



**HAL**  
open science

# Utilisation des bases de données de l'Assurance Maladie pour l'étude de l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse et des risques associés à l'exposition in utero chez l'enfant

Pierre-Olivier Blotière

## ► To cite this version:

Pierre-Olivier Blotière. Utilisation des bases de données de l'Assurance Maladie pour l'étude de l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse et des risques associés à l'exposition in utero chez l'enfant. Santé publique et épidémiologie. Université de Lorraine, 2019. Français. NNT : 2019LORR0053 . tel-02348024

**HAL Id: tel-02348024**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-02348024>**

Submitted on 11 Jan 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**

BioSE



**Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)**

**Thèse**

**Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de**

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Mention : « Science de la Vie et de la Santé »**

**Par Pierre-Olivier BLOTIERE**

**Utilisation des bases de données de l'Assurance Maladie pour l'étude de  
l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse et des risques associés à  
l'exposition *in utero* chez l'enfant**

**Le 25 juin 2019**

**Membres du jury :**

**Rapporteurs :**

**Mme Christine DAMASE-MICHEL  
Mme Pascale TUBERT-BITTER**

**MCU-PH, Université Paul Sabatier Toulouse III, Toulouse  
Directrice de recherche, Université Versailles Saint Quentin, Villejuif**

**Examineurs :**

**M. Antoine PARIENTE  
M. Cédric BAUMANN  
M. François ALLA  
M. Joël COSTE**

**PU-PH, Université de Bordeaux, Bordeaux  
MCU-PH, Université de Lorraine, Nancy  
PU-PH, Université de Bordeaux, Bordeaux, directeur de thèse  
PU-PH, Université Paris Descartes, Paris, co-directeur de thèse**

**Membre invité :**

**M. Pierre GILLET**

**PU-PH, Université de Lorraine, Nancy**

---

**EA 4360 APEMAC « Adaptation, mesure et évaluation en santé. Approches interdisciplinaires », Université de Lorraine - École de Santé Publique - Faculté de Médecine - 9 avenue de la Forêt de Haye - BP 20199 - 54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex**



# REMERCIEMENTS

## **Aux membres du jury,**

*Madame le Docteur Christine DAMASE-MICHEL,*

*Madame le Docteur Pascale TUBERT-BITTER,*

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail en acceptant d'être rapporteuses de cette thèse.

*Monsieur le Professeur Antoine PARIENTE,*

*Monsieur le Docteur Cédric BAUMANN,*

*Monsieur le Professeur Pierre GILLET,*

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membres de mon jury de thèse et de me faire l'honneur de juger ce travail.

## **A mon directeur de thèse,**

*Monsieur le Professeur François ALLA,*

Je te remercie d'avoir rendu cette thèse possible en ayant accepté de la diriger. Merci également pour ta confiance, ta disponibilité et ton soutien tout au long de cette thèse, en particulier dans les moments de doute. Merci aussi pour la bienveillance dont tu as fait preuve dans tous nos échanges.

## **A mon co-directeur de thèse,**

*Monsieur le Professeur Joël Coste,*

Je vous remercie d'avoir accepté de co-diriger cette thèse.

## **Au directeur de la stratégie, des études et des statistiques de la Caisse nationale de l'assurance maladie,**

*Monsieur Claude Gissot,*

Je te remercie d'avoir accepté que je réalise cette thèse dans le cadre du programme de travail du département des études en santé publique.

## **Au responsable du département des études en santé publique,**

*Monsieur le Docteur Alain Weill,*

Je te remercie de m'avoir également permis de réaliser cette thèse dans le cadre de mon activité dans le département des études en santé publique. Merci aussi pour ta participation à tous les travaux de cette thèse.

## **A toutes les personnes qui ont collaboré au programme d'études conjoint Cnam / ANSM visant à estimer l'impact sanitaire en France de l'exposition *in utero* à l'acide valproïque,**

*Les experts du pôle épidémiologie des produits de santé de l'ANSM,*

*Les experts ayant participé aux différents groupes de travail,*

Par votre participation à l'élaboration et à la réalisation de ce programme d'études pharmaco-épidémiologiques, je vous remercie pour votre collaboration aux travaux inclus dans cette thèse.

## **A mes collègues,**

*Madame le Docteur Cécile Billionnet,*

*Madame le Docteur Anke Neumann,*

*Madame Myriam Mezzarobba,*

*Madame le Docteur Aurélie Bannay,*

*Madame Marie Dalichampt,*

Je vous remercie pour votre présence et vos réponses à toutes mes questions au cours de ces trois dernières années.

*Monsieur le Docteur Géric Maura,*

Je te remercie pour ton aide et ton soutien tout au long de ces travaux. Merci aussi pour ta relecture du manuscrit et l'intérêt de tes commentaires.



## RESUME

Utilisation des bases de données de l'Assurance Maladie pour l'étude de l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse et des risques associés à l'exposition *in utero* chez l'enfant

Dans le cadre du programme commun d'études pharmaco-épidémiologiques de la caisse nationale de l'assurance maladie (Cnam) et de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), visant à évaluer l'impact sanitaire en France de l'exposition *in utero* à l'acide valproïque à partir des bases de données médico-administratives (BDMA) françaises, l'objectif de cette thèse était d'étudier l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse et les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux associés chez l'enfant. Le premier volet de cette thèse a consisté à formaliser et publier un algorithme d'identification des grossesses spécifiquement adapté aux BDMA françaises. Cet algorithme a permis d'identifier tous les types d'issues de grossesse, même si certains n'étaient pas identifiables de manière exhaustive. Les épisodes de grossesse ont pu être datés plutôt précisément grâce notamment au recueil exhaustif dans le PMSI du terme de la grossesse depuis mars 2010 ou mars 2012 selon les issues de grossesse. L'application de cet algorithme à la description de l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse a permis d'estimer à 6,7% la prévalence de l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse et de montrer une baisse de l'utilisation des antiépileptiques de première génération, en particulier de l'acide valproïque, au bénéfice des antiépileptiques de deuxième génération entre 2007 et 2014. Dans le deuxième volet de cette thèse, l'exposition *in utero* à l'acide valproïque a été retrouvée associée à une augmentation du risque d'un grand nombre des malformations congénitales majeures (MCM) étudiées, avec une relation dose-effet pour les MCM les plus fréquentes. L'exposition *in utero* au topiramate a été retrouvée associée à une augmentation du risque de fentes oro-faciales. Des signaux relatifs à la prégabaline, au clonazépam et au phénobarbital ont aussi été identifiés, mais ils doivent être interprétés avec prudence. L'exposition *in utero* aux autres antiépileptiques comme la lamotrigine ou le lévétiracétam n'était associée à l'augmentation du risque d'aucune des MCM étudiées. Dans le troisième volet de cette thèse, l'exposition *in utero* à l'acide valproïque a été retrouvée associée à une augmentation du risque de troubles neuro-développementaux précoces *versus* lamotrigine. En particulier, les risques de troubles envahissants du développement, de retard mental et de troubles de la communication, approchés à l'aide du recours aux séances d'orthophonie, étaient augmentés chez les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque. Une relation dose-effet était observée pour chacun de ces événements. En revanche, l'exposition *in utero* aux autres antiépileptiques n'était associée à une augmentation du risque d'aucun des troubles neuro-développementaux étudiés. La réalisation d'études pharmaco-épidémiologiques à partir des BDMA françaises a permis aux autorités sanitaires de fournir rapidement des données sur l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse en France. La réalisation de ces études a aussi permis de participer à l'enrichissement de la littérature observationnelle internationale sur les conséquences de l'exposition *in utero* aux antiépileptiques pour l'enfant à naître.



## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ALD :</b>	Affection de Longue Durée
<b>AMM :</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM :</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>ATC :</b>	Anatomical Therapeutic Chemical classification system (classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique)
<b>BDMA :</b>	Base de Données Médico-Administratives
<b>CATTP :</b>	Centre d'Accueil Thérapeutique à Temps Partiel
<b>CCAM :</b>	Classification Commune des Actes Médicaux
<b>Cepi-DC :</b>	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
<b>CIM-10 :</b>	Classification Internationale des Maladies 10 <sup>ème</sup> révision
<b>CIP :</b>	Code Identifiant de Présentation
<b>CMP :</b>	Centre Médico-Psychologique
<b>Cnam :</b>	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie
<b>Cnil :</b>	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
<b>CPDPN :</b>	Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal
<b>CPRD :</b>	Clinical Practice Research Datalink
<b>CTPV :</b>	Comité Technique de Pharmacovigilance
<b>DCIR :</b>	Datamart de Consommation Interrégime
<b>DESP :</b>	Département des Etudes en Santé Publique
<b>DP :</b>	Diagnostic Principal
<b>Efemeris :</b>	Evaluation chez la femme enceinte des médicaments et de leurs risques
<b>EGB :</b>	Echantillon Généraliste de Bénéficiaires
<b>EMA :</b>	European Medicines Agency
<b>EURAP :</b>	International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy
<b>EUROCAT :</b>	European Surveillance of Congenital Anomalies
<b>GHS :</b>	Groupes Homogènes de Séjour
<b>HMO :</b>	Health Maintenance Organization
<b>HR :</b>	Hazard Ratio
<b>IC 95% :</b>	Intervalle de Confiance à 95%
<b>Igas :</b>	Inspection Générale des Affaires Sociales
<b>IMG :</b>	Interruption Médicale de Grossesse
<b>IVG :</b>	Interruptions Volontaires de Grossesse
<b>MCM :</b>	Malformation Congénitale Majeure
<b>MCO :</b>	Médecine, Chirurgie, Obstétrique et odontologie
<b>NEAD :</b>	Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs
<b>NGAP :</b>	Nomenclature Générale des Actes Professionnels
<b>NIR :</b>	Numéro d'Inscription au Répertoire
<b>OR :</b>	Odds Ratio
<b>PMSI :</b>	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
<b>QI :</b>	Quotient Intellectuel
<b>RAA :</b>	Résumé d'Activité Ambulatoire
<b>RIM-P :</b>	Recueil d'Informations Médicalisé en Psychiatrie
<b>RPS :</b>	Résumé Par Séquence
<b>RSS :</b>	Résumé de Sortie Standardisé
<b>RUM :</b>	Résumé d'Unité Médicale
<b>SA :</b>	Semaines d'Aménorrhée
<b>SNDS :</b>	Système National des Données de Santé
<b>SNIRAM :</b>	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

**TIS :** Teratology Information Services  
**UCD :** Unité Commune de Dispensation  
**VIH :** Virus de l'Immunodéficience Humaine  
**VPP :** Valeur Prédictive Positive

# TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION.....	1
1.1. Les traitements médicamenteux antiépileptiques.....	2
1.1.1. Classification.....	2
1.1.2. Indications des antiépileptiques.....	3
1.1.2.1. Epilepsie.....	3
1.1.2.2. Autres indications.....	5
1.1.3. Rappel des principales caractéristiques pharmacologiques des antiépileptiques.....	6
1.2. Grossesse : rappels physiologiques, exposition médicamenteuse et prise en charge au cours de l'épilepsie.....	9
1.2.1. Principaux changements physiologiques au cours de la grossesse.....	9
1.2.2. Exposition médicamenteuse au cours de la grossesse.....	10
1.2.3. Prise en charge de la femme enceinte épileptique.....	12
1.3. Risques associés à l'exposition <i>in utero</i> aux antiépileptiques chez l'enfant.....	14
1.3.1. Définitions.....	14
1.3.1.1. Malformations congénitales majeures.....	14
1.3.1.2. Troubles neuro-développementaux.....	15
1.3.2. Données de la littérature.....	15
1.3.2.1. Malformations congénitales majeures.....	15
1.3.2.2. Troubles neuro-développementaux.....	17
1.3.2.3. Autres risques associés à l'exposition aux antiépileptiques pendant la grossesse.....	18
1.3.3. Impact de l'indication sur le risque malformatif et le risque de troubles du développement.....	19
1.4. Bases de données de santé pour les études pharmaco-épidémiologiques liées à la grossesse....	20
1.4.1. Les « registres » de grossesses exposées et autres cohortes <i>ad hoc</i> .....	21
1.4.2. Les données des centres d'informations sur le médicament et la grossesse.....	21
1.4.3. Les registres de malformations congénitales.....	21
1.4.4. Les dossiers médicaux électroniques.....	22
1.4.5. Les bases de données de santé informatisées issues des remboursements.....	22
1.4.5.1. Forces et faiblesses des bases de données de santé informatisées pour les études pharmaco-épidémiologiques liées à la grossesse.....	23
1.4.5.2. Le chaînage à d'autres sources de données.....	25
1.5. Les bases de données médico-administratives françaises.....	27
1.5.1. Données de consommation interrégimes (DCIR).....	28
1.5.2. Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).....	30

1.5.2.1. Champ d'activité de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie .....	30
1.5.2.2. Champ d'activité de psychiatrie .....	31
1.6. Objectifs des travaux de thèse .....	32
2. Algorithme d'identification des grossesses et étude de l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse en France entre 2007 et 2014 .....	35
2.1. Problématique.....	35
2.2. Résumé .....	36
2.3. Article.....	38
2.4. Discussion .....	63
3. Risque de malformations congénitales majeures spécifiques associé à l'exposition <i>in utero</i> aux antiépileptiques.....	67
3.1. Problématique.....	67
3.2. Résumé .....	68
3.3. Article.....	70
3.4. Discussion .....	99
4. Risque de troubles neuro-développementaux précoces associé à l'exposition <i>in utero</i> aux antiépileptiques.....	103
4.1. Problématique.....	103
4.2. Résumé .....	104
4.3. Article.....	106
4.4. Discussion .....	139
5. Discussion générale.....	143
REFERENCES.....	151
ANNEXE .....	175

## **INDEX DES TABLEAUX**

Tableau 1. Liste des antiépileptiques disponibles en France en 2019.

