

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
et Obstétrique**

—  
**Tome XXXI - 2007  
publié le 12.12.2007**



*TRENTE ET UNIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2007*

# Antiépileptiques et grossesse

E. ELEFANT \*, F. ASSARI, M.-P. COURNOT, C. VAUZELLE-GARDIER,  
(Paris)

## INTRODUCTION

Environ 0,5 % des femmes enceintes sont épileptiques et elles sont dans une très grande majorité traitées par anticonvulsivants. Certaines de ces molécules sont également utilisées dans des pathologies psychiatriques (troubles bipolaires) et neurologiques (douleur, migraine...) qui touchent aussi la femme jeune. L'utilisation des antiépileptiques chez la femme en âge de procréer et *a fortiori* chez la femme enceinte, ne peut donc se faire sans évaluer au préalable le risque malformatif propre de la pathologie et celui des traitements. Cet article se propose donc, après un aperçu des données générales sur l'épilepsie et la grossesse, de faire le point sur l'effet tératogène des différents antiépileptiques, en insistant particulièrement sur l'acide valproïque qui apparaît à ce jour comme le plus tératogène de tous.

\* Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), Hôpital Armand Trousseau, 26 avenue du Docteur Arnold Netter, 75571 Paris Cedex 12

## I. ÉPILEPSIE ET GROSSESSE

### 1) Les malformations

L'existence d'un risque malformatif accru chez les enfants de mères épileptiques traitées (tous traitements confondus) est connue depuis la fin des années soixante [66]. La prévalence des malformations retrouvées dans cette population [46, 48] correspond à une multiplication par 2 à 3 de la fréquence de base des malformations (autour de 2 %). Ces chiffres sont basés sur des études prospectives comparatives comportant un effectif important de femmes épileptiques traitées. Une revue récente de la littérature [87] qui reprend toutes les études publiées en 2003 et 2004, regroupe les 3 110 grossesses de 8 études et retrouve un pourcentage de malformations majeures chez les enfants de mères épileptiques traitées de 5,9 % (tous traitements confondus). Cette augmentation est d'autant plus importante que l'épilepsie est ancienne, mal équilibrée, avec des crises convulsives généralisées au premier trimestre [58]. Une des principales causes du déséquilibre de l'épilepsie pendant la grossesse est la non compliance au traitement. Cependant le plus important facteur de risque de malformations est la polythérapie [52, 72].

Les malformations décrites sont surtout des cardiopathies, des fentes labio-narinaires ou palatines et des anomalies des organes génitaux (hypospadias) [56, 57]. À ces malformations majeures, s'ajoutent un retard de croissance intra-utérin, des anomalies mineures du crâne et de la face, des hypoplasies des phalanges distales ainsi qu'un retard psychomoteur (RPM). Ce tableau a été initialement décrit pour la phénytoïne, sous le nom de « Fetal Hydantoïne Syndrome » [39]. Par la suite, il a également été attribué à d'autres anticonvulsivants, avec plus ou moins de spécificités selon les molécules.

### 2) Le retard psychomoteur

Dans les années 1970, sont apparues les premières études sur le RPM des enfants de mères épileptiques traitées. Ces études sont très nombreuses [30] et retrouvent pour la plupart une augmentation de la fréquence des retards mentaux, parfois très importante.

Les études plus récentes sont beaucoup moins alarmantes [6, 44]. Plusieurs facteurs l'expliquent. Premièrement, ces études témoignent d'un changement des habitudes de prescription (diminution de la polythérapie et des posologies très élevées, relais de certaines molécules par d'autres peut-être moins tératogènes...). Ensuite, elles sont certainement le reflet de l'évolution de certains facteurs sociaux et environnementaux entourant la pathologie épileptique, qui concourent à diminuer le risque tératogène propre aux femmes épileptiques, qu'elles soient traitées ou non. Enfin, ces études récentes font appel à des protocoles méthodologiques plus rigoureux avec, en particulier, des critères d'inclusion plus stricts qui éliminent les biais de sélection responsables de fréquences très élevées de RPM. En particulier, la plupart de ces études tiennent compte du statut socioéconomique, du niveau d'étude voire du QI maternel (éventuellement paternel), ce qui est indispensable dans l'analyse de l'effet des antiépileptiques sur le développement intellectuel des enfants exposés *in utero*.

### **3) Pourquoi les femmes épileptiques traitées ont-elles un risque malformatif plus élevé ?**

Beaucoup d'hypothèses ont été formulées. L'épilepsie maternelle est longtemps apparue, en soi, comme un terrain favorisant l'apparition des anomalies congénitales, cependant les données récentes laissent penser que le rôle propre de cette maladie n'est pas au premier plan. En effet, nous disposons de plusieurs cohortes de femmes enceintes épileptiques traitées par lamotrigine (certainement le moins malformatif des antiépileptiques, cf. ci-dessous) chez qui la fréquence globale des malformations n'est pas augmentée par rapport à la population générale. Il en est de même dans les études récentes chez les femmes épileptiques non traitées [33] (soit que la grossesse se déroule avant le diagnostic de la maladie, soit que le traitement ait pu être interrompu pour la grossesse).

Au total, la majoration du risque tératogène chez les femmes épileptiques traitées est principalement attribuable au traitement (et non à l'épilepsie) et varie donc en fonction de la molécule utilisée. Comme nous le verrons ci-dessous, d'une part les études récentes ont permis d'individualiser un risque beaucoup plus élevé pour l'acide valproïque par rapport aux autres antiépileptiques, et d'autre part l'association de plusieurs anticonvulsivants apparaît presque constamment comme un facteur de risque aggravant.

#### 4) Interaction folates et antiépileptiques

L'hypothèse d'une déficience en acide folique liée aux facteurs génétiques de l'épilepsie et/ou induite par les traitements anticonvulsivants est, parmi les très nombreux mécanismes proposés, celui qui a été le plus exploré à ce jour.

Le statut en folates est modifié chez les épileptiques traités (hommes ou femmes) avec une baisse des folates sériques [34, 42] et globulaires [18, 19], inversement corrélés au nombre d'anticonvulsivants et à l'ancienneté de l'épilepsie. Ces modifications sont en partie dues à l'effet inducteur de certains antiépileptiques (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine). La supplémentation en acide folique est efficace pour corriger la déficience en folates des épileptiques traités et permet de retrouver des concentrations normales [13, 71]. Plusieurs études ont retrouvé des concentrations en folates plus basses chez les femmes épileptiques traitées ayant donné naissance à des enfants malformés que chez celles qui ont des enfants normaux [19, 51, 73, 83].

