

Exposition *in utero* à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures (MCM) en France

Rapport

Juillet 2017

Exposition *in utero* à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures (MCM) en France

Etude de cohorte à partir des données du SNIIRAM

Juillet 2017

Etude réalisée en collaboration par:

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

Fanny RAGUIDEAU, Mahmoud ZUREIK, Rosemary DRAY-SPIRA

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

Pierre-Olivier BLOTIERE, Alain WEILL, Joël COSTE

Remerciements

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

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

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

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

Déclaration de conflit d'intérêt :

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

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

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

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

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

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

Synthèse

CONTEXTE

L'acide valproïque, commercialisé en France depuis 1967, est un traitement majeur de l'épilepsie. Il a ensuite été proposé, sous forme de divalproate de sodium et de valpromide, comme traitement des troubles bipolaires. Les effets tératogènes de l'acide valproïque sont connus depuis le début des années 1980, notamment les anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida). Plus récemment, dans les années 2000, un risque augmenté de retards du développement et de troubles du spectre de l'autisme a été mis en évidence parmi les enfants exposés à l'acide valproïque *in utero*. Ces nouvelles connaissances sur le risque de troubles neurocomportementaux chez les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque ont conduit l'Agence européenne du médicament (EMA) à un processus de réévaluation du rapport bénéfice-risque. Des mesures de réduction des risques ont été édictées fin 2014 mais l'EMA a néanmoins confirmé la nécessité de maintenir ces médicaments à disposition pour les femmes enceintes ou en âge de procréer, mais uniquement en cas d'intolérance ou d'échec aux autres traitements disponibles. En France, les conditions de prescription et de délivrance de l'acide valproïque dans cette population ont été renforcées à partir de mai 2015, imposant une primo-prescription annuelle par un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre) et conditionnant la délivrance en pharmacie à la présentation d'un formulaire d'accord de soins cosigné par le médecin prescripteur et la patiente. Ce renforcement s'est accompagné d'une information auprès des prescripteurs et des patientes, de l'apposition d'un pictogramme et de la modification des mises en garde sur le conditionnement extérieur des spécialités à base d'acide valproïque et de la mise en place d'une carte patiente.

Dans ce contexte, un programme d'études pharmaco-épidémiologiques a été initié en 2015 conjointement par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) afin d'évaluer, à partir des données du système national interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), l'ampleur et les conséquences de l'exposition des femmes enceintes à des spécialités à base d'acide valproïque en France.

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

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

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

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

METHODES

Schéma d'étude

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

Informations disponibles

Afin d'étudier les risques chez l'enfant d'une exposition médicamenteuse *in utero*, il est nécessaire que les données de consommation de la mère pendant la grossesse soient chaînées aux informations concernant son enfant. Dans le PMSI, le chaînage des données d'une mère et de son enfant est partiellement disponible depuis 2011 pour les accouchements ayant eu lieu dans un établissement public et depuis 2012 pour l'ensemble des accouchements. Le taux de chaînage mère-enfant pour l'ensemble des accouchements a augmenté de 58% en 2011 à 94% en 2014.

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

Population d'étude

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

- Mère affiliée au régime général de l'Assurance Maladie (hors Section Locales Mutualistes), ayant un identifiant unique non fictif et au moins un remboursement pour une dépense de santé au cours de la deuxième année précédant le début de la grossesse
- Grossesse ayant donné lieu à une naissance unique
- Chaînage mère-enfant disponible
- Au moins un remboursement pour l'enfant entre le 7ème et le 12ème mois de vie (en l'absence de décès dans les 6 premiers mois)

Identification et datation des grossesses

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

Définition et mesure de l'exposition

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

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

Liste et identification des malformations congénitales majeures étudiées

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

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

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

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

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

Analyse statistique

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RESULTATS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comparativement aux enfants nés de grossesses non exposées :

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

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

Comparativement aux enfants nés de grossesses non exposées :

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

SYNTHESE DES RESULTATS

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

Acide valproïque

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

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

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

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

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

Autres médicaments de l'épilepsie et des troubles bipolaires

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

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

CONCLUSION

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

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

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