Tableau 2. Principales caractéristiques pharmacologiques des antiépileptiques majeurs les plus utilisés en France chez la femme enceinte.

## **INDEX DES FIGURES**

Figure 1. Etapes du développement embryonnaire et fœtal par type d'organes selon le nombre de semaines d'aménorrhée.



# 1. INTRODUCTION

Suite à la publication de nouvelles études suggérant une augmentation du risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque<sup>1-5</sup>, l'agence européenne du médicament (EMA) a lancé en octobre 2013 un processus de réévaluation du rapport bénéfice-risque de l'acide valproïque chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer. Cette réévaluation a abouti le 21 novembre 2014 à la publication des recommandations suivantes par le groupe européen de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée (CMDh)<sup>6</sup> : (1) l'acide valproïque est déconseillé pour le traitement de l'épilepsie et du trouble bipolaire chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements ; (2) dans ce dernier cas, des informations sur l'utilisation d'une contraception efficace doivent être apportées aux patientes ; (3) l'acide valproïque ne doit pas être prescrit pour le traitement de la migraine chez les femmes enceintes et les femmes n'utilisant pas de moyen de contraception efficace ; (4) les médecins doivent s'assurer que leurs patientes sont correctement informées des risques liés à l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse.

En France, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a communiqué le 26 mai 2015 de nouvelles règles de prescription et de délivrance des spécialités à base d'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes pour qui ces spécialités sont indispensables. Ces nouvelles règles imposaient notamment une primo-prescription annuelle par un médecin spécialiste en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie, selon l'indication et conditionnaient la délivrance du médicament à la présentation d'un formulaire d'accord de soins cosigné par le médecin prescripteur et la patiente<sup>7</sup>.

En juin 2015, l'association d'aide aux parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anti-convulsivant (Apesac), qui a soutenu des actions en justice au nom de parents, a pris l'initiative d'écrire à la caisse nationale de l'assurance maladie (Cnam) pour lui demander « d'apprécier non seulement le nombre d'enfants exposés *in utero* au valproate de sodium mais surtout le nombre d'enfants (décédés et vivants) atteints de malformations physiques et de troubles neuro-développementaux en lien avec cette exposition. » par le biais d'études menées sur les données de remboursement de l'Assurance Maladie<sup>8</sup>. Une demande analogue a été adressée par le député Gérard Bapt, également en juin 2015, à la CNAM et à l'ANSM, afin de déterminer si « les bases de données SNIIRAM-PMSI, et éventuellement, celles dont pourraient disposer d'autres organismes publics, permettraient d'évaluer l'impact sanitaire de ce produit prescrit en période de grossesse »<sup>8,9</sup>.

Dans ce contexte, la ministre des affaires sociales, de la santé et des droits de la femme Marisol Touraine a confié en juin 2015 à l'inspection générale des affaires sociales (Igas) une mission d'enquête visant à « reconstituer la succession des événements et des choix concernant ces spécialités afin d'analyser les mécanismes de prise de décision ». Le rapport de l'Igas sera rendu public le 23 février 2016<sup>10</sup>.

La Cnam et l'ANSM ont quant à elles défini un programme d'études pharmaco-épidémiologiques à partir des données de l'Assurance Maladie afin d'estimer l'impact sanitaire en France de l'exposition *in utero* à l'acide valproïque. Ce programme d'études visait notamment à mesurer l'exposition à l'acide valproïque parmi les femmes enceintes et les

femmes en âge de procréer et à évaluer chez l'enfant les risques de malformations congénitales majeures (MCM) et de troubles neuro-développementaux associés à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque. Il s'intéressait également à tous les autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires.

Ce programme de travail commun Cnam/ANSM a donc conduit à réaliser des études liées à la grossesse à partir des bases de données médico-administratives (BDMA) françaises. Les études liées à la grossesse sur ces bases de données étaient encore peu nombreuses, d'autant plus en ce qui concerne les études pharmaco-épidémiologiques. C'est donc dans ce contexte que s'inscrivent les travaux de cette thèse, dont l'objectif a été d'étudier l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse et les risques associés à l'exposition *in utero* à ces médicaments chez l'enfant, en menant des études pharmaco-épidémiologiques à partir des BDMA françaises. Pour cela, un travail préalable a dû être conduit afin d'évaluer la disponibilité et la qualité des informations permettant l'identification des grossesses dans les bases, depuis leur datation jusqu'à leurs issues, informations indispensables à la conduite de telles études pharmaco-épidémiologiques.

Après un rappel sur les traitements médicamenteux antiépileptiques, les particularités de la grossesse, les connaissances actuelles sur la sécurité d'emploi de ces molécules au cours de la grossesse et les types de données disponibles pour réaliser des études pharmaco-épidémiologiques liées à la grossesse, ce manuscrit présente les trois travaux menés pour répondre aux objectifs de thèse : 1) construction d'un algorithme d'identification des grossesses et étude de l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse, 2) évaluation de la sécurité de l'exposition *in utero* aux antiépileptiques chez l'enfant en ce qui concerne le risque de MCM et 3) le risque de troubles neuro-développementaux.

## **1.1. Les traitements médicamenteux antiépileptiques**

### **1.1.1. Classification**

La classe pharmacologique des antiépileptiques (classification anatomique, thérapeutique et chimique, ATC N03A principalement) correspond à un grand nombre de molécules, très différentes entre elles en termes de mécanisme d'action, propriétés pharmacocinétiques ou encore s'agissant du nombre et de la nature de leurs interactions pharmacologiques qui peuvent de plus être modifiées lorsque les antiépileptiques sont utilisés en association entre eux<sup>11,12</sup>. Si plusieurs classifications peuvent être proposées on optera ici pour une présentation chronologique des molécules de cette classe. On distingue en effet les antiépileptiques de première génération, ou « anciens » antiépileptiques, de ceux mis sur le marché au cours ou après les années 90, dits de deuxième génération ou « nouveaux » antiépileptiques. Les premiers peuvent être distingués en fonction de leur structure chimique : barbituriques, benzodiazépines et non-barbituriques. Ces antiépileptiques de première génération sont souvent présentés comme ayant une pharmacocinétique non linéaire, variable selon l'âge, une forte liaison aux protéines plasmatiques ou de nombreuses interactions pharmacocinétiques. Les antiépileptiques dits de deuxième génération sont quant à eux souvent indiqués en association et plus faciles à manier en clinique car moins fréquemment associés à des interactions pharmacologiques.

L'ensemble des antiépileptiques disponibles en France sur prescription est listé dans le tableau 1, hors molécules exclusivement utilisées par voie parentérale et/ou pour urgence neurologique telles que le diazépam ou la fosphénytoïne.

**Tableau 1. Liste des antiépileptiques disponibles en France en 2019**

	Code ATC	Spécialités (princeps)	Date de remboursement*
<u>Première génération</u>			
Carbamazépine	N03AF01	TEGRETOL®	1964
Clonazépam	N03AE01	RIVOTRIL®	1973
Ethosuximide	N03AD01	ZARONTIN®	1962
Phénobarbital	N03AA02	GARDENAL®	1962
Phénytoïne	N03AB02	DI-HYDAN®	1962
Primidone	N03AA03	MYSOLINE®	1962
Acide valproïque	N03AG01	DEPAKINE®, MICROPAKINE®	1967
Clobazam	N05BA09	URBANYL®	1974
<u>Deuxième génération</u>			
Eslicarbazépine	N03AF04	ZEBINIX®	2012
Gabapentine	N03AX12	NEURONTIN®	1995
Lacosamide	N03AX18	VIMPAT®	2009
Lamotrigine	N03AX09	LAMICTAL®	1996
Lévétiracétam	N03AX14	KEPPRA®	2003
Oxcarbazépine	N03AF02	TRILEPTAL®	2001
Pérampanel	N03AX22	FYCOMPA®	2014
Prégabaline	N03AX16	LYRICA®	2006
Rufinamide	N03AF03	INOVELON®	2010
Stiripentol	N03AX17	DIACOMIT®	2007
Tiagabine	N03AG06	GABITRIL®	1997
Topiramate	N03AX11	EPITOMAX®	1998
Vigabatrin	N03AG04	SABRIL®	1995
Zonisamide	N03AX15	ZONEGRAN®	2007
Felbamate	N03AX10	TALOXIA®	1996

La rétigabine (TROBALT®) n'est plus commercialisée depuis juin 2017.

\* Données caisse nationale de l'Assurance Maladie (Cnam)

## 1.1.2. Indications des antiépileptiques

### 1.1.2.1. Epilepsie

Pour la majorité des molécules antiépileptiques listées dans le tableau 1, l'épilepsie est l'indication historique et est encore aujourd'hui la principale ou unique indication de leurs autorisations de mises sur le marché (AMM). Il apparaît donc important de mentionner ici quelques définitions et données épidémiologiques de cette pathologie.

La recommandation de bonne pratique élaborée par la Société Française de Neurologie définit l'épilepsie comme une pathologie cérébrale caractérisée par une prédisposition durable

à générer des crises et par ses conséquences cognitives, comportementales, psychologiques et sociales ; cette définition requiert donc la survenue d'une seule crise d'épilepsie<sup>13</sup>. La survenue d'au moins deux crises non attribuables à un facteur déclenchant et espacées de plus de 24 heures amène en principe à l'hypothèse clinique d'une épilepsie bien qu'une seule crise puisse aussi suffire à envisager le diagnostic si elle est suffisamment typique et avec une forte probabilité de récurrence. L'épilepsie peut ainsi être considérée comme une maladie chronique neurologique du cerveau<sup>14,15</sup>.

Une crise d'épilepsie est la manifestation clinique transitoire d'une hyperactivité paroxystique ou anormalement synchrone d'un groupe plus ou moins étendu de neurones, et de son éventuelle propagation sur le cortex cérébral. Si la décharge paroxystique intéresse simultanément l'ensemble du cortex cérébral s'accompagnant toujours d'une perte de connaissance, on parlera de crises généralisées. Y sont associés des signes moteurs toniques (contractions musculaires), myocloniques (secousses musculaires), tonico-cloniques (association de contractions et secousses musculaires) ou atoniques (absence de tonus musculaire). Les crises anciennement appelées "grand mal" correspondent à une crise motrice de l'ensemble de la musculature squelettique et des manifestations végétatives tandis que le "petit mal", remplacé aujourd'hui par le terme "absence", se caractérise par une rupture brutale de la conscience, qui peut s'accompagner de légères contractions musculaires des membres ou des paupières, voire d'une chute du tonus musculaire. Les crises généralisées incluent les absences, les crises tonico-cloniques, atoniques et les crises myocloniques. On parlera de crises focales (ou partielles) quand la décharge paroxystique se cantonne initialement à un secteur cortical limité. Les manifestations cliniques seront ainsi différentes selon la région cérébrale impliquée<sup>13,16</sup>. L'origine des crises est multifactorielle : facteurs génétiques ou environnementaux, maladies métaboliques ou liées à des lésions du cerveau de nature traumatique, vasculaire, tumorale, malformative, inflammatoire ou infectieuse<sup>15</sup>.