La supplémentation périconceptionnelle en acide folique (5 mg/j) est efficace pour prévenir la récurrence des anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) chez les femmes ayant déjà eu un enfant atteint. Cette mesure préventive est également proposée en prévention primaire dans la population générale, avec 0,4 mg/j d'acide folique, pour faire diminuer la fréquence des AFTN [70] et d'autres malformations comme les fentes faciales [5, 97].

En ce qui concerne la femme épileptique traitée, aucune étude n'a pu montrer l'efficacité de l'acide folique dans la prévention des malformations. L'étude d'Hernandez-Diaz [40, 41] ne retrouve pas d'effet de la supplémentation en multivitamines (acide folique : 0,4 mg/j) sur la fréquence des malformations cardiaques, urinaires et des fentes faciales chez les femmes traitées par antifolates dont la carbamazépine (Tégréto<sup>®</sup>). En marge de leur article [94], Wide *et al.* ne retrouvent pas d'effet de la supplémentation en acide folique (5 mg/j) sur la fréquence globale des malformations mais la puissance de l'étude est faible. Peut-être en raison de ce dernier élément, cette partie des résultats n'a pas été publiée\*. Dans le registre australien [90], l'incidence des malformations n'est pas différente chez les mères supplémentées en folates et chez celles qui ne le sont pas. La plus ancienne de ces études [10] retrouve un effet bénéfique de la supplémentation, mais fait appel à un protocole de recrutement très discutable, puisque

\* Wide K et al. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero. A population-based prospective nation wide register study. Communication personnelle.

l'inclusion concerne simultanément des observations prospectives et des cas rétrospectifs d'enfants malformés. Ces enfants malformés sont nettement plus âgés que les autres, ce qui rend la probabilité d'une supplémentation en acide folique plus faible puisque la généralisation de cette mesure préventive est assez récente. Dans une cohorte prospective non comparative d'enfants de mères épileptiques consultant dans un centre de référence de l'épilepsie à Manchester [63], il existe une corrélation négative entre la posologie d'acide folique préconceptionnelle et la sévérité des malformations. Cette corrélation n'est pas retrouvée pour la dysmorphie ni pour le RPM.

On peut donc conclure que la supplémentation en acide folique est loin d'avoir fait la preuve de son utilité chez les femmes épileptiques. Cependant, du fait de son efficacité dans d'autres populations et de sa probable innocuité, elle est tout de même généralement recommandée chez les patientes sous anticonvulsivants.

## II. LES ANTIÉPILEPTIQUES

Tous les anticonvulsivants passent le placenta et pour la plupart d'entre eux les concentrations maternelles et néonatales sont équivalentes, voire supérieures chez le nouveau-né.

### 1) L'acide valproïque est le plus tératogène des anticonvulsivants

L'acide valproïque, (Dépakine<sup>®</sup>, Micropakine<sup>®</sup>), est un anticonvulsivant efficace dans la plupart des épilepsies. C'est aussi un thymorégulateur utilisé dans les troubles bipolaires sous forme de divalproate de sodium (Dépakote<sup>®</sup>) et de valpromide (Dépamide<sup>®</sup>) qui se métabolisent tous les deux en acide valproïque. L'acide valproïque n'est pas inducteur enzymatique et n'interfère donc pas avec la contraception hormonale.

Plusieurs grandes cohortes récentes de femmes enceintes traitées par acide valproïque, le plus souvent en monothérapie, ont permis de préciser le risque malformatif de cet anticonvulsivant [4, 22, 31, 51, 52, 65, 68, 80, 91, 94, 98]. Il en ressort que l'acide valproïque est le plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs [26]. Il est responsable d'une multiplication de la fréquence des malformations

par 4 à 5 par rapport aux témoins. Ceci conduit, suivant les études, à une fréquence de malformations de 9 à 17 %. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des spina bifida (2 à 3 % contre 0,1 % dans la population générale), des dysmorphies faciales caractéristiques, des fentes faciales, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales, urogénitales et des malformations de membres.

L'association à d'autres anticonvulsivants ainsi que la présence dans la fratrie d'un précédent enfant malformé exposé *in utero* à l'acide valproïque sont des facteurs de risque importants dans l'apparition de ces malformations. Mais l'élément le plus important reste la posologie d'acide valproïque : des posologies supérieures à 1 000 mg/jour, voire 1 100 mg/j, sont associées à un risque très important de malformation. Certaines études [4, 52, 65, 90] retrouvent une fréquence de malformations allant jusqu'à 25 à 38 % pour des posologies supérieures à 1 000 mg/j, ce qui rejoint la fréquence de malformations induites dans l'espèce humaine par thalidomide et isotrétinoïne (Roaccutane®).

Quatre cohortes étudient le QI des enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque toute la grossesse [29, 35, 36, 93]. Trois de ces études mettent en évidence une diminution du QI verbal (significative dans 2 études). Ces résultats prennent en compte les principaux facteurs confondants (QI ou niveau d'instruction maternel, crises d'épilepsie pendant la grossesse...). Suivant les études, le QI verbal des enfants est diminué en moyenne de 8 à 13 points par rapport aux témoins (enfants de mères non épileptiques, de mères épileptiques non traitées ou de mères sous carbamazépine). Le QI global n'est pas significativement diminué. Ces enfants nécessitent un recours accru au soutien scolaire et à la rééducation orthophonique. De même que pour l'apparition des malformations morphologiques, la posologie d'acide valproïque semble un élément important de l'atteinte du QI verbal puisque les enfants qui ont un score bas ont tous été exposés *in utero* à plus de 800 mg/j. Des troubles du comportement ont également été retrouvés chez ces enfants avec un recours plus important à une prise en charge adaptée (thérapie spécifique) [1, 92].

On ne peut déterminer avec précision la période à risque pour l'ensemble de ce tableau malformatif. Les dates de mises en place de la plupart des organes sont clairement identifiées (par exemple, le premier et les deux premiers mois de grossesse respectivement pour le tube neural et le cœur) mais la période à risque de certaines malformations ne peut pas être datée (par exemple pour la craniosténose),

quant au développement fonctionnel du cerveau, il se fait probablement de façon plus ou moins continue pendant toute la vie fœtale.

