbital</i>	32
<i>Phénytoïne</i>	32
<i>Carbamazépine</i>	32
<i>Lamotrigine</i>	33
<i>Lévétiracétam</i>	34
<i>Autres médicaments antiépileptiques</i>	34
Complications obstétricales et croissance fœtale.....	35
Développement psychomoteur, cognition et troubles du comportement	37
<i>Valproate de sodium</i>	37
<i>Phénobarbital</i>	38
<i>Phénytoïne</i>	39
<i>Carbamazépine</i>	39
<i>Lamotrigine</i>	39
<i>Lévétiracétam</i>	40
<i>Autres médicaments antiépileptiques</i>	40
Neurotoxicité des médicaments antiépileptiques	40
Interactions entre épilepsie et grossesse.....	41
<i>Grossesse et contrôle des crises</i>	41
<i>Pharmacocinétique des médicaments antiépileptiques au cours de la grossesse</i>	41
Allaitement et médicaments antiépileptiques.....	43
Gestion épilepsie et grossesse	44
Objectif de l'étude.....	45
Matériel et méthodes.....	45

Recrutement de la population	46
Recueil de données	46
Recodage des variables	49
Analyse statistique	49
Résultats	50
Description de la population éligible et incluse	50
Description de la population maternelle	52
<i>Fratric</i>	52
<i>Niveau socio-économique</i>	53
<i>Antécédents maternels et familiaux</i>	54
Description de la population d'enfants exposés	57
<i>Caractéristiques de l'exposition aux antiépileptiques</i>	57
<i>Caractéristiques de la grossesse</i>	58
<i>Caractéristiques de l'accouchement</i>	60
<i>Allaitement</i>	62
<i>Antécédents de l'enfant</i>	62
<i>Scolarisation</i>	63
<i>Aides mises en place</i>	64
<i>Développement psychomoteur</i>	64
Description selon l'exposition antiépileptique.....	65
<i>Données générales</i>	65
<i>Scolarisation, aides et développement psychomoteur</i>	67
Analyse des difficultés de développement et du risque de retard de développement.....	69
<i>Facteurs influençant les difficultés de développement (modèle ajusté)</i>	69
<i>Facteurs influençant le risque de retard de développement (modèle ajusté)</i>	71
Discussion	73
Données générales	73
<i>Modification des pratiques de prescription</i>	73
<i>Type d'épilepsie maternelle</i>	74
<i>Contrôle des crises</i>	75
<i>Supplémentation en acide folique</i>	76
<i>Allaitement maternel</i>	77
<i>Latéralisation</i>	78
Complications obstétricales, croissance fœtale et malformations congénitales.....	79

<i>Fausse couches spontanées</i>	79
<i>Grossesses extra-utérines</i>	80
<i>Interruptions volontaires de grossesse</i>	80
<i>Procréation médicalement assistée</i>	81
<i>Grossesses multiples</i>	81
<i>Diabète gestationnel</i>	81
<i>Menace d'accouchement prématuré</i>	82
<i>Hypertension artérielle gravidique</i>	82
<i>Hémorragies maternelles</i>	83
<i>Prématurité</i>	84
<i>Voie d'accouchement</i>	84
<i>Souffrance périnatale et réanimation néonatale</i>	85
<i>Mensurations à la naissance</i>	86
<i>Malformation congénitales</i>	87
Développement psychomoteur.....	88
<i>Données globales</i>	88
<i>Age des enfants</i>	89
<i>Niveau socio-éducatif parental</i>	90
<i>Antiépileptiques</i>	90
<i>Troubles du comportement</i>	93
<i>Tabac</i>	94
<i>Souffrance fœtale aiguë et césarienne</i>	94
<i>Supplémentation en acide folique</i>	95
<i>Allaitement maternel</i>	96
<i>Limites</i>	96
Conclusion	99
Bibliographie.....	101
Annexes	134
1- Questionnaire téléphonique standardisé.....	134
2- Inventaire de développement de l'enfant	140
3- Lettre type informant le professionnel de santé du risque de retard de développement de l'enfant	144
SERMENT D'HIPPOCRATE	149
Abstract	151

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Child psychomotor development after in utero exposure to antiepileptic drugs in monotherapy

Abstract

Aim : Assess psychomotor development of children exposed in utero to antiepileptic drugs in monotherapy.