Le diagnostic de l'épilepsie repose sur un faisceau d'arguments (antécédents, circonstances de survenue, signes cliniques). L'électroencéphalogramme reste un examen important pour l'aide au diagnostic mais aussi pour le suivi de la maladie car l'aspect, la fréquence et la topographie des anomalies enregistrées aident à caractériser le syndrome épileptique et la zone cérébrale impliquée<sup>13,15</sup>.

L'épilepsie est la troisième maladie neurologique la plus fréquente, derrière la migraine et les démences. Plus que de l'épilepsie, il s'agit des épilepsies, un ensemble complexe et encore mal compris de maladies dont les manifestations et l'origine sont très variées<sup>14</sup>. En France, en 2016, selon les données du dispositif de description synthétique des pathologies prises en charge par le système de santé (Cartographie) de la Cnam, 282 500 personnes étaient prises en charge pour épilepsie, soit une prévalence de 4,9‰ (données du régime général et sections locales mutualistes). Ces personnes ont été identifiées dans les BDMA françaises à partir des affections de longue durée (ALD) en cours ou des hospitalisations dans les cinq années précédentes pour épilepsie ou état de mal épileptique<sup>17</sup>. Comme toutes les personnes épileptiques ne bénéficient pas d'une ALD ou ne sont pas hospitalisées pour leur épilepsie, ce nombre sous-estime largement le nombre réel de personnes épileptiques en France qui serait de l'ordre de 600 000<sup>14</sup>.

Les comorbidités sont fréquentes parmi les personnes épileptiques et peuvent avoir des conséquences notamment sur le traitement de l'épilepsie et la qualité de vie de ces personnes<sup>18</sup>. Parmi les comorbidités les plus fréquentes figurent les maladies psychiatriques : la part des personnes épileptiques souffrant d'une comorbidité psychiatrique a été estimée

entre 5,9% et 64,1% selon différentes études, la comorbidité psychiatrique la plus fréquente étant les troubles de l'humeur. Des troubles cognitifs comme le retard mental sont également souvent associés à l'épilepsie. Plusieurs mécanismes concernant l'association entre l'épilepsie et ces comorbidités ont été proposés, notamment des facteurs de risque partagés mais aussi des relations bidirectionnelles<sup>19</sup>.

Le traitement par antiépileptiques est un traitement préventif des crises. Les crises persistent malgré un traitement adapté chez 30 % des patients. On parlera de pharmacorésistance après l'échec de deux molécules prescrites de manière séquentielle ou en association ce qui peut amener à orienter les patients vers un bilan préchirurgical dans des cas spécifiques. Dans tous les cas, le succès du traitement est conditionné à une observance rigoureuse après information amenant à un accord éclairé du patient et au respect des règles hygiéno-diététiques telles que l'abstinence d'alcool et le respect d'une durée de sommeil satisfaisante. La monothérapie doit être privilégiée en première intention au maximum tout comme l'initiation du traitement à des doses minimales efficaces et progressives en fonction de la tolérance.

### 1.1.2.2. Autres indications

Certaines des molécules listées dans le tableau 1 ont d'autres indications thérapeutiques que l'épilepsie. Il s'agit principalement d'une indication en psychiatrie avec la prévention des troubles bipolaires et d'indications en neurologie que sont le traitement des douleurs neuropathiques et la prévention des migraines en seconde intention. Les molécules concernées sont la gabapentine, l'acide valproïque, la carbamazépine, la lamotrigine, le topiramate, la prégabaline, le clobazam et le clonazépam<sup>20</sup> :

- la gabapentine est indiquée chez l'adulte dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique et la névralgie post-zostérienne ;
- l'acide valproïque sous forme de divalproate de sodium (DEPAKOTE®) tout comme le valpromide (DEPAMIDE®) est indiqué chez l'adulte dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium et au-delà de cet épisode en cas d'efficacité ;
- la carbamazépine est indiquée dans le traitement des douleurs paroxystiques de la névralgie du trijumeau et la prévention des épisodes maniaques ou hypomaniaques dans le cadre des psychoses maniaco-dépressives, chez les patients résistants ou présentant des contre-indications au lithium ;
- la lamotrigine est indiquée chez l'adulte dans la prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs ;
- le topiramate est indiqué chez l'adulte dans le traitement prophylactique de la migraine après échec des alternatives thérapeutiques possibles ;
- la prégabaline est indiquée chez l'adulte dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales et le trouble anxieux généralisé ;
- le clobazam est aussi indiqué chez l'adulte dans le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes et dans la prévention et le traitement du *delirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique ;
- outre une indication voisine pour sa forme injectable dans le traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant, le clonazépam n'a pas d'autres indications mais une enquête d'addictovigilance en 2011 avait permis de mettre en

évidence une forte proportion de prescription hors-AMM dans la prise en charge de la douleur, de l'anxiété, des troubles du sommeil ou des troubles psychiatriques, ce qui a conduit à une modification de ses conditions de prescription en 2011 du fait de l'iatrogénie associée (pharmacodépendance, altération de certaines fonctions cognitives ou encore risque de chute)<sup>21</sup>.

Les spécialités à base d'acide valproïque étant différentes selon l'indication, celles indiquées dans le traitement du trouble bipolaire n'ont pas été prises en compte afin de se limiter à l'indication épilepsie. Ceci n'a pas été possible pour les autres antiépileptiques ayant d'autres indications thérapeutiques que l'épilepsie.

### **1.1.3. Rappel des principales caractéristiques pharmacologiques des antiépileptiques**

Le tableau 2 présente quant à lui les principales caractéristiques pharmacologiques des antiépileptiques majeurs retrouvés comme les plus utilisés en France chez la femme enceinte. Il ne rapporte volontairement que les informations des résumés des caractéristiques du produit disponibles en ligne dans la base de données publique des médicaments. Sont notamment rapportées ici les mentions relatives à l'utilisation de ces molécules durant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, telles qu'elles apparaissaient en février 2019<sup>20</sup>.

S'agissant de l'utilisation des antiépileptiques dans l'épilepsie, la recommandation de bonne pratique élaborée par la Société Française de Neurologie et validée par la Haute Autorité de Santé (HAS) a été mise à jour en Avril 2018 pour la prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. Elle mentionne que l'acide valproïque et la lamotrigine sont indiqués en première intention dans les épilepsies généralisées idiopathiques. La lamotrigine est à privilégier chez la femme en âge de procréer. La carbamazépine, la lamotrigine, le lévétiracétam et l'oxcarbazépine sont recommandés en première intention dans l'épilepsie focale. L'éthosuximide est le médicament de référence dans les absences de l'enfant<sup>13</sup>.

Selon leurs autorisations de mise sur le marché (AMM)<sup>20</sup>, la gabapentine, l'acide valproïque et le zonisamide peuvent aussi être considérés comme des traitements de première intention des épilepsies partielles avec ou sans crises secondairement généralisées. En termes de bithérapie, l'association acide valproïque et lamotrigine nécessite des modalités de prescription spécifiques et un avis spécialisé (à cause notamment de risques d'éruption cutanée grave et d'hypersensibilité). Les antiépileptiques de deuxième génération tels que topiramate, prégabaline, lévétiracétam, tiagabine, vigabatrin (épilepsies partielles résistantes quand les autres associations sont insuffisamment efficaces ou mal tolérées), zonisamide, lacosamide, eslicarbazépine et pérampanel peuvent être associés aux molécules de première intention. La mauvaise tolérance médullaire et hépatique du felbamate fait qu'il sera réservé aux spécialistes et n'est indiqué que dans le syndrome de Lennox-Gastaut en complément du traitement antérieur. En traitement adjuvant, le rufinamide n'est également indiqué que dans les crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut. L'éthosuximide peut également être utilisé en association dans les épilepsies généralisées avec crises myocloniques et atoniques. Le zonisamide, le lacosamide et l'eslicarbazépine ont aussi une AMM en monothérapie. La benzodiazépine clobazam n'est indiquée qu'en association à un autre traitement antiépileptique, chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 6 ans, dans le traitement des épilepsies généralisées ou partielles.

**Tableau 2. Principales caractéristiques pharmacologiques des antiépileptiques majeurs les plus utilisés en France chez la femme enceinte**

Molécule (mécanisme d'action)	Indication : détail dans épilepsie	Contre-indications (hors grossesse)	Effets indésirables fréquents (hors tératogénèse)	Interactions médicamenteuses	Femmes en âges de procréer/enceintes
<b>Acide valproïque (valproate de sodium)</b> (augmente le taux du GABA)	Monothérapie ou en association, dans épilepsies généralisées (dont toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques) et partielles, avec ou sans généralisation secondaire.	Hépatite aiguë ou chronique, antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, porphyrie hépatique, millepertuis.	Anémie, thrombopénie, prise de poids, tremblements, vomissements, chute des cheveux, hyponatrémie, troubles digestifs, atteintes hépatiques, d'évolution sévère, parfois mortelle. Possibilité de mesurer en routine la concentration plasmatique.	Nombreuses mais absence d'induction enzymatique. En particulier : augmentation de la toxicité cutanée de la lamotrigine ; diminution rapide de ses concentrations plasmatiques si associé avec antibiotiques de la famille des Pénems.	Contre-indication sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses existantes. Malformations fœtales et troubles du développement psychomoteur et/ou de troubles du spectre autistique chez enfants exposés <i>in utero</i> . Epilepsie : prescription initiale réservée aux neurologues avec accord de soins signé après information de la patiente ; renouvellement par tout médecin, dans la limite d'un an. Réévaluation par spécialiste au moins 1 fois/an et en urgence en cas de grossesse. Délivrance si prescription initiale conforme et formulaire d'accord de soins signé.
<b>Lamotrigine</b> (bloque les canaux sodiques voltage-dépendants)	≥13 ans. Monothérapie ou en association, dans épilepsies partielles et généralisées incluant les crises tonico-cloniques. En association dans crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.	Hypersensibilité.	Neurologiques : vertiges, céphalées, ataxie, somnolence, fatigue, irritabilité. Digestifs. Cutanés : nécroses épidermiques toxiques (syndromes de Lyell, de Stevens Johnson) mettant en jeu le pronostic vital ou syndrome d'hypersensibilité (syndrome DRESS), notamment si posologie d'emblée trop élevée ou d'augmentation trop rapide.	Absence d'induction enzymatique. Réactions cutanées favorisées si association au (di)valproate de sodium.	Pas de mise en évidence d'augmentation substantielle du risque de malformations congénitales majeures. Prise d'acide folique doit être envisagée si grossesse prévue et durant le début de la grossesse.
<b>Carbamazépine</b> (bloque les canaux sodiques voltage-dépendants)	En monothérapie ou en association dans épilepsies partielles, avec ou sans généralisation secondaire ; crises tonico-cloniques des épilepsies généralisées.	Anomalies de la conduction auriculo-ventriculaire, hypersensibilité, porphyrie hépatique Association avec IMAO, voriconazole, millepertuis.	Dose dépendants. Neurologiques (vertiges, céphalées, ataxie, somnolence, fatigue, diplopie). Hyponatrémie, particulièrement élevé chez le sujet âgé. Digestifs. Cutanés avec cas de nécrolyse épidermique toxique ou hypersensibilité (syndrome DRESS). Dosage réalisable en routine.	Nombreuses et inducteur enzymatique. Voit sa concentration augmentée par certains médicaments dont lamotrigine ou phénobarbital.	Risque de malformation 2 à 3 fois supérieur à celui de la population générale (dont fentes faciales, malformations cardiaques). Supplémentation en acide folique peut être proposée. Diminue l'efficacité de contraceptifs, donc risque de grossesse non désirée.
<b>Oxcarbazépine</b> (bloque les canaux sodiques voltage-dépendants)	≥ 6 ans. Monothérapie ou en association dans les épilepsies partielles, avec ou sans crises tonico-cloniques secondairement généralisées.	Hypersensibilité.	Digestifs. Neurologiques (fatigue, somnolence, céphalées, vertiges, ataxie, tremblements, nystagmus, troubles de l'attention). Hyponatrémie, particulièrement élevé chez le sujet âgé. Cutanés : nécrolyse épidermique toxique, hypersensibilité (syndrome DRESS).	Inducteur mais aussi inhibiteur enzymatique de certaines voies métaboliques hépatiques.	Pas d'augmentation de la fréquence totale de malformations comparativement à la population générale mais risque tératogène modéré non exclu. Nouveau-né exposé : vitamine K1 à la naissance en raison du risque hémorragique lié aux inducteurs enzymatiques. Diminue l'efficacité de contraceptifs.
<b>Gabapentine</b> (liaison aux canaux calciques voltage-dépendants)	Monothérapie (≥12 ans) ou en association (≥ 6 ans) dans les épilepsies partielles, avec ou sans généralisation secondaire.	Hypersensibilité.	Digestifs. Musculo-articulaires (myalgie, contraction, arthralgie). Infection virale, leucopénie. Trouble de l'appétit. Neurologiques (fatigue, somnolence, vertige, diplopie). Psychiatriques (labilité émotionnelle). Impuissance.	Absence d'induction enzymatique. Opioïdes : risque de dépression respiratoire et/ou de sédation.	Le risque potentiel chez l'humain n'est pas connu (ne doit pas être utilisée sauf si bénéfice potentiel pour la mère clairement supérieur au risque potentiel pour le fœtus).