Par ailleurs, quelques effets indésirables transitoires liés au passage d'acide valproïque dans l'organisme de nouveau-nés de mères traitées jusqu'à l'accouchement ont été décrits : thrombopénies [11], diminution du fibrinogène [8] et hypoglycémie [27]. L'acide valproïque n'est pas inducteur enzymatique, les anomalies de l'hémostase sont donc indépendantes de la vitamine K [50]. Ces anomalies peuvent également se voir chez la mère en cours de grossesse.

Le rôle de l'acide folique dans l'effet tératogène de l'acide valproïque a été très étudié mais aucune conclusion claire ne peut être tirée. L'acide valproïque n'est pas inducteur enzymatique et son effet sur les folates n'est certainement pas comparable à celui de la phénytoïne, du phénobarbital et de la carbamazépine qui sont inducteurs enzymatiques. Pour sa part, l'acide valproïque modifie peu, voire pas du tout, les concentrations plasmatiques ou globulaires de folates et d'homocystéine [3]. Nous avons vu précédemment que l'efficacité de la supplémentation en acide folique chez la femme enceinte épileptique est loin d'être démontrée. En ce qui concerne spécifiquement l'acide valproïque, très peu de données sont disponibles et elles ne vont pas dans le sens d'un effet protecteur. Dans le registre nord-américain [98] toutes les mères d'enfants malformés prenaient une supplémentation périconceptionnelle en acide folique et les 3 mères d'enfants présentant un spina bifida avaient pris la dose recommandée. Dans le registre australien [91], 5 mères exposées à l'acide valproïque ont eu un enfant présentant un spina bifida dont deux avaient pris de l'acide folique préconceptionnel. Par ailleurs, les cas isolés de spina bifida malgré une prise d'acide folique se multiplient [16, 25, 12].

L'existence d'un risque élevé de récurrence de malformations après exposition *in utero* à l'acide valproïque est un élément en faveur d'une susceptibilité génétique. Une douzaine de fratries exposées à l'acide valproïque avec plusieurs enfants malformés dans la fratrie (et souvent tous) ont été décrites dans la littérature [55, 59, 81, 25]. Ces dernières années une approche étiologique génétique s'est développée concernant plusieurs mutations du gène de la méthylène-tétrahydrofolate-réductase (MTHFR), enzyme nécessaire à la synthèse de l'ADN et au contrôle des gènes de la transcription [32]. Cette hypothèse est appuyée par les résultats d'une étude [21] sur une série de 57 enfants présentant un « fetal anticonvulsant syndrome ». La présence de MTHFR mutée, responsable de la diminution des concentrations tis-

sulaires en folates [53], est significativement augmentée chez les mères des enfants malformés par rapport aux témoins. 81 % des enfants ont été exposés *in utero* à l'acide valproïque, 19 % à la carbamazépine et 16 % à la phénytoïne. Par ailleurs, il est apparu depuis quelques années que l'acide valproïque possède une activité antitumorale (il est actuellement utilisé en thérapeutique dans certaines tumeurs solides et dans certaines formes de leucémies), probablement en rapport avec une inhibition de l'histone désacétylase (HDAC), enzyme qui a un rôle important dans l'expression génique [28]. Comme les autres inhibiteurs de l'HDAC, l'acide valproïque a des propriétés antiprolifératives, associées à une inhibition de l'angiogenèse et à une augmentation de la différenciation cellulaire et de l'apoptose [15, 84, 89, 82]. Des travaux récents permettent de penser que l'inhibition de l'HDAC pourrait être impliquée simultanément dans l'effet tératogène et antitumoral de l'acide valproïque [6, 28, 67].

## 2) La carbamazépine

La carbamazépine (Tégréto<sup>®</sup>) est un antiépileptique commercialisé dans les années 1970 dont les utilisations se sont ensuite élargies à la psychiatrie dans le traitement des troubles bipolaires et à d'autres pathologies neurologiques comme le traitement de la douleur. La carbamazépine est un inducteur enzymatique et risque donc de rendre la contraception hormonale inefficace.

La carbamazépine augmente le risque malformatif, mais dans une proportion bien moindre que l'acide valproïque. Une méta-analyse [62] de 2002 retrouve un doublement de la fréquence de base des malformations entraînant un syndrome malformatif dans environ 5 % des cas. Certaines grandes cohortes récentes [4, 51, 68, 91, 94] suggèrent un risque plus faible, entre 2 % et 4 %. Quatre de ces études comparent la fréquence des malformations sous carbamazépine et sous acide valproïque en monothérapie et retrouvent un risque significativement plus élevé pour l'acide valproïque : OR = 2,97 (1,65-5,35) dans le registre épilepsie et grossesse du Royaume Uni [68], OR = 2,59 (1,43-4,68) dans l'étude suédoise [94], OR = 4,24 (2,38-7,55) dans l'étude finlandaise [4] et OR = 4,59 (1,58-15,34) dans l'étude la plus récente [65].

Les malformations les plus souvent rencontrées avec la carbamazépine sont des anomalies de fermeture du tube neural (essentiellement des spina bifida) dans 1 % des cas (contre 0,1 % dans la population générale), des fentes faciales, des malformations car-

diaques, des hypospadias, des hypoplasies des dernières phalanges et des ongles, des microcéphalies, des retards de croissance à début anténatal.

Plusieurs équipes ont étudié le développement intellectuel des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine. Toutes les études qui évaluent des enfants d'âge scolaire à l'aide de tests psychologiques [1, 29, 35-37, 93, 95, 96] ne retrouvent pas de diminution du QI (ni global ni verbal) par rapport aux témoins (enfants de femmes épileptiques non traitées) contrairement à l'acide valproïque. Le recours accru au soutien scolaire, à la rééducation orthophonique ou à une thérapie spécifique n'est pas non plus augmenté [1, 92].

En théorie, l'effet inducteur enzymatique de la carbamazépine pourrait être responsable de troubles de la coagulation chez le nouveau-né (hémorragie néonatale précoce) par diminution des facteurs vitamine-K dépendants (comme cela a déjà été rapporté avec d'autres inducteurs enzymatiques, le phénobarbital par exemple).

### 3) La phénytoïne et le phénobarbital

La phénytoïne (Dihydan®) et le phénobarbital (Gardéнал®, Alepsal® ...) sont parmi les plus anciens antiépileptiques encore commercialisés en France.