Methods : 145 children aged from 14 months to 10 years exposed to antiepileptic drugs in monotherapy were studied. For all children the developmental disabilities were studied, and for those under six years of age, the risk of developmental delay was assessed, according to the Child Development Inventory.

Results : Developmental disabilities exist in 32,4% of all children; 55,6% of those exposed to oxcarbazepine (OXC), 53,9% to phenobarbital (PB), 48% to valproic acid (VPA), 42,9% to gabapentin and clobazam (GBP + CLBZ), 41,2% to levetiracetam (LEV), 25% to topiramate (TPM) and to carbamazepine (CBZ) and 13% to lamotrigine (LTG). This risk was significantly higher after exposition to PB (OR 6,78), VPA (OR 5,60), LEV (OR 4,44) versus LTG. Periconceptional folic acid protects against development disabilities (OR 0,33). 40% of children <6 years have a risk of developmental delay: 69,2% of those exposed to VPA, 60% to PB, 57,1% to LEV, 33,3% to OXC, 28,6% to GBP + CLBZ, 25% to TPM and LTG, and 15,4% to CBZ. The risk of developmental delay was significantly higher in the case of VPA exposure (OR 7,50), or to other antiepileptic drugs including OXC, TPM, GBP and CLBZ (OR 6,20) versus LTG.

Conclusions : In utero exposure to VPA and PB induce developmental impairment, but also to LEV, OXC and GBP + CLBZ. LTG exposure doesn't affect psychomotor development, as CBZ and TPM exposure. Folate supplementation protects against developmental impairment.

Keywords :

Psychomotor development

In utero exposition

Antiepileptic drugs in monotherapy

Epilepsy

Pregnancy

Développement psychomoteur des enfants exposés in utero aux monothérapies antiépileptiques

Résumé

Objectif : Evaluer le développement psychomoteur des enfants exposés in utero aux antiépileptiques en monothérapie.

Méthodes : 145 enfants âgés de 14 mois à 10 ans exposés à une monothérapie antiépileptique ont été étudiés. Ont été évalués pour tous les enfants les difficultés de développement, et pour les moins de 6 ans le risque de retard de développement selon l'Index de Développement de l'enfant.

Résultats : Des difficultés de développement existaient chez 32,4% des enfants ; 55,6% des enfants exposés à l'oxcarbazépine (OXC), 53,9% au phénobarbital (PB), 48% au valproate de sodium (VPA), 42,9% à la gabapentine plus clobazam (GBP + CLBZ), 41,2% au lévétiracétam (LEV), 25% au topiramate (TPM) et à la carbamazépine (CBZ) et 13% à la lamotrigine (LTG). Ce risque était significativement plus élevé lors de l'exposition au PB (OR 6,78), au VPA (OR 5,60), au LEV (OR 4,44) par rapport à la LTG. La supplémentation en acide folique était protectrice (OR 0,33). 40% des enfants <6ans présentaient un risque de retard du développement, dont 69,2% des enfants exposés au VPA, 60% au PB, 57,1% au LEV, 33,3% à l'OXC, 28,6% à la GBP + CLBZ, 25% au TPM et à la LTG et 15,4% à la CBZ. Ce risque était significativement augmenté en cas d'exposition au VPA (OR 7,50) et aux autres antiépileptiques comprenant OXC, TPM, GBP et CLBZ (OR 6,20) par rapport à la LTG.

Conclusion : L'exposition in utero au VPA et au PB est délétère sur le développement psychomoteur, mais aussi l'exposition au LEV, à l'OXC, et à la GBP + CLBZ. L'exposition à la LTG ne retentit pas le développement psychomoteur, ainsi que l'exposition à la CBZ et au TPM. La supplémentation en acide folique est protectrice.

Mots-clés :

Développement psychomoteur

Exposition in utero

Monothérapie antiépileptique

Epilepsie

Grossesse