**Tableau 2. Principales caractéristiques pharmacologiques des antiépileptiques majeurs les plus utilisés en France chez la femme enceinte (suite)**

Molécule (mécanisme d'action)	Indication : détail dans l'épilepsie	Contre-indications (hors grossesse)	Effets indésirables fréquents (hors tératogénèse)	Interactions médicamenteuses	Femmes en âges de procréer/enceintes
<b>Topiramate</b> (mal connu : blocage des canaux sodiques, modulateur récepteur GABA)	Monothérapie (≥ 6 ans) ou en association (≥ 2 ans) dans épilepsies partielles, avec ou sans généralisation secondaire, et dans épilepsies généralisées ou dans les crises tonico-cloniques généralisées.	Hypersensibilité.	Digestifs. Oculaires (vision trouble, diplopie, nystagmus). Musculo-articulaires (myalgie, contraction, arthralgie). Neurologiques. Anémie, altération de l'humeur, alopecie, rash. Anorexie (perte de poids chez environ 25 % des patients).	Phénytoïne et carbamazépine diminuent ses concentrations plasmatiques. Inhibiteur enzymatique.	Risque accru de malformations après exposition au cours du premier trimestre de grossesse. Diminue l'efficacité de contraceptifs donc risque de grossesse non désirée.
<b>Lévétiracétam</b> (inhibe les canaux calciques de type N, GABAergiques et GLYCINergiques)	Monothérapie (≥ 16 ans) ou en association dans l'épilepsie partielle, avec ou sans généralisation secondaire. En association, même indication (≥1 mois) et dans les crises myocloniques et épilepsie généralisée idiopathique (≥ 12 ans).	Hypersensibilité.	Neuropsychiatriques (sommolence, céphalée, dépression, hostilité/agressivité, anxiété, insomnie, nervosité/irritabilité, trouble de l'équilibre, vertige, fatigue, tremblement). Digestifs (douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, vomissement). Cutanés. Anorexie.	Absence d'interactions médicamenteuses avec d'autres antiépileptiques ou avec les contraceptifs oraux.	Pas d'augmentation du risque de malformations congénitales majeures ou de troubles ou retards neuro-développementaux. Peut être utilisé au cours de la grossesse si le traitement est considéré comme cliniquement nécessaire.
<b>Prégabaline</b> (liaison aux canaux calciques voltage-dépendants)	En association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.	Hypersensibilité.	Neurologiques (étourdissements, somnolence, confusion). Musculo-articulaires. Prise de poids. Réactions d'hypersensibilité, vision trouble et symptômes de sevrage après interruption du traitement. Impuissance.	Absence d'interactions médicamenteuses.	Le risque potentiel en clinique n'est pas connu (ne doit pas être utilisée à moins d'une nécessité absolue).
<b>Phénobarbital</b> (barbiturique, liaison au récepteur GABA de type A)	En monothérapie ou en association dans épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques) et épilepsies partielles, avec ou sans généralisation secondaire. Forme injectable si voie orale inutilisable.	Hypersensibilité, porphyries, insuffisance respiratoire sévère. Association avec certains antiviraux (VIH, VHC), voriconazole, millepertuis.	Cutanés sévères, comme le syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyses épidermiques toxiques (syndrome de Lyell), syndrome d'hypersensibilité. Augmentation des enzymes hépatiques et cas d'hépatites. Musculo-articulaires. Neuropsychiatriques (sommolence, troubles cognitifs, anomalies du comportement, agressivité, trouble de la mémoire).	Très nombreuses et inducteur enzymatique puissant.	Risque de malformations environ 3 fois supérieur à celui de la population générale (dont fentes labiales et/ou palatines, malformations cardiaques et hypospadias. Troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés <i>in utero</i> non exclus. Ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf si absence d'alternative. Diminue l'efficacité des contraceptifs.
<b>Clonazépam</b> (benzodiazépine, liaison au récepteur GABA de type A)	En monothérapie temporaire ou en association dans épilepsies généralisées (dont crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absence) et épilepsies partielles, avec ou sans généralisation secondaire.	Hypersensibilité, insuffisance respiratoire sévère, syndrome d'apnée du sommeil, insuffisance hépatique sévère, myasthénie.	Neuropsychiatriques dont amnésie, état confusionnel, trouble du comportement. Risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné (réglementation des stupéfiants, prescription initiale annuelle réservée aux neurologues et aux pédiatres).	Augmente la concentration de la carbamazépine (qui diminue la sienne). Autres médicaments sédatifs/dépresseurs respiratoires.	Survenue de fentes labio-palatines. Chez le nouveau-né : signes d'imprégnation réversibles, syndrome de sevrage néo-natal. Déconseillée au cours de la grossesse et information de la femme en âge de procréer nécessaire.

GABA : acide gamma-aminobutyrique; Syndrome DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms; IMAO : inhibiteurs de la monoamino-oxidase (antidépresseurs); VIH: virus de l'immunodéficience humaine; VHC: virus de l'hépatite C.

## **1.2. Grossesse : rappels physiologiques, exposition médicamenteuse et prise en charge au cours de l'épilepsie**

### **1.2.1. Principaux changements physiologiques au cours de la grossesse**

Avant d'en venir à l'exposition de la femme enceinte aux antiépileptiques, il apparaît important de rappeler les principaux changements physiologiques c'est-à-dire adaptatifs et attendus que la femme rencontre au cours d'une grossesse non pathologique. En effet, les modifications physiologiques vont impacter l'exposition de la mère et de l'enfant à naître. La grossesse induit en effet des modifications significatives à la fois hormonales, via la progestérone et les œstrogènes, et mécaniques, aux nombreuses répercussions physiologiques pour le corps de la mère. Ainsi, les valeurs normales de laboratoire et les signes vitaux diffèrent entre les patientes enceintes et non enceintes tout comme possiblement la présentation de potentielles pathologies survenant durant cette période. De manière générale, on retiendra d'une part la dilatation de l'utérus gravide, ayant des effets croissants simplement du fait de la compression des organes maternels adjacents comme l'estomac et les intestins, et la relaxation des muscles lisses d'autre part dont les effets se répercutent sur plusieurs systèmes de l'organisme<sup>22</sup>.

Concernant le système gastro-intestinal de la mère, on note une augmentation de la pression intra-abdominale et la diminution du tonus des muscles lisses, entraînant une diminution du tonus gastrique et de sa motilité, concourant par exemple au reflux gastro-œsophagien ainsi observé chez 80% des femmes enceintes ou à des périodes de constipation. L'absorption des nutriments reste cependant inchangée à l'exception de l'absorption du fer, qui est augmentée en raison de l'augmentation des besoins.

Les systèmes hépatique (hypo-albuminémie, élévation des taux de cholestérol sérique, de phosphatase alcaline et de fibrinogène) et biliaire (volume augmenté, motilité diminuée liée à la composition chimique de la bile saturée en cholestérol) sont aussi affectés. Si le risque de calculs augmente avec les grossesses multiples, l'incidence de survenue de cholécystite serait similaire à l'incidence chez les patientes non enceintes<sup>22,23</sup>.

Dans le système cardiovasculaire, toujours par diminution du tonus des muscles lisses, ici vasculaires, la résistance vasculaire périphérique diminue de 30%. On observe une augmentation du débit cardiaque de 50% au cours du premier trimestre de la grossesse et une augmentation graduelle du rythme cardiaque maternel, maximal au troisième trimestre. Le cœur s'adapte : la masse de son ventricule gauche augmente pendant la grossesse et est 50% plus grande à son terme. La pression artérielle systolique est cependant maintenue mais avec la diminution de la pression artérielle diastolique, la pression artérielle moyenne est légèrement inférieure pendant la majeure partie de la grossesse.

Au cours du troisième trimestre, lorsque la mère est allongée sur le dos, le débit cardiaque diminue considérablement et un syndrome d'hypotension peut survenir. La compression veineuse par l'utérus gravide a des effets importants sur le système veineux de la mère, ce qui entraîne une augmentation du risque de varices et de claudication veineuse<sup>22,24</sup>.

L'augmentation du volume plasmatique tout au long de la grossesse par rétention de sodium et d'eau entraîne une augmentation de la masse de globules rouges dans le sang mais une anémie par hémodilution. Les leucocytes augmentent également progressivement pendant que celui des plaquettes diminue progressivement, alors que le volume plaquettaire moyen a tendance à augmenter après 28 semaines de gestation.

Il se met en place un état d'hypercoagulabilité avec augmentation des facteurs de la coagulation, incluant notamment des niveaux de fibrinogène élevés, et une résistance acquise

se développe contre la protéine C, inhibitrice de la coagulation. Cet état d'hypercoagulabilité est accru par une stase veineuse, ce qui explique que le taux d'événements thromboemboliques veineux au cours de la grossesse serait multiplié par cinq<sup>25,26</sup>.

Le système respiratoire est également affecté à la fois par les changements mécaniques et hormonaux de la grossesse. On citera par exemple l'élévation du diaphragme, les changements de volume pulmonaire et le fait que malgré une capacité vitale inchangée, l'augmentation du métabolisme des femmes enceintes fait qu'elles ont moins de réserves d'oxygène et sont plus susceptibles de souffrir d'hypoxie. L'action de la progestérone facilite le transfert de dioxyde de carbone du fœtus à la mère. De même, un transfert accru d'oxygène au fœtus est permis par une meilleure dissociation oxygène-hémoglobine du sang maternel associée à une affinité accrue pour l'oxygène de l'hémoglobine fœtale<sup>22</sup>.

Enfin, le taux de filtration glomérulaire du rein est augmenté de 50% par répercussion d'une augmentation de la vasodilatation systémique et de l'augmentation du volume plasmatique, avec des changements en termes d'équilibre hydro-électrolytique.

Ces modifications ont été considérées comme pouvant imiter une physiopathologie similaire à celle rencontrée chez les patientes non enceintes présentant par exemple une maladie cardiaque ou hépatique<sup>22</sup>.

## **1.2.2. Exposition médicamenteuse au cours de la grossesse**

Les modifications physiologiques précédemment décrites, en particulier celles portant sur le système vasculaire, ou tout simplement la prise de poids vont impacter la pharmacocinétique des médicaments chez la femme enceinte ainsi que l'exposition de l'embryon et du fœtus<sup>27</sup>.

Le placenta représente le lien entre la mère et le fœtus et est essentiel au développement de ce dernier. Avant la présence de placenta, il faut d'abord considérer la période précédant l'implantation (du premier au 12<sup>e</sup> jour environ post-conception) où les échanges avec l'organisme maternel sont minimes et la « loi du tout-ou-rien », soit absence d'effet sur l'embryon, soit effet maximal avec mort embryonnaire, est évoquée. Elle n'a été réellement validée qu'en expérimentation animale et avec les radiations ionisantes, et ne prend pas en compte la demi-vie d'élimination du médicament. Le risque d'un retentissement d'un xénobiotique pris par la mère serait alors faible<sup>28</sup>.