Chez les enfants de femmes épileptiques traitées par phénytoïne ou par phénobarbital, le taux global de malformations est multiplié par 2 ou 3 par rapport à celui de la population générale [47, 80, 45]. Les principales malformations observées sont celles décrites initialement dans les premières études sur les femmes épileptiques traitées (anomalies cardiaques, fentes faciales et hypospadias). D'autres anomalies sont parfois décrites : dysmorphie faciale, microcéphalie, hypoplasie des dernières phalanges et des ongles, retard de croissance à début anténatal et RPM. La présence dans la fratrie d'un enfant malformé exposé *in utero* au même traitement est un facteur de risque de récurrence de malformations.

Quelques rares hémorragies néonatales précoces sont signalées chez des nouveau-nés de mères traitées par phénytoïne ou phénobarbital jusqu'à l'accouchement. Ces troubles sont dus à l'effet inducteur enzymatique de ces molécules qui diminue les facteurs vitamine K-dépendants du nouveau-né et justifient une administration de fortes doses de vitamine K au nouveau-né [50, 69]. Par ailleurs, chez des

nouveau-nés de mères traitées par phénobarbital jusqu'à l'accouchement on observe parfois des symptômes liés à l'imprégnation du nouveau-né par le phénobarbital (notamment une sédation, une hypotonie et une mauvaise succion) ou bien, survenant avec un délai de quelques jours et succédant ou non à des signes d'imprégnation, des symptômes liés à un sevrage (troubles du sommeil, hyperexcitabilité, trémulations...) [23, 54].

Les concentrations plasmatiques de phénobarbital [7, 99] et de phénytoïne [85] peuvent diminuer dans la deuxième partie de la grossesse. Une augmentation de la posologie peut être nécessaire en cas de réapparition des crises épileptiques en cours de grossesse. Dans ce cas, les posologies seront réajustées dans le post-partum pour éviter un surdosage.

#### 4) La lamotrigine

La lamotrigine (Lamictal®) est actuellement l'antiépileptique pour lequel on dispose des données les plus nombreuses et les plus rassurantes chez la femme enceinte.

La lamotrigine n'est pas tératogène chez l'animal.

Le laboratoire pharmaceutique commercialisant le Lamictal® tient un registre de grossesses exposées à la lamotrigine. La dernière mise à jour disponible sur le site internet de Glaxo [38] correspond au suivi prospectif de 1 224 grossesses exposées en monothérapie à la lamotrigine au 1er trimestre avec une fréquence de malformation de 2,6 % (IC 95 % : 1,7 %-3,8 %). Dans le dernier article publié concernant ce registre [17], les auteurs n'ont pas pu mettre en évidence d'effet significatif de la posologie de lamotrigine sur la fréquence des malformations. Le site internet du registre de Glaxo fournit également les dernières données non publiées du registre national suédois des naissances (pour la méthodologie, voir [94]) : 347 grossesses exposées à la lamotrigine au 1er trimestre sans augmentation des malformations par rapport à la population suédoise de référence (4,0 % vs 3,6 %).

Par ailleurs, dans la littérature on retrouve les grandes cohortes de femmes enceintes épileptiques que nous avons déjà vues pour les autres antiépileptiques (acide valproïque et carbamazépine). Le registre du Royaume-Uni « Epilepsie et grossesse » [68] contient 647 femmes enceintes traitées par lamotrigine en monothérapie au 1er trimestre chez qui la fréquence des malformations (3,2 % [IC 95 % : 2,1 %-4,9 %]) n'est pas différente de celle des femmes épileptiques non traitées (3,5 % [IC 95 % : 1,8 %-6,8 %]). Un abstract présente les

résultats du registre nord-américain des grossesses sous antiépileptiques [43] : 564 grossesses sans augmentation des malformations par rapport au groupe non exposé (2,7 % vs 1,62 %, OR = 1,7 [IC 95 % : 1,0 %-2,7 %]). Plusieurs autres études [79, 91, 65] rapportent chacune des effectifs d'une centaine de patientes exposées sans augmentation des malformations.

Au total, on dispose donc de plusieurs études totalisant plus de 3000 de femmes enceintes exposées à la lamotrigine au 1<sup>er</sup> trimestre, sans que ces études ne fassent apparaître de majoration de la fréquence globale des malformations.

Le registre nord-américain dans son abstract de 2006 [43] retrouvait une très forte augmentation du risque de fentes faciales (RR = 24 [IC 95 % : 10,0 %-57,4 %]). Comme il a été précisé dans la « Lettre aux Prescripteurs » envoyée par le laboratoire GlaxoSmithKline en juillet 2006 [2], cette augmentation du risque de fente labio-palatine n'a pas été retrouvée dans les autres registres contenant plusieurs milliers de grossesses exposées à la lamotrigine.

Plusieurs études de pharmacocinétique concernant chacune une dizaine de femmes enceintes ont retrouvé, malgré de grandes variations individuelles, une importante augmentation de la clearance de la lamotrigine aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres, entraînant une diminution des concentrations plasmatiques de 65 % par rapport aux dosages préconceptionnels [20, 74, 77, 78, 88]. Dans certains cas, la réapparition des crises a nécessité une augmentation de la posologie de lamotrigine. Les concentrations plasmatiques revenant aux valeurs préconceptionnelles très rapidement dans le post-partum, plusieurs cas de toxicité ont été rapportés lorsque les posologies avaient été augmentées en cours de grossesse et non réajustées après l'accouchement.

## 5) Le clobazam et le clonazépam

Il y a peu de données spécifiques pour le clobazam (Urbanyl<sup>®</sup>) et le clonazépam (Rivotril<sup>®</sup>) chez la femme enceinte mais la famille des benzodiazépines n'est pas associée à une augmentation de la fréquence globale des malformations.

Certaines benzodiazépines sont tératogènes chez l'animal (fentes faciales chez la souris) mais pas le clobazam ni le clonazépam. Une méta-analyse de 1998 [24] reprend les très nombreuses études qui se sont penchées sur le risque malformatif des benzodiazépines au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse : l'ensemble des études prospectives ne retrouve pas d'aug-

mentation de la fréquence globale des malformations (OR = 0,90 [IC 95 % : 0,61 %-1,35 %]), ni de la fréquence des fentes faciales par rapport aux témoins non exposés. Seules 3 études rétrospectives cas-témoins retrouvent un risque de fente augmenté mais ces résultats ne sont pas retenus en raison des biais de mémoire que l'on ne peut écarter dans ces études.

En cas de poursuite du traitement après le 1er trimestre, des effets fœtaux et/ou néonataux peuvent s'observer avec cette classe de médicaments. Une diminution des mouvements actifs fœtaux et/ou de la variabilité du rythme cardiaque fœtal a parfois été décrite lors de prises d'une benzodiazépine aux 2<sup>e</sup> et/ou 3<sup>e</sup> trimestres de grossesse, en particulier à fortes doses. Ces signes sont réversibles à l'arrêt ou à la diminution du traitement. Par ailleurs, les benzodiazépines utilisées jusqu'à l'accouchement, même à faibles doses, peuvent être responsables chez le nouveau-né de différents types d'évènements transitoires [9] :

- des signes d'imprégnation : hypotonie axiale et troubles de la succion entraînant une mauvaise prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer de 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine. Dans les situations exceptionnelles où des doses très élevées sont utilisées juste avant l'accouchement, une dépression respiratoire ou des apnées ainsi qu'une hypothermie peuvent également apparaître chez le nouveau-né.
- un syndrome de sevrage néonatal, possible lors de traitements chroniques poursuivis jusqu'à l'accouchement ou arrêtés brutalement quelques jours avant. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations néonatales, survenant à distance de l'accouchement. Son délai d'apparition dépend de la demi-vie d'élimination du médicament. Plus celle-ci est longue, plus le délai est important.

## **6) Les anticonvulsivants pour lesquels les données sont encore parcellaires : lévétiracétam, topiramate, gabapentine et oxcarbazépine**

Les données publiées chez les femmes exposées au lévétiracétam (Keppra®), au topiramate (Epilex®), à la gabapentine (Neurontin®)

et à l'oxcarbazépine (Trileptal®) en cours de grossesse sont peu nombreuses mais aucun effet malformatif spécifique n'est retenu à ce jour.

Le lévétiracétam et la gabapentine ne sont pas tératogènes chez l'animal contrairement au topiramate qui provoque principalement des anomalies squelettiques et cranio-faciales chez le rat et le lapin, et à l'oxcarbazépine qui est responsable chez le rat d'anomalies squelettiques, cranio-faciales et cardiaques à fortes doses.

En cours de grossesse, les concentrations de lévétiracétam [86, 76, 49] et d'oxcarbazépine ont tendance à diminuer [64, 14].

Il est à noter que les concentrations plasmatiques de gabapentine du nouveau-né sont près de deux fois plus élevées que celles de sa mère [75].

L'effet inducteur enzymatique de l'oxcarbazépine pourrait en théorie être responsable de troubles de la coagulation chez le nouveau-né (hémorragie néonatale précoce) par diminution des facteurs vitamine-K dépendants.

### III. EN PRATIQUE

#### 1) Quel que soit le traitement

La grande majorité des grossesses chez les femmes épileptiques traitées se déroule normalement, moyennant une prise en charge adaptée.

Afin d'informer les parents des risques éventuels, le cas échéant d'adapter le traitement et de prescrire de l'acide folique, il est souhaitable de prévoir une consultation préconceptionnelle lorsqu'une grossesse est envisagée par une femme épileptique.

L'objectif essentiel qui doit guider la prise en charge d'une femme enceinte épileptique est le maintien d'un traitement antiépileptique efficace tout au long de la grossesse.

La surveillance de la pathologie et du traitement doit être renforcée en cours de grossesse. Une des principales causes de réapparition des crises en cours de grossesse est la mauvaise observance du traitement en raison de la crainte du risque malformatif. Par ailleurs, les concentrations plasmatiques de certains anticonvulsivants (en particu-

lier la lamotrigine) peuvent diminuer dans la deuxième partie de la grossesse et une augmentation des posologies peut être nécessaire. Dans ce cas, les posologies seront réajustées dans le post-partum pour éviter un surdosage.

Comme nous l'avons vu, la supplémentation en acide folique n'a pas fait la preuve de son efficacité chez les femmes épileptiques traitées. Cependant, compte tenu de l'efficacité de cette supplémentation dans d'autres populations à risque et de son innocuité, elle est proposée chez toute femme épileptique au moins 1 mois avant le début de la grossesse et pendant les 2 mois qui suivent la conception, à la posologie de 5 mg/j [61]. Cette mesure est particulièrement recommandée pour les antiépileptiques inducteurs enzymatiques (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine et oxcarbazépine) mais elle ne dispense pas d'une surveillance échographique prénatale soigneuse pour dépister une éventuelle malformation.

## 2) Les antiépileptiques (en dehors de l'acide valproïque)

La lamotrigine, le clobazam et le clonazépam sont les molécules qui posent le moins de problèmes sur le plan malformatif. Elles peuvent être poursuivies pendant toute la grossesse. Malheureusement, ces trois antiépileptiques ne sont pas efficaces sur tous les types d'épilepsie (a fortiori les benzodiazépines en monothérapie).

En cas de grossesse, ou de désir de grossesse, chez une femme traitée par carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, gabapentine, topiramate, lévétiracétam ou oxcarbazépine, on préférera, si possible prendre le relais par lamotrigine (voire clobazam ou clonazépam quand cela est envisageable). Si ces options ne sont pas réalisables, le traitement habituel sera alors maintenu pour privilégier l'efficacité thérapeutique, en monothérapie ou en limitant le nombre d'anti-convulsivants dans la mesure du possible. La surveillance échographique prénatale sera orientée sur les malformations décrites chez les femmes épileptiques traitées ainsi que, le cas échéant, sur les anomalies induites chez l'animal par la (les) molécule(s) prescrite(s).

Pour toutes les grossesses qui se déroulent sous anticonvulsivants jusqu'à l'accouchement, l'équipe de la maternité et en particulier les pédiatres seront informés du traitement maternel afin d'adapter la surveillance prénatale et l'accueil du nouveau-né. Pour les antiépileptiques inducteurs enzymatiques (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et oxcarbazépine), la vitamine K sera administrée au nouveau-né à la posologie correspondant à un risque hémorragique néo-

natal majoré. L'administration à la mère en fin de grossesse est controversée.