Vient ensuite la période embryonnaire (13<sup>e</sup> au 56<sup>e</sup> jour post-conception) qui est la période de l'organogenèse où survient le risque malformatif. La possible atteinte des organes dépend de la chronologie de l'organogenèse et du tropisme spécifique des tératogènes. On définit un médicament « tératogène » comme une molécule susceptible de provoquer des malformations chez les enfants dont la mère a été traitée pendant la grossesse, augmentant la fréquence de malformation majeure (ou seulement celle d'une malformation spécifique) par rapport à celle de la population générale, qui est d'environ 2 % des naissances. Il faut noter que pendant la période embryonnaire, on ne parle pas encore de placenta mais de chorion. Ce dernier n'est pas perfusé par du sang maternel mais par un fluide extracellulaire issu du plasma. C'est ainsi que des molécules présentes dans la circulation maternelle dont les médicaments peuvent alors atteindre l'embryon par diffusion au moment de l'organogenèse<sup>28-30</sup>.

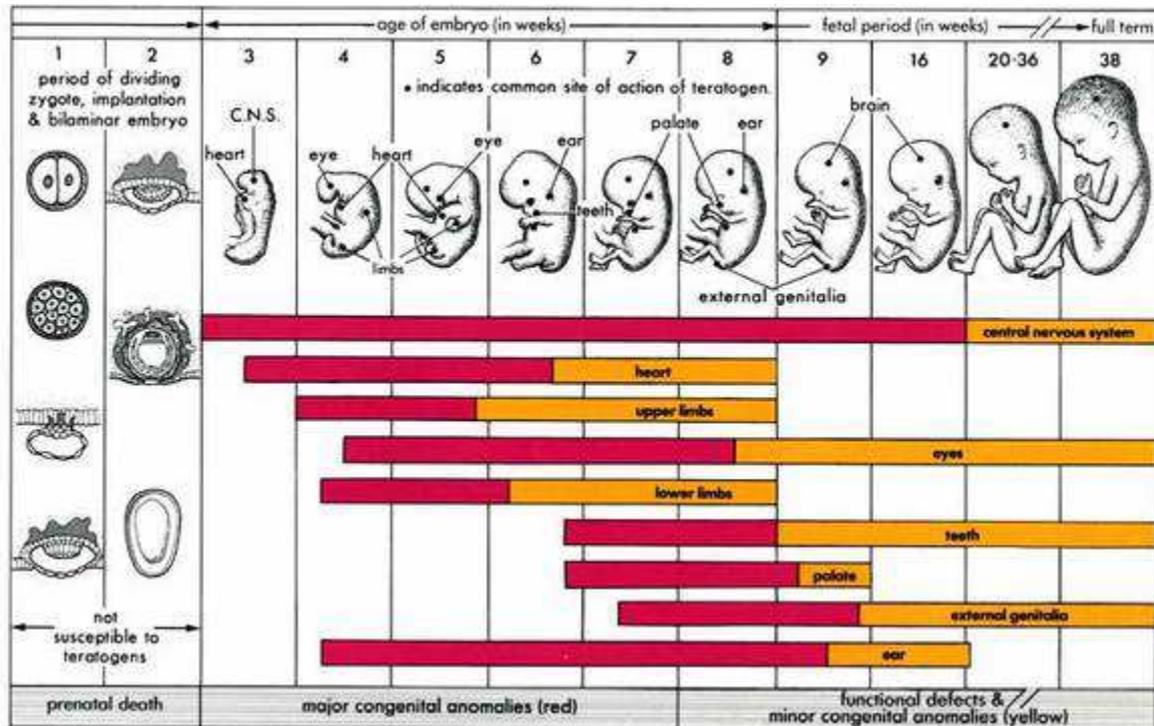
Enfin, les circulations sanguines maternelle et fœtale se juxtaposent sans jamais se mélanger grâce au placenta dès la dixième semaine post-conception. A partir de ce moment de la grossesse, les médicaments contenus dans la circulation maternelle doivent traverser le placenta pour atteindre la circulation fœtale<sup>31</sup>. La période fœtale correspond à la croissance, à la maturation et à la différenciation des différents organes jusqu'à l'accouchement. On parlera de médicaments foeto-toxiques pendant cette période en cas d'effet fœtal ou néonatal irréversible sans effet malformatif, comme c'est le cas avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. A ce stade, le passage des médicaments à travers les membranes s'effectue grâce à différents mécanismes dont les deux principaux sont la diffusion passive (non consommateur d'énergie, molécules ayant un faible poids moléculaire, très liposolubles et non ionisées) qui est la forme prédominante des échanges au niveau placentaire, et le transport actif (contre un gradient de concentration nécessitant donc de l'énergie). Le passage des médicaments à travers le placenta par diffusion passive est donc fonction de leur concentration dans la circulation maternelle, de leurs propriétés physico-chimiques et des propriétés du placenta. Le niveau de fixation des médicaments aux protéines plasmatiques (principalement l'albumine et l' $\alpha 1$  glycoprotéine) et l'évolution de la concentration de ces protéines dans les deux circulations impactent donc l'exposition fœtale. Or les propriétés de la structure du placenta vont varier au cours de la grossesse avec des changements physiologiques (ou pathologiques). Afin d'assurer les besoins croissants du fœtus, il se produit une augmentation de la surface d'échange et une diminution de l'épaisseur du placenta durant la grossesse. Ces deux paramètres ajoutés aux modifications du flux sanguin utérin conditionnent donc le transfert des médicaments par diffusion passive<sup>29</sup>. S'agissant du transport actif, de nombreux transporteurs et récepteurs ont été découverts dans le placenta et vont faciliter (pompes d'influx) ou limiter (pompes d'efflux) l'exposition du fœtus aux médicaments. Le fœtus va donc être plus facilement exposé aux médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs. Par exemple, l'acide folique qui est un nutriment essentiel pour le fœtus peut traverser le placenta grâce à un récepteur et un transporteur spécifiques<sup>32</sup>. Le méthotrexate est un des médicaments pouvant interagir avec ce transporteur. Les transporteurs de monocarboxylates assurant le transport physiologique des molécules comme le lactate ou le pyruvate, est capable de reconnaître différentes médicaments dont l'acide valproïque<sup>33</sup>. Parmi les transporteurs d'efflux<sup>34</sup>, la P-glycoprotéine joue un rôle important dans la protection du fœtus à l'exposition aux xénobiotiques comme les médicaments, tout comme les inhibiteurs de la P-glycoprotéine qui favorisent l'accumulation fœtale. Le taux d'expression de la P-glycoprotéine placentaire diminuerait entre le début et la fin de grossesse, suggérant une plus grande protection du fœtus au début de grossesse, période où la sensibilité aux effets tératogènes est maximale<sup>35</sup>.

La figure 1, adaptée par Chung<sup>36</sup> de Moore *et al.*<sup>37</sup>, présente les étapes du développement embryonnaire et fœtal par type d'organes en fonction du nombre de semaines post-conception, ce qui permet d'en déduire les risques associés. Ainsi, la période critique pour la croissance et le développement du cerveau s'étend de trois à 16 semaines. Cependant, la différenciation du cerveau continue jusqu'à la petite enfance. Des médicaments peuvent provoquer des troubles du développement pendant les périodes embryonnaire et fœtale.

La prescription des médicaments doit ainsi tenir compte à la fois de leurs risques tératogènes et foeto-toxiques, des risques évolutifs propres de la maladie qui en justifie la prescription et des paramètres pharmacocinétiques propres à chaque médicament comme leur demi-vie d'élimination (la majorité du médicament est éliminée au bout de 5 demi-vie, si la cinétique est linéaire). En pratique clinique, on peut distinguer trois situations différentes : une femme a pris des médicaments ne sachant pas qu'elle est enceinte ; une femme désire un

enfant alors qu'elle prend un traitement chronique ; ou enfin une femme enceinte tombe malade et a besoin d'un traitement.

**Figure 1. Etapes du développement embryonnaire et fœtal par type d'organes selon le nombre de semaines d'aménorrhée**



### 1.2.3. Prise en charge de la femme enceinte épileptique

Avant la période de grossesse, la femme épileptique est confrontée à des défis majeurs comme les changements hormonaux survenant tout au long de sa vie et qui peuvent influencer les mécanismes des crises épileptiques (et réciproquement), l'effet des médicaments antiépileptiques sur les contraceptifs oraux (et réciproquement) ou encore la menace de leurs effets indésirables dont la tératogénicité et la foeto-toxicité<sup>38</sup>.

A l'exception de situations cliniques spécifiques (comme en cas de polythérapie non modifiable, de troubles cognitifs et comportementaux associés ou de maladie génétique), la grossesse de la femme épileptique est possible si elle est programmée en amont. Ainsi, une information en amont de la femme épileptique, même si le désir de grossesse n'est pas encore d'actualité, une consultation préconceptionnelle et un suivi étroit au cours de la grossesse et en post-partum sont nécessaires. La prise en charge doit être optimale et interdisciplinaire (neurologue, gynécologue, anesthésiste et pédiatre). Un pharmacologue aurait également toute sa place dans cette prise en charge interdisciplinaire lors de la consultation préconceptionnelle. L'information doit se faire à la lumière des connaissances les plus actualisées et de leurs limites. En France, 6 000 patientes épileptiques seraient enceintes chaque année<sup>39</sup>.

Concernant l'influence de la grossesse sur l'épilepsie, le risque de crises serait identique tout au long de cette période. Une épilepsie bien équilibrée avant la grossesse est un

facteur de bon pronostic s'agissant de l'équilibre de la pathologie au cours de la grossesse<sup>40</sup>. Les crises épileptiques peuvent quant à elles être délétères pour la mère et l'embryon et/ou le fœtus. Au risque de traumatisme obstétrical en cas de chute liée à une crise, s'ajoutent les risques d'accouchement prématuré, de nouveaux-nés de plus petit poids de naissance et de plus petite taille, indépendamment de la prise d'antiépileptiques<sup>41</sup>, voire plus rarement de mort fœtale en cas d'état de mal tonico-clonique généralisé.

S'agissant du traitement antiépileptique, le niveau de risque lié à l'exposition au cours de la grossesse peut être hiérarchisé selon les antiépileptiques, notamment en ce qui concerne le risque malformatif<sup>42,43</sup>. Ces risques, tels que libellés dans les AMM des produits, sont présentés dans le Tableau 2 pour les antiépileptiques les plus fréquemment utilisés en France au cours de la grossesse. L'ANSM a d'ailleurs présenté le 24 avril 2019, pour chacun des antiépileptiques commercialisés en France, une analyse des données disponibles sur le risque de malformations, mais aussi de troubles neuro-développementaux, chez les enfants exposés pendant la grossesse<sup>44</sup>.

Du fait des risques pour la mère et l'embryon ou le fœtus en cas de crise d'épilepsie, le traitement antiépileptique doit en règle générale être poursuivi au cours de la grossesse. Cependant la programmation de la grossesse doit amener à réévaluer le traitement tout en prenant en compte le risque d'exacerbation de l'épilepsie. Cette réévaluation passera par le questionnement du maintien de ce traitement et, en cas de maintien, par son optimisation. Cette optimisation consiste à adapter le traitement en privilégiant idéalement une monothérapie, une réduction des posologies, un fractionnement des doses et le remplacement des médicaments les plus tératogènes ou induisant des troubles neuro-développementaux. L'optimisation du traitement pourra être aussi envisagée au cours de la grossesse en complément de dosages plasmatiques itératifs et réguliers des médicaments antiépileptiques en se basant si possible sur un dosage de référence pré-grossesse. En cas de déséquilibre de l'épilepsie, et après échec de l'ajustement des doses, l'utilisation de benzodiazépines au premier trimestre de grossesse, puis l'ajout d'un deuxième médicament antiépileptique au cours du deuxième et troisième trimestre de grossesse pour les patientes en monothérapie, peuvent être envisagés<sup>39</sup>. Si pour certaines molécules les risques pour l'embryon et le fœtus sont suffisamment décrits et apparaissent aujourd'hui clairement dans le libellé de leur AMM, pour les autres molécules, y compris celles *a priori* les moins à risque, une surveillance échographique spécialisée est recommandée afin de dépister au mieux les malformations fœtales (échographie supplémentaire à 18 semaines d'aménorrhée)<sup>13</sup>.

Il existe des traitements pré-conceptionnels. Tout d'abord, la supplémentation en acide folique dans la prévention des malformations congénitales des enfants nés de mères traitées par certains antiépileptiques, est aujourd'hui très controversée<sup>45-49</sup>. En France, l'acide folique reste cependant recommandé en cas de désir d'enfant dès l'arrêt de la contraception, la recommandation étant de commencer deux mois avant la conception et jusqu'à la fin du premier trimestre (0,4 mg par jour au moins, en général 5 mg/j)<sup>13</sup>. La prescription prophylactique de vitamine K1 avant et pendant la grossesse n'est plus recommandée alors que l'administration au nouveau-né, sous forme injectable, après la naissance, l'est toujours en raison du risque hémorragique lié aux antiépileptiques inducteurs enzymatiques.

En raison de grossesses très médicalisées et des craintes associées au maintien de l'équilibre de leur épilepsie et de la santé de l'enfant à naître, une forte anxiété peut se rencontrer chez les femmes épileptiques. Elle doit être prise en compte au cours du suivi de la

grossesse ainsi qu'après l'accouchement par le dépistage de la dépression post-partum, période d'autant plus à risque de recrudescence des crises (fatigue, privation de sommeil)<sup>50</sup>.

### **1.3. Risques associés à l'exposition *in utero* aux antiépileptiques chez l'enfant**

#### **1.3.1. Définitions**

Les anomalies congénitales, c'est-à-dire présentes depuis la naissance et ayant une origine prénatale, peuvent être classées en deux groupes : les anomalies structurelles et les anomalies fonctionnelles<sup>51</sup>. Seules les anomalies fonctionnelles liées aux troubles du développement seront étudiées dans les travaux de cette thèse.

##### **1.3.1.1. Malformations congénitales majeures**

En l'absence de recommandations sur la manière d'identifier les MCM, Holmes *et al.* ont proposé en 1999<sup>52</sup> et 2001<sup>53</sup> une définition selon laquelle les MCM sont des anomalies structurelles présentant un impact chirurgical, médical ou cosmétique significatif. Etaient exclues de cette définition les taches de naissance, un certain nombre de malformations considérées comme mineures, les déformations (causée par des forces mécaniques), les caractéristiques physiques liées à la prématurité, les anomalies chromosomiques ainsi que les anomalies détectées lors d'un dépistage prénatal mais non retrouvées lors d'un examen clinique.

Par ailleurs, les MCM associées à des expositions médicamenteuses étant souvent limitées à certains types de malformations, d'organes ou d'appareils spécifiques<sup>54</sup>, nous n'avons pas étudié le risque global de MCM mais le risque d'un certain nombre de MCM spécifiques. Les 23 MCM spécifiques retenues dans les travaux de cette thèse ont été définies à partir des recommandations du réseau de registres de malformations congénitales *European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT)*<sup>55</sup>. Celui-ci donne en effet une définition précise des MCM en fournissant une liste détaillée de ces malformations codées selon la dixième édition de la classification internationale des maladies (CIM-10), avec une liste des malformations mineures à exclure.

Les 23 MCM spécifiques retenues étaient les suivantes : spina bifida, microcéphalie, diverses malformations cardiaques (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, communication ventriculo-auriculaire discordante, coarctation de l'aorte), fentes oro-faciales (fentes labiales et labio-palatines, fentes palatines), diverses anomalies du système digestif (atrésie de l'œsophage, atrésie anorectale), agénésie rénale bilatérale, diverses anomalies des organes génitaux externes (hypospadias, épispadias), diverses anomalies de la paroi abdominale (laparoschisis, omphalocèle), hernie diaphragmatique, pied-bot et craniosténose.

### 1.3.1.2. Troubles neuro-développementaux

Le terme « neuro-développemental » a été utilisé pour qualifier « un groupe très large de troubles impliquant une forme de perturbation du développement du cerveau »<sup>56</sup>. Plus spécifiquement, les troubles neuro-développementaux constituent un ensemble de troubles qui se « caractérisent par un retard ou une perturbation dans l'acquisition de compétences dans divers domaines du développement, notamment moteur, social, du langage et de la cognition »<sup>57</sup>.

Dans cette thèse, les troubles neuro-développementaux ont été mesurés à l'aide de diagnostics appartenant aux chapitres suivants de la CIM-10 : « retard mental » (F70-F79), « troubles du développement psychologique » (F80-F89) et « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » (F90-F98). Les troubles de la communication ont aussi été approchés à l'aide du recours aux séances d'orthophonie.

### 1.3.2. Données de la littérature

Pour des raisons éthiques, les femmes enceintes ne sont pas incluses dans la phase de développement clinique de la plupart des médicaments, sauf s'il est prévu que le médicament soit spécifiquement utilisé pendant la grossesse. Quand une grossesse est détectée au cours d'un essai clinique, le traitement est habituellement arrêté et la femme exclue de l'étude. Avant la mise sur le marché d'un médicament, la recherche sur la sécurité du médicament pendant la grossesse repose donc presque uniquement sur les études de reprotoxicité chez l'animal, dont les résultats ne sont pas toujours transposables chez l'homme<sup>58</sup>. Les informations liées à la sécurité des médicaments pendant la grossesse sont donc très limitées au moment de leur mise sur le marché<sup>59</sup>. Les études observationnelles post-AMM sont donc souvent le seul moyen d'évaluer la sécurité des médicaments pendant la grossesse chez l'être humain. Les résultats des études de reprotoxicité chez l'animal ne sont volontairement pas présentés dans cette partie.

#### 1.3.2.1. Malformations congénitales majeures

Les comparaisons étant difficiles entre les études, notamment en termes de fréquences de MCM, les résultats présentés dans cette partie proviennent autant que possible des mêmes études pour chacun des antiépileptiques. En effet, malgré une définition des MCM maintenant largement partagée, celle-ci reste susceptible de varier d'une étude à l'autre, notamment en termes de méthodes et durée de détection de MCM<sup>60</sup>.

##### Antiépileptiques de première génération

De tous les antiépileptiques, l'acide valproïque est considéré comme le plus tératogène<sup>1</sup>. Une étude publiée récemment à partir de la cohorte *International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy* (EURAP)<sup>46</sup> rapportait que 10,3% (intervalle de confiance à 95% (IC 95%) [8,8–12,0]) d'enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque présentant une MCM contre 2 à 3% dans la population générale<sup>61</sup>. Cette étude, tout comme de nombreuses autres<sup>62</sup>, mettait également en évidence une relation dose-effet claire pour l'acide valproïque, avec 25,2% (IC 95% [2,36–3,69]) d'enfants exposés *in utero* à une dose supérieure à 1450 mg/jour présentant une MCM. Par rapport aux enfants non exposés, le risque de MCM était augmenté chez les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque, avec un odds ratio (OR) de

2,93 (IC 95% [2,36–3,69]) selon une méta-analyse publiée en 2017<sup>63</sup>. La tératogénicité de l'acide valproïque est d'ailleurs connue depuis près de 40 ans. En effet, l'exposition *in utero* à l'acide valproïque a d'abord été associée dans les années 1980 à une augmentation du risque de spina bifida<sup>64</sup>, puis à de nombreuses autres malformations spécifiques. Une étude cas-témoin basée sur le réseau de registres EUROCAT rapportait notamment des risques augmentés de spina bifida (OR=12,7, IC 95% [7,7–20,7]), de fente palatine (OR=5,2, IC 95% [2,8–9,9]), d'hypospadias (OR=4,8, IC 95% [2,9–8,1]), de polydactylie (OR=2,2, IC 95% [1,0–4,5]), de craniosynostose (OR=6,8, IC 95% [1,8–18,8]) et de malformation cardiaque, en particulier de communication inter-auriculaire (OR=2,5, IC 95% [1,4–4,4])<sup>65</sup>.

Les résultats concernant la tératogénicité de la carbamazépine sont variables d'une étude à l'autre<sup>62,66,67</sup>. Par exemple, l'étude publiée récemment à partir de la cohorte EURAP<sup>46</sup> rapportait une prévalence de MCM de 5,5% (IC 95% [4,5–6,6]) chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine, une des prévalences les plus élevées parmi celles rapportées dans la littérature. Par rapport aux enfants non exposés, le risque de MCM était modérément augmenté chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine, avec un OR de 1,37 (IC 95% [1,10–1,71]) selon la méta-analyse publiée en 2017 par Veroniki *et al.*<sup>63</sup>. Une relation dose-effet était retrouvée dans certaines études<sup>62</sup>. Concernant les malformations spécifiques, les données étaient là encore très hétérogènes. Si l'augmentation du risque de spina bifida semble reconnu<sup>66</sup>, l'exposition *in utero* à la carbamazépine a aussi été associée dans de rares études à une augmentation du risque de fentes labiales et labio-palatines ou de malformations cardiaques<sup>68</sup>.

L'exposition *in utero* au phénobarbital a souvent été associée à une augmentation du risque de MCM, avec une prévalence de MCM souvent proche de 5%<sup>1,69</sup>, ou même supérieure<sup>46,62</sup>, chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital. Une relation dose-effet a également été rapportée dans la récente étude publiée à partir de la cohorte EURAP<sup>46</sup>. Par rapport aux enfants non exposés, le risque de MCM était augmenté chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital, avec un OR de 1,83 (IC 95% [1,35–2,47]) selon la méta-analyse publiée en 2017 par Veroniki *et al.*<sup>63</sup>. L'exposition *in utero* au phénobarbital a été suspectée d'être associée à certaines malformations spécifiques comme les fentes labiales et labio-palatines ou des cardiopathies congénitales<sup>63,68,70</sup>.

Les données concernant la tératogénicité du clonazépine sont limitées mais ne montrent pas d'excès de risque de MCM<sup>71–73</sup>. La méta-analyse publiée en 2017 par Veroniki *et al.* rapportait un OR de 1,13 (IC 95% [0,59–2,02]), mais une augmentation du risque d'hypospadias par rapport aux enfants non exposés avec un OR de 6,17 (IC 95% [1,17–24,80]).

### Antiépileptiques de deuxième génération

Les antiépileptiques de deuxième génération sont globalement considérés comme moins tératogènes que les antiépileptiques de première génération, mais les données concernant la tératogénicité des antiépileptiques les plus récents sont encore très limitées<sup>69</sup>.

Concernant l'exposition *in utero* à la lamotrigine, les études sont nombreuses et rassurantes. La prévalence des MCM chez les enfants exposés *in utero* est proche de celle de la population générale<sup>46,74</sup>. Certaines études ont néanmoins rapporté une relation dose-effet<sup>46,67</sup>, avec une prévalence de MCM de 4,3% (IC 95% [2,9–6,2]) pour les doses supérieures à 325 mg/jour dans l'étude de Tomson *et al.*. Concernant l'augmentation du risque de

certaines malformations spécifiques, certains signaux liés notamment aux fentes oro-faciales ou aux malformations cardiaques ont été évoqués mais n'ont pas été confirmés<sup>74</sup>.

L'exposition *in utero* au lévétiracétam et à l'oxcarbazépine n'a pas été non plus associée à une augmentation du risque de MCM<sup>63</sup>. La prévalence des MCM chez les enfants exposés *in utero* au lévétiracétam et à l'oxcarbazépine est proche de celle de la population générale<sup>46,69,75</sup>. Aucune relation dose-effet<sup>46,69</sup> ni d'augmentation du risque de malformations spécifiques<sup>63,74</sup> n'ont été rapportées jusqu'à présent.

Concernant l'exposition *in utero* au topiramate, les études rapportaient en règle générale une prévalence de MCM légèrement supérieure à celle des autres antiépileptiques de deuxième génération<sup>46,74</sup>, certaines études montrant même une augmentation statistiquement significative du risque de MCM par rapport aux enfants non exposés<sup>63,69</sup>. Aucune relation dose-effet n'a été rapportée jusqu'à présent<sup>46,62</sup>. En revanche, l'exposition *in utero* au topiramate a été associée à une augmentation du risque de fentes oro-faciales<sup>63,76-78</sup> et possiblement d'hypospadias<sup>69,71,79</sup>. Une de ces études a même rapporté un sur-risque plus élevé de fentes oro-faciales pour les doses moyennes journalières supérieures à 100 mg/jour que pour les doses inférieures à 100 mg/jour<sup>78</sup>.

Aucune augmentation du risque global de MCM n'a été rapportée après exposition *in utero* à la gabapentine<sup>46,63,74</sup>. Les données étant limitées, la relation dose-effet n'a pas été étudiée<sup>62</sup> et aucune étude, individuellement, n'a retrouvé d'augmentation du risque de MCM spécifiques. En revanche, la méta-analyse de Veroniki et al. rapportait une augmentation des risques de malformation cardiaque et d'hypospadias<sup>63</sup>.