### 3) L'acide valproïque

Compte tenu du risque malformatif important, tout doit être mis en œuvre pour éviter qu'une femme enceinte ne soit exposée à l'acide valproïque. Lors de l'instauration d'un traitement antiépileptique chez la femme en âge de procréer, on préférera si possible avoir recours à un autre traitement que l'acide valproïque même s'il n'y a pas de désir de grossesse à ce moment [60]. Cette précaution peut même être étendue à la prescription chez la petite fille puisque le traitement antiépileptique est susceptible d'être poursuivi à l'âge adulte. Si l'on prescrit tout de même de l'acide valproïque, on s'assurera qu'il n'y a pas de grossesse en cours. L'utilisation d'une contraception efficace est souhaitable (l'acide valproïque n'étant pas inducteur enzymatique il n'interagit pas avec la contraception hormonale).

Lorsqu'une femme traitée par acide valproïque envisage une grossesse, on préférera si possible arrêter le traitement avant la conception. Le relais pourra être pris par un anticonvulsivant pour lequel les données en cours de grossesse sont les plus rassurantes à ce jour (clonazépam ou clobazam, et surtout lamotrigine) ou à défaut par un autre anticonvulsivant puisque l'acide valproïque est celui pour lequel l'effet malformatif est le plus important. Dans certaines situations, il n'existe aucune alternative thérapeutique envisageable et l'interruption du traitement risque de compromettre l'équilibre maternel. La poursuite de l'acide valproïque se fera alors si possible avec des posologies inférieures à 1 000 mg/j. Enfin, la prescription d'acide folique ne dispense pas du dépistage anténatal échographique de spina bifida et des autres malformations (la face, le cœur, les reins, les organes génitaux externes, le squelette).

Même en cas de découverte d'une grossesse sous acide valproïque, le relais par un autre anticonvulsivant mérite d'être envisagé compte tenu de l'importance des risques liés à l'exposition à ce traitement tout au long de la grossesse (il faut près d'une semaine pour éliminer la molécule après l'arrêt du traitement). Lorsque la grossesse est découverte après le premier trimestre, le changement de traitement n'aura pas d'effet sur l'apparition de la plupart des malformations (qui seront déjà présentes le cas échéant). La prévention des craniosténoses et surtout des anomalies du développement intellectuel motive cette attitude. Lors de la prise d'acide valproïque en début de grossesse, la

surveillance prénatale sera orientée sur les malformations décrites. Si l'acide valproïque est poursuivi, on maintiendra les posologies les plus basses possibles.

Dans tous les cas où l'acide valproïque est maintenu jusqu'à l'accouchement, l'équipe de la maternité (en particulier les pédiatres) sera informée du traitement maternel afin d'envisager un bilan d'hémostase chez la mère avant l'accouchement (plaquettes, fibrinogène, TCA, temps de saignement) et chez le nouveau-né (fibrinogène, plaquettes et glycémie) (l'administration de vitamine K ne prévient pas les risques hémorragiques liés à l'acide valproïque).

## CONCLUSION

Il existe pour toute femme enceinte un risque malformatif de base, auquel s'ajoute pour les femmes épileptiques traitées un risque malformatif supplémentaire lié aux anticonvulsivants. Les données actuelles, contrairement à ce que l'on pensait, permettent de considérer que le risque lié à l'épilepsie est négligeable.

Il revient au corps médical d'accompagner les patientes dans leur projet de grossesse par une information précise et appropriée, ainsi que par le choix adéquat du traitement. Le bénéfice maternel est au premier plan de toutes les conduites à tenir et le risque (tératogène ou fœtotoxique) intervient en seconde ligne dans la prise en charge d'une femme enceinte épileptique. Le traitement pourra dans certains cas être modifié, au mieux avant la conception, en faveur des molécules qui ne soulèvent pas d'inquiétude en termes malformatifs. La surveillance maternelle, fœtale et néonatale sera adaptée au traitement. Grâce à ces mesures, la plupart des grossesses chez les femmes épileptiques se déroulent bien et aboutissent à la naissance d'un enfant normal.

L'acide valproïque pose à ce jour un problème particulier du fait de son risque tératogène très élevé (en moyenne 9 à 17 %, voire 30 % pour des posologies élevées) auquel s'ajoute un risque de diminution du QI verbal des enfants exposés *in utero*. La démarche chez une femme enceinte ou désirant une grossesse est donc différente pour cet antiépileptique. Les actions de tous les professionnels de santé concernés (gynécologues, neurologues, sages-femmes, généralistes...) doivent se conjuguer pour éviter la survenue d'une grossesse sous acide valproïque sans réévaluation de la situation avant la conception.

Actuellement, la question de l'effet tératogène de l'acide valproïque est encore trop souvent posée alors que la grossesse a déjà débuté, c'est-à-dire trop tard. Dans ce cas, non seulement la période à risque a déjà été exposée au moins en partie, mais dans l'hypothèse où un changement de traitement peut être proposé à la patiente, on court le risque de déséquilibrer l'épilepsie en cours de grossesse.

### Résumé

*Il existe pour toute femme enceinte un risque malformatif de base, auquel s'ajoute pour les femmes épileptiques traitées un risque malformatif supplémentaire lié aux anti-convulsivants. Les données actuelles permettent de considérer que le risque lié à l'épilepsie est négligeable. À ce jour, les molécules qui ne soulèvent pas d'inquiétude en termes malformatifs sont la lamotrigine, le clobazam et le clonazépam. Le phénobarbital et la phénytoïne multiplient la fréquence de base des malformations par 2 ou 3, la carbamazépine par 2. Les malformations décrites pour ces trois molécules sont essentiellement des cardiopathies, des fentes faciales et des hypospadias, auxquels s'ajoutent des spina bifida pour la carbamazépine. Ces trois antiépileptiques peuvent aussi entraîner différents effets néonataux en particulier hémorragiques. Pour les anticonvulsivants récents (gabapentine, lévétiracétam, topiramate et oxcarbazépine) les données cliniques en cours de grossesse sont encore peu nombreuses mais ne soulèvent pas d'inquiétude particulière à ce jour. Le cas de l'acide valproïque est différent : il s'agit de l'anticonvulsivant le plus tératogène. Il entraîne 9 à 17 % de malformations morphologiques (spina bifida, cœur, membres...) auxquelles s'ajoute un risque de diminution du QI verbal des enfants exposés in utero.*