Enfin, les données concernant la tératogénicité de la prégabaline sont limitées. Une première étude n'a retrouvé aucune MCM parmi 30 enfants exposés *in utero* à la prégabaline<sup>72</sup> et une étude plus récente a retrouvé un cas de communication inter-ventriculaire parmi 14 enfants exposés<sup>80</sup>. Deux autres études de plus grande ampleur ont également été réalisées. La première, possiblement entachée de biais de confusion, a mis en évidence un sur-risque de MCM chez les enfants exposés *in utero* à la prégabaline<sup>81</sup>, alors que la seconde, portant sur un nombre d'enfants exposés plus grand, n'a pas confirmé ce résultat<sup>82</sup>.

### 1.3.2.2. Troubles neuro-développementaux

#### Antiépileptiques de première génération

De nombreuses études ont montré que les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque présentaient des quotients de développement et des quotients intellectuels (QI) inférieurs aux enfants non exposés<sup>4,83-88</sup> et aux enfants exposés à d'autres antiépileptiques<sup>2,89,90</sup>. Plus spécifiquement, l'exposition *in utero* à l'acide valproïque a été associée à une augmentation du risque de troubles du développement du langage<sup>91-93</sup>, de la mémoire et des fonctions exécutives<sup>90</sup>, mais aussi à une augmentation du risque de troubles de l'attention<sup>94,95</sup> et du fonctionnement adaptatif<sup>95-97</sup>. Par rapport aux enfants non exposés, les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque présentaient des performances scolaires moindres<sup>98,99</sup> et avaient plus fréquemment recours au soutien scolaire<sup>100-102</sup>. Enfin, des troubles du spectre autistique<sup>91,103-107</sup> et des troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité<sup>108</sup> étaient plus fréquemment retrouvés chez les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque que chez les non exposés. Une relation dose-effet était observée pour la plupart de ces événements<sup>84,86,87,90,92,95,96,100,105</sup>.

La plupart des études ne retrouvait pas d'association entre l'exposition *in utero* à la carbamazépine et le risque de troubles neuro-développementaux par rapport aux enfants non exposés<sup>109</sup>. Un quotient de développement<sup>4,110</sup>, un QI verbal<sup>100</sup> et un QI performance<sup>88</sup> inférieurs aux enfants non exposés ont pourtant aussi été observés. Dans une étude, les parents d'enfant exposés *in utero* à la carbamazépine rapportaient plus souvent que les autres des problèmes de motricité fine, de sociabilité et d'agressivité chez leurs enfants<sup>93</sup>. L'exposition *in utero* à la carbamazépine n'a pas été formellement associée à une augmentation du risque de troubles du spectre autistique<sup>103,104</sup>, bien que des cas aient été retrouvés dans certaines études parmi des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine<sup>91,105,106</sup>.

Les études sur le phénobarbital sont rares et la plupart d'entre elles ne montraient pas de sur-risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition *in utero* au phénobarbital<sup>109</sup>. Les études incluant des enfants exposés *in utero* au clonazépam sont quasiment inexistantes<sup>103</sup>.

#### Antiépileptiques de deuxième génération

Bien que les données soient relativement limitées, l'exposition *in utero* à la lamotrigine n'a dans la plupart des études pas été associée à une augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux<sup>109</sup>. Deux études ont néanmoins rapporté des troubles plus fréquents du contrôle moteur, du traitement de l'information sensorielle<sup>111</sup> et de la coordination œil-main<sup>84</sup> chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine que chez les enfants non exposés. Dans une autre étude, les parents d'enfants exposés *in utero* à la lamotrigine rapportaient plus souvent que les autres des traits autistiques et des difficultés à construire des phrases chez leurs enfants<sup>93</sup>.

Les données relatives à l'exposition *in utero* au lévétiracétam et au topiramate sont encore plus limitées. Aucune étude n'a retrouvé de sur-risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au lévétiracétam<sup>83,85,112</sup>. En revanche, l'exposition *in utero* au topiramate a été associée à des troubles de la motricité, de la cognition et du comportement dans une étude préliminaire<sup>113</sup>, mais ces résultats n'ont pas été retrouvés par une étude de plus grande ampleur<sup>83</sup>.

Enfin, les études incluant des enfants exposés *in utero* aux autres antiépileptiques de deuxième génération comme l'oxcarbazépine, la gabapentine et la prégabaline sont quasiment inexistantes<sup>83,103,114</sup>.

#### **1.3.2.3. Autres risques associés à l'exposition aux antiépileptiques pendant la grossesse**

Chez l'enfant, l'exposition *in utero* aux antiépileptiques a été associée à une augmentation du risque de retard de croissance intra-utérin, en général défini par l'appartenance du fœtus aux 10 % des fœtus les plus petits à âge gestationnel égal<sup>60</sup>. Dans plusieurs études<sup>72,115,116</sup>, la force de cette association été montrée comme maximale pour le topiramate. L'exposition *in utero* à l'oxcarbazépine, à l'acide valproïque, au clonazépam, à la carbamazépine et au phénobarbital a également été associée à un risque de retard de croissance intra-utérin<sup>72,115-117</sup>. Un risque de circonférence de la tête réduite a aussi été observé pour la carbamazépine, l'acide valproïque et le topiramate<sup>72,115,117,118</sup>. L'exposition *in utero* aux antiépileptiques a également été associée à une augmentation du risque de

prématurité<sup>115,116</sup>, en particulier le clonazépam, la carbamazépine, l'oxcarbazépine et la lamotrigine<sup>115</sup>.

Chez la mère, des complications obstétriques ont aussi été identifiées comme des prééclampsies (en particulier pour la lamotrigine et la carbamazépine), des saignements vaginaux pendant la grossesse (en particulier pour la lamotrigine), des hémorragies du post-partum, etc. sans qu'il ne soit toujours possible de distinguer ce qui relève de l'épilepsie de ce qui relève des antiépileptiques<sup>119</sup>.

### **1.3.3. Impact de l'indication sur le risque malformatif et le risque de troubles du développement**

Les antiépileptiques étant prescrits dans des indications diverses, il est important de connaître dans quelle mesure ces différentes indications sont elles-mêmes associées aux événements d'intérêt. Ce paragraphe rapporte les données de la littérature sur l'association entre les principales indications des antiépileptiques et le risque de MCM et de troubles du développement chez l'enfant.

#### **a) Epilepsie**

Il est aujourd'hui admis que l'épilepsie maternelle elle-même n'est pas un facteur de risque de malformations chez l'enfant, contrairement à l'exposition *in utero* à certains antiépileptiques<sup>120</sup>. Ainsi, une méta-analyse n'a pas retrouvé de sur-risque de malformation chez les enfants de femmes épileptiques non traitées par antiépileptiques pendant leur grossesse par rapport aux enfants de femmes non épileptiques (OR=0,99, IC 95% [0,49–2,01]), alors qu'un sur-risque était observé chez les enfants nés de femmes traitées par antiépileptiques (OR=3,26, IC 95% [2,15–4,93])<sup>121</sup>. Cependant, les femmes épileptiques non traitées présentent probablement une épilepsie moins sévère que les femmes épileptiques traitées, ce qui pourrait constituer une limite dans l'interprétation de ces résultats. Le type d'épilepsie et la fréquence des crises pendant la grossesse ne semblent pas non plus associés à la survenue de malformations chez l'enfant<sup>120,122,123</sup>.

De même, l'épilepsie maternelle elle-même ne semble jouer aucun rôle dans la survenue de troubles du développement chez l'enfant<sup>88,93,124,125</sup>. Le type d'épilepsie et la fréquence des crises pendant la grossesse n'ont en règle générale pas non plus été associés à la survenue de troubles du développement<sup>2,5,83,84,87,90,94,100,126</sup>, bien que certaines études aient montré le contraire<sup>86,112,127</sup>.

Quoi qu'il en soit, le choix de l'antiépileptique étant souvent lié au type de l'épilepsie, il reste très difficile de distinguer les effets propres du type de l'épilepsie et de la fréquence des crises de ceux des antiépileptiques<sup>128</sup>.

#### **b) Trouble bipolaire**

Peu d'études sur l'association entre le trouble bipolaire de la mère et le risque de complications chez le nouveau-né ou la mère ont distingué la pathologie sous-jacente du traitement. Dans une étude de cohorte sur les registres nationaux suédois<sup>129</sup>, le trouble bipolaire non traité a en particulier été associé à une augmentation du risque de césarienne, d'accouchement instrumental, de prématurité, d'hypoglycémie néonatale et possiblement de retard de croissance intra-utérin, mais la prévalence de MCM était la même chez les enfants nés de mères avec trouble bipolaire non traité que chez les enfants nés de mère sans trouble bipolaire. En revanche, la présence d'un trouble bipolaire traité ou non chez la mère est un

facteur de risque majeur de troubles neuro-développementaux chez l'enfant, et en particulier de retard mental et de troubles du spectre autistique<sup>130-134</sup>.

#### c) Migraine

La migraine pendant la grossesse a été associée à une augmentation du risque de pathologies vasculaires chez la mère<sup>135</sup>, en particulier d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, d'événement thromboembolique, d'hypertension<sup>136</sup> ou de prééclampsie<sup>137-139</sup>. La prématurité<sup>138,139</sup> et un petit poids de naissance<sup>138,139</sup> étaient aussi plus fréquents chez les enfants nés de mère souffrant de migraine pendant la grossesse. En revanche, la prévalence des malformations congénitales n'était pas plus élevée chez ces enfants<sup>140</sup>. Les mères souffrant de céphalées chroniques quotidiennes rapportaient plus souvent que les autres des céphalées chroniques quotidiennes chez leurs enfants<sup>141</sup>. Enfin, une étude a montré une association entre la migraine chez la mère et une augmentation du risque de troubles du comportement chez l'enfant<sup>142</sup>. La plupart de ces études n'a cependant pas distingué la migraine de son traitement médicamenteux.

#### d) Douleur chronique

La douleur chronique de la mère (non spécifiquement neuropathique), a été associée à une augmentation du risque de césarienne<sup>143-145</sup>, ainsi que de retard de croissance intra-utérin<sup>143,145,146</sup> et de prématurité<sup>144,145,147</sup>. En revanche, la prévalence des malformations congénitales n'a pas été retrouvée plus élevée chez les enfants nés de mère souffrant de douleur chronique<sup>144-146</sup>. Enfin, d'après une méta-analyse publiée en 2015<sup>148</sup>, les parents souffrant de douleur chronique rapportaient plus souvent que les autres des troubles psychologiques chez leurs enfants, qu'il s'agisse de troubles d'« internalisation » (dépression, anxiété, trouble obsessionnel compulsif...) et d'« externalisation » (troubles du comportement, délinquance, hyperactivité...). Ces études n'ont cependant pas pris en compte les traitements médicamenteux.

### **1.4. Bases de données de santé pour les études pharmaco-épidémiologiques liées à la grossesse**

Les notifications spontanées d'événements indésirables peuvent fournir des informations importantes sur la sécurité des médicaments pendant la grossesse. En effet, en ce qui concerne l'acide valproïque, 14 cas marquants de malformations congénitales avaient été examinés en comité technique de pharmacovigilance (CTPV) dès 1988, dont 7 cas de spina bifida. Entre 1986 et 1995, au total, 74 cas liés à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque avaient été recensés dans la base nationale de pharmacovigilance, dont 39 cas de malformations congénitales. Concernant les troubles neuro-développementaux, 4 cas marquants avaient été discutés en CTPV en 2004 et 2005. Ces notifications n'ont pas eu de suites connues d'après le rapport de l'Igas<sup>10</sup>.

Cependant, les données décrites précédemment au paragraphe 1.3.2 montrent toute l'importance de la pharmaco-épidémiologie, pouvant être définie comme « l'étude en conditions réelles et sur de grandes populations, de l'usage, de l'efficacité et du risque des médicaments »<sup>149</sup>, dans la recherche sur la sécurité des médicaments pendant la grossesse. Les principales sources de données disponibles pour la réalisation de telles études, appliquées au cas particulier de la sécurité des antiépileptiques pendant la grossesse, sont décrites ci-dessous.