*En cas de grossesse ou de désir de grossesse, il est parfois souhaitable de modifier le traitement antiépileptique, au mieux avant la conception. L'équilibre de la pathologie maternelle est au premier plan de la démarche thérapeutique et le risque (tératogène ou fœtotoxique) intervient en seconde ligne. Tout doit cependant être mis en œuvre pour qu'une grossesse ne soit pas exposée à l'acide valproïque. La surveillance maternelle, fœtale et néonatale sera adaptée en fonction des données disponibles pour chaque molécule. La supplémentation en acide folique n'a pas fait la preuve de son efficacité dans la prévention des malformations chez les femmes épileptiques traitées.*

## Bibliographie

1. Adab N et al. The longerterm outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurool Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1575-1583.
2. AFSSAPS, 2006. <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/lp060702.pdf>
3. Apeland T et al. Antiepileptic drugs as independent predictors of plasma total homocysteine levels. *Epilepsy Res* 2001; 47(1-2): 27-35.
4. Artama M et al. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005; 64: 1874-1878.
5. Badovinac RL, Werler MM, Williams PL et al. Folic acid-containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts: a meta-analysis. *Birth Defects Res* 2007; 79: 8-15.
6. Barrett C et al. Epilepsy and pregnancy: report of an epilepsy research foundation workshop. *Epilepsy Res* 2003; 52: 147-187.
7. Battino D et al. Changes in primidone/phenobarbitone ratio during pregnancy and the puerperium. *Clinical Pharmacokinetics* 1984; 9: 252-260.
8. Bavoux F et al. Neonatal fibrinogen depletion caused by sodium valproate. *Ann Pharmacother* 1994; 28(11): 1307.
9. Bavoux F, Lanfranchi C, Olive G et al. [Adverse effects on newborns from intra uterine exposure to benzodiazepines and other psychotropic agents (author's transl)]. *Thérapie* 1981; 36(3): 305-312.
10. Biale Y et al. Effect of folic acid supplementation on congenital malformations due to anticonvulsive drugs. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984; 18(4): 211-216.
11. Bruel H et al. Hyperamoniémie, hypoglycémie et thrombopénie chez un nouveau-né de mère traitée par valproate. *Arch Ped* 2001; 8(4): 446-447.
12. Candito M, Naimi M, Boisson C et al. Plasma vitamin values and antiepileptic therapy: case reports of pregnancy outcomes affected by a neural tube defect. *Birth Defects Res* 2007; 79: 62-64.
13. Carney MWP et al. Serum folate values in 423 psychiatric patients. *Br Med J* 1967; 4: 512-516.
14. Christensen J et al. Oxcarbazepine concentrations during pregnancy: a retrospective study in patients with epilepsy. *Neurology* 2006; 67: 1497-99.
15. Cinatl J et al. Antitumor activity of sodium valproate in cultures of human neuroblastoma cells. *Anti-Cancer Drugs* 1999; 7: 766-773.
16. Craig J et al. Failure of periconceptual folic acid to prevent a neural tube defect in the offspring of a mother taking sodium valproate. *Seizure* 1999; 8: 253-254.
17. Cunnington M et al. Effect of dose on the frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study. *Epilepsia* 2007; 48(6): 1207-10.
18. Dansky L et al. Maternal antiepileptic drug levels, folates, and outcome of pregnancy: a prospective study. *Neurology* 1984; 34(3) Suppl 1: 264.
19. Dansky LV et al. Anticonvulsants, folate levels, and pregnancy outcome: a prospective study. *Ann Neurol* 1987; 21(2): 176-182.
20. De Haan GJ, Edelbroek P, Segers J et al. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology* 2004; 63: 571-573.
21. Dean JCS et al. Fetal anticonvulsant syndrome and mutation in the maternal MTHFR gene. *Clin Genet* 1999; 56: 216-220.
22. Dean JCS et al. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet* 2002; 39: 251-259.
23. Desmond MM et al. Maternal barbiturate utilisation and neonatal withdrawal symptomatology. *Pediatrics* 1972; 80(2): 190-197.
24. Dolovich LR et al. Benzodiazepines use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998; 317: 839-843.
25. Duncan S et al. Repeated neural tube defects and valproate monotherapy suggest a pharmacogenetic abnormality. *Epilepsia* 2001; 42(6): 750-753.
26. Duncan S. Teratogenesis of sodium valproate. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 175-180.
27. Ebbesen F et al. Neonatal hypoglycaemia and withdrawal symptoms after exposure in utero to valproate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000; 83: F124-F129.
28. Eikel D et al. Teratogenic effects mediated by inhibition of histone deacetylases: evidence from quantitative structure activity relationship of

- 20 valproic acid derivatives. *Chem Res Toxicol* 2006; 19: 272-278.
29. Eriksson K 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.
30. Fisher JE et al. Developmental toxicity of antiepileptic drugs: relationship to postnatal dysfunction. *Pharmacol Res* 1992; 26(3): 207-221.
31. Fonager K et al. Birth outcomes in women exposed to anticonvulsant drugs. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 289-294.
32. Forges T, Monnier-Barbarino P, Alberto JM et al. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. *Hum Reprod Update* 2007; 13(3): 225-38.
33. Fried S, Kozar E, Nulman I et al. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf* 2004; 27(3): 197-202.
34. Fröscher W et al. Folate deficiency, anticonvulsant drugs, and psychiatric morbidity. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18(2): 165-182.
35. Gaily E et al. Intelligence of children of epileptic mothers. *J Pediatr* 1988; 113(4): 677-684.
36. Gaily E et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004; 62: 28-32.
37. Gaily E et al. Specific cognition dysfunction in children with epileptic mothers. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 403-414.
38. GlaxoSmithKline. The Lamotrigine Pregnancy Registry: interim Report 1 September 1992 through 31 March 2007. July 2007, <http://pregnancyregistry.gsk.com>.
39. Hanson JW et al. The fetal hydantoin syndrome. *J Pediatr* 1975; 87: 285-290.
40. Hernandez-Diaz S et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343(22): 1608-1614.
41. Hernandez-Diaz S et al. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001 May 15; 153(10): 961-968.
42. Hiilesmaa VK et al. Serum folate concentrations during pregnancy in women with epilepsy: relation to antiepileptic drug concentrations, number of seizures, and fetal outcome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287(6392): 577-579.
43. Holmes LB et al. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy.” *Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology* 2006; 78: 318.
44. Holmes LB et al. Intelligence and physical features of children of women with epilepsy. *Teratology* 2000; 61(3): 196-202.
45. Holmes LB et al. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. *Arch Neurol* 2004; 61: 673-8.
46. Holmes LB et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344: 1132-1138.
47. Janz D. Antiepileptic drugs and pregnancy: altered utilization patterns and teratogenesis. *Epilepsia* 1982; 23 Suppl 1: S53-63.
48. Jick SS et al. Anticonvulsants and congenital malformations. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 561-654.
49. Johannessen SI et al. Levetiracetam concentrations in serum and in breast milk at birth and during lactation. *Epilepsia* 2005; 46(5): 775-777.
50. Kaaja E, Kaaja R, Matila R et al. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology* 2002; 58(4): 549-553.
51. Kaaja, E et al. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003; 60(4): 575-579.
52. Kaneko S et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999; 33: 145-158.
53. Kirke PN et al. Impact of the MTHFR C677T polymorphism on risk of neural tube defects: a case-control study. *BMJ* 2004; 328: 1535-1536.
54. Koch S. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome. *Acta Paediatr* 1996; 84: 739-46.
55. Kozma C. Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. *Am J Med Genet* 2001; 98: 168-175.
56. Lindhout D et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: implications for the management of epilepsy in women of childbearing age. *Epilepsia* 1994; 35(Suppl 4): S19-S28.
57. Lindhout D et al. Teratogenicity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation (of carbamazepine). *Epilepsia* 1984; 25: 77-83.
58. Lindhout D, Meinardi H, Meijer JW et al.

- Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. *Neurology* 1992; 42(4 Suppl 5): 94-110.
59. Malm H et al. Valproate embryopathy in three sets of siblings: further proof of hereditary susceptibility. *Neurology* 2002; 59: 630-633.
60. Marson AG et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007 Mar 24; 369(9566): 1016-26.
61. Masnou P, Jami-Ceccomori P. Grossesse et épilepsie. *Rev Neurol* 2001; 157(2): 153-161.
62. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G et al. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol* 2002; 16: 9-17.
63. Mawer G et al. Outcome pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate. *Seizure* 2002; 11: 512-518.
64. Mazzucchelli I et al. Changes in the disposition of oxcarbazepine and its metabolites during pregnancy and the puerperium. *Epilepsia* 2006; 47(3): 504-509.
65. Meador KJ et al. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology* 2006 Aug 8; 67(3): 407-412.
66. Meadow SR. Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Lancet* 1968; 2(7581): 1296.
67. Menegola E, Di Renzo F, Broccia ML et al. Inhibition of histone deacetylase activity on specific embryonic tissues as a new mechanism for teratogenicity. *Birth Defects Res* 2005; 74: 392-398.
68. Morrow J et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(2): 193-198.
69. Moslet U, Hansen ES. A review of vitamin K, epilepsy and pregnancy. *Acta Neurol Scand* 1992; 85(1): 39-43.
70. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-137.
71. Munoz-Garcia D et al. Folic acid and vitamin B12 in long-term anticonvulsant therapy. *Mt Sinai J Med* 1983 Nov-Dec; 50(6): 517-521.
72. Nakane Y et al. Multi institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of anticonvulsants: a report of a collaborative study group in Japan. *Epilepsia* 1980; 21: 663-680.
73. Ogawa Y et al. Serum folic acid levels in epileptic mothers and their relationship to congenital malformations. *Epilepsy Res* 1991 Jan-Feb; 8(1): 75-78.
74. Ohman I et al. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate and during lactation. *Epilepsia* 2000; 41: 709-713.
75. 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; 46(10): 1621-1624.
76. Pennell PB et al. The impact of pregnancy and the childbirth on the elimination of levetiracetam. *Epilepsia* 2005; 46 (suppl 8): 89.
77. Pennell PB, Newport DJ, Stowe ZN et al. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology* 2004; 62: 292-295.
78. Petrenaite V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Individual changes in lamotrigine plasma concentrations during pregnancy. *Epilepsy Res* 2005; 65(3): 185-188.
79. Sabers A et al. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scand* 2004; 109(1): 9-13.
80. Samrén EB et al. Antiepileptic drugs regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol* 1999; 46: 739-746.
81. Schorry EK et al. Valproate embryopathy: clinical and cognitive profile in 5 siblings. *Am J Med Genet* 2005; 133A: 202-206.
82. Singh G et al. Cancer risk in people with epilepsy: the role of antiepileptic drugs. *Brain* 2005; 128: 7-17.
83. Smithells R et al. Can vitamins prevent tube neural defects? *Can Med Assoc J* 1984; 131: 273-276.
84. Stockhausen MT et al. Effects of the histone deacetylase inhibitor valproic acid on Notch signalling in human neuroblastoma cells. *BJ Cancer* 2005; 92: 751-759.
85. Tomson T et al. Disposition of carbamazepine and phenytoin in pregnancy. *Epilepsia* 1994; 35(1): 131-135.
86. Tomson T et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia* 2007; 48(6): 1111-16.
87. Tomson T, Battino D. Teratogenicity of an-

antiepileptic drugs: state of the art. *Current Opinion in Neurology* 2005; 18: 135-140.

88. Tran TA, Leppik IE, Blesi K et al. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002; 59: 251-255.

89. Trus MR et al. The histone deacetylase inhibitor Valproic acid alters sensitivity towards all trans retinoic acid in acute myeloblastic leukemia cells. *Leukemia* 2005; 19: 1161-1168.

90. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J et al. Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol* 2006 Jun; 13(6): 645-54.

91. Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A et al. Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. *J Clin Neurosci* 2004; 11(8): 854-858.

92. Viinikainen K, Eriksson K, Monkkonen A et al. The effects of valproate exposure in utero on behavior and the need for educational support in school-aged children. *Epilepsy Behav* 2006; 9(4): 636-640.

93. Vinten J, Adab N, Kini U et al. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant

medication in utero. *Neurology* 2005; 64: 949-954.

94. Wide K et al. 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* 2004; 93: 174-176.

95. Wide K et al. Psychomotor development and minor anomalies in children exposed to antiepileptic drugs in utero. A population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 87-92.

96. Wide K et al. Psychomotor development in preschool children exposed to antiepileptic drugs in utero. *Acta Paediatr* 2002; 91: 409-14.

97. Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K et al. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *BMJ* 2007; 334: 464:1-6.

98. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T et al. Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005 Mar 22; 64(6): 961-965.

99. Yerby MS et al. Antiepileptic drug disposition during pregnancy. *Neurology* 1992; 42(suppl 5): 12-16.