### **1.4.1. Les « registres » de grossesses exposées et autres cohortes *ad hoc***

Une grande partie des connaissances actuelles sur les risques de malformation associés à l'exposition *in utero* aux antiépileptiques provient de cohortes prospectives de grossesses exposées aux antiépileptiques. Ces principales cohortes, initiées il y a plus de 20 ans, sont le UK Epilepsy and Pregnancy register<sup>48,67</sup>, le registre EURAP<sup>46</sup>, comprenant plus de 25 000 grossesses, ou encore le North American AED Pregnancy Registry<sup>69,122</sup> avec 10 200 grossesses. Ces cohortes sont d'ailleurs improprement appelées « registres » car la participation y est volontaire et le recueil des grossesses exposées par conséquent non exhaustif. Les femmes sont généralement incluses après l'exposition mais avant l'issue de la grossesse. Ces cohortes ont été construites dans le but d'étudier le risque de malformations congénitales et ne permettent en général pas un suivi à plus long terme des enfants. C'est pourquoi d'autres cohortes, de taille beaucoup plus restreinte comme l'étude *Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs* (NEAD)<sup>90</sup>, ont été élaborées pour étudier le risque de troubles du développement chez les enfants nés de mères exposées aux antiépileptiques pendant leur grossesse<sup>60</sup>.

### **1.4.2. Les données des centres d'informations sur le médicament et la grossesse**

Des centres d'informations ont été créés pour fournir aux professionnels de santé et aux femmes enceintes des informations, factuelles et validées scientifiquement, sur les risques liés au fœtus à la suite d'expositions pharmacologiques et d'autres substances potentiellement toxiques. Ces centres, désignés sous l'appellation *Teratology Information Services* (TIS), sont affiliés aux hôpitaux, universités ou institutions de santé et indépendants des laboratoires pharmaceutiques<sup>150</sup>. Ils sont regroupés en Europe dans le réseau *European network of teratology information services* (ENTIS) et en Amérique du Nord dans le réseau *Organization of teratology information specialists* (OTIS). En France, le premier de ces centres, le centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), a été fondé en 1975. Outre leur mission d'information, ces centres étudient les facteurs de risque exogène des malformations<sup>151</sup>. Ils collectent notamment des données déclaratives sur l'exposition médicamenteuse pendant la grossesse de manière prospective et également des données sur l'issue de la grossesse<sup>150</sup>. En France, les centres de pharmacovigilance peuvent avoir, parmi l'ensemble de leurs activités, une activité similaire aux TIS en contribuant à la base de données « Terappel »<sup>151</sup>. Cette base a d'ailleurs été utilisée, avec les données de 8 TIS européens, pour étudier le risque de malformations chez les enfants exposés *in utero* à la prégabaline<sup>81</sup>.

### **1.4.3. Les registres de malformations congénitales**

Les registres de malformations constituent une autre source de données importante pour l'évaluation de la sécurité du médicament pendant la grossesse. Le scandale de la thalidomide a joué un rôle déterminant dans l'apparition de ces registres. Pour mémoire, la thalidomide a été retirée du marché en 1961 par le laboratoire Grünenthal, suite à une demande de documents complémentaires de la FDA dans le cadre de sa demande d'autorisation de mise sur le marché<sup>152</sup>. Elle était en effet utilisée à cette époque dans le monde entier, sans prescription obligatoire, comme tranquillisant, sédatif et anti nauséux

notamment pendant la grossesse. A la suite de ce retrait, il a notamment été montré que cette molécule était un puissant tératogène induisant diverses malformations structurelles dont des malformations réductionnelles des membres principalement représentées par des phocomélies (absence de segments intermédiaires des membres avec présence de la portion distale normale ou non)<sup>153</sup>. Des registres vont alors assurer une collecte exhaustive et continue de données nominatives et validées portant sur les malformations congénitales d'une zone géographique déterminée. En 1976 est né le réseau européen EUROCAT, regroupement de 43 registres issus de 23 pays européens<sup>150</sup>. Des études cas-témoins ont été réalisées à partir de ces données pour étudier le risque de malformations chez les enfants exposés *in utero* à certains antiépileptiques<sup>65,66,154,155</sup>.

#### **1.4.4. Les dossiers médicaux électroniques**

Parmi les bases de données constituées de dossiers médicaux électroniques, nous pouvons notamment citer au Royaume-Uni la CPRD (Clinical Practice Research Datalink) ou bien la THIN (The Health Improvement Network), similaire à la CPRD. Ces deux bases de données ont été utilisées pour étudier la sécurité des antiépileptiques pendant la grossesse<sup>47,156</sup>. Elles contiennent des données médicales recueillies en routine par le médecin généraliste au niveau individuel puis anonymisées<sup>150</sup>. Leur avantage sur les bases de données de santé informatisées issues des remboursements est donc de recueillir de façon plus détaillée les données médicales. Les données relatives aux habitudes de vie ou aux résultats d'examen biologiques sont parfois enregistrées et les médecins généralistes peuvent également recueillir des informations sur les médicaments obtenus sans prescription. En revanche, les informations liées au recours aux médecins spécialistes et à l'hôpital ne sont disponibles que si elles ont été enregistrées par le médecin généraliste.

#### **1.4.5. Les bases de données de santé informatisées issues des remboursements**

Ces bases de données, par la suite désignées sous le nom de « bases de données de santé informatisées », contiennent des informations liées au remboursement et issues des interactions entre le patient et le système de soins. Ces informations sont recueillies à l'origine dans un but administratif, financier et comptable<sup>157</sup>, et possèdent donc l'avantage d'être déjà disponibles, minimisant le temps et les coûts de collecte<sup>54</sup>. Au cours des dernières décennies, l'accroissement continu de la collecte de données de santé en routine s'est donc accompagné d'une utilisation de plus en plus importante de ces bases de données pour étudier l'utilisation et la sécurité des médicaments pendant la grossesse<sup>158</sup>. Parmi les bases de données de santé informatisées utilisées pour étudier la sécurité des antiépileptiques pendant la grossesse figurent notamment la base de données nationale de Medicaid (Medicaid Analytic eXtract, MAX)<sup>78,82</sup>, des données issues des remboursements des habitants d'Emilie-Romagne en Italie<sup>80</sup> ou un regroupement de bases de données d'assurance santé privée, de Medicaid et de *Health Maintenance Organizations* (HMO)<sup>77,79</sup>. Les travaux de cette thèse ayant été réalisés à partir de ce type de base de données, nous détaillons ci-dessous ses forces et faiblesses pour la réalisation d'études pharmaco-épidémiologiques liées à la grossesse, puis présentons les possibilités de chaînage à d'autres sources de données complémentaires.

### 1.4.5.1. Forces et faiblesses des bases de données de santé informatisées pour les études pharmaco-épidémiologiques liées à la grossesse

Les bases de données de santé informatisées permettent souvent d'identifier de grandes cohortes de femmes enceintes, ce qui est particulièrement utile pour mener des études pharmaco-épidémiologiques liées à la grossesse dans lesquelles les expositions médicamenteuses et les événements d'intérêt sont souvent rares<sup>159</sup>. Des regroupements de bases sont également possibles pour augmenter la taille des populations d'étude si nécessaire, comme la base de données Mini-Sentinel (Mini-Sentinel Distributed Database), utilisée notamment pour étudier l'utilisation des médicaments pendant la grossesse<sup>160</sup>. De plus, les cohortes de femmes enceintes issues de ces bases de données ne sont pas sélectionnées (sauf programmes de type Medicaid pour lesquels l'affiliation dépend du niveau socio-économique), réduisant la susceptibilité des études au biais de sélection et aux problèmes liés à la généralisabilité des résultats.

Andrade *et al.*<sup>157</sup> ont également identifié sept critères, regroupés ici en 5 items, sur lesquelles reposent la possibilité ou la validité des études observationnelles de sécurité pendant la grossesse. Les auteurs ont détaillé les forces et faiblesses des bases de données de santé informatisées relatives à ces différents critères.

#### a) Les issues de grossesse

Les naissances vivantes sont en général correctement identifiées, mais les autres issues comme les interruptions de grossesse ne sont parfois pas disponibles, ou de façon incomplète, ce qui peut induire une sous-estimation du risque tératogène si la grossesse est interrompue à cause de malformations dues au médicament<sup>150</sup>.

#### b) Le chaînage mère-enfant

L'existence de ce chaînage est une condition pour étudier la sécurité de l'utilisation des médicaments pendant la grossesse chez l'enfant<sup>157</sup>. Le taux de chaînage varie de 45% à 90% selon les bases de données<sup>157</sup>. Lorsqu'un identifiant unique permettant le chaînage mère-enfant n'est pas disponible, celui-ci doit être réalisé à partir d'autres variables, rendant le chaînage souvent incomplet. Ce chaînage incomplet peut introduire un biais de sélection<sup>159</sup>.

#### c) L'exposition médicamenteuse

Les informations sont recueillies pour tous les médicaments prescrits ou remboursés, permettant d'étudier en routine un grand nombre d'expositions médicamenteuses<sup>150</sup>. Ces informations sont souvent exhaustives et détaillées (date exacte, spécialité pharmaceutique, quantité délivrée ou prescrite, éventuellement durée du traitement...) <sup>157</sup>. Elles sont recueillies indépendamment des événements d'intérêt liés à la mère ou à l'enfant, écartant tout biais de mémoire<sup>157</sup>. En revanche, aucune information sur les médicaments sans prescription ou non remboursés<sup>150</sup> et les médicaments délivrés à l'hôpital<sup>159</sup> n'est généralement recueillie. La dose à laquelle la femme est exposée ne peut être qu'imparfaitement mesurée, par exemple en utilisant la quantité prescrite ou délivrée et le nombre de jours entre deux délivrances ou le nombre de jours théoriquement couverts. En outre, la variabilité pharmacocinétique ou pharmacogénétique inter-individuelle peut avoir une influence sur la concentration et donc les effets de l'exposition médicamenteuse. Ce type de données n'est pas disponible dans les bases de données de santé informatisées<sup>159</sup>.

La détermination du moment de l'exposition par rapport à la période de la grossesse est d'autant plus importante que l'exposition à certains médicaments est souvent associée à un événement maternel ou néonatal seulement à une période précise de la grossesse<sup>150</sup> (cf. Figure 1 au paragraphe 1.2.2). Une fenêtre d'exposition trop étendue par rapport à la période à risque connue ou suspectée de l'événement d'intérêt pourrait conduire à considérer comme exposées des femmes en réalité non exposées pendant la période à risque, d'où une probable sous-estimation de l'association entre exposition et événement d'intérêt<sup>161</sup>. Mais le choix d'une fenêtre d'exposition doit aussi s'accompagner d'une réflexion sur les incertitudes qui existent vis-à-vis de la mesure de la période d'exposition. Plus la fenêtre est petite et plus elle risque de ne pas correspondre à la vraie période à risque<sup>161</sup>. Dans les bases de données de santé informatisées, cette incertitude est liée aux deux conditions suivantes<sup>157</sup>.

i) La disponibilité de l'âge gestationnel

Lorsqu'il n'est pas disponible, certains auteurs considèrent que la grossesse débute un nombre fixe de jours avant l'accouchement, par exemple 270 jours, conduisant à un biais en faveur de l'hypothèse nulle. De plus, si la classification de grossesses en exposées ou non-exposées est susceptible de dépendre de l'événement d'intérêt (par exemple la prématurité ou un autre événement associé à la prématurité), ces erreurs de classements seront différentielles, pouvant conduire à la mise en évidence d'une association alors que celle-ci n'existe pas, ou à une surestimation de l'association. Ce biais a le même effet que le biais de mémoire dans les études avec recueil rétrospectif des expositions médicamenteuses auprès de la mère<sup>161</sup>. Néanmoins, beaucoup d'études utilisent maintenant des algorithmes construits à l'aide de diagnostics ou codes d'actes médicaux liés à la grossesse, rendant l'estimation de l'âge gestationnel plus précise<sup>162</sup>.

ii) Les hypothèses faites sur l'utilisation d'un médicament prescrit ou délivré

Toutes les études réalisées sur bases de données de santé informatisées font l'hypothèse qu'une prescription ou une délivrance d'un médicament est associée à son utilisation<sup>159</sup>. Or la non adhérence peut conduire à considérer une femme exposée alors qu'elle ne l'est pas, d'où une potentielle surestimation de l'exposition. Le début réel du traitement ainsi que sa durée réelle peuvent également ne pas coïncider avec la date de prescription ou de délivrance et la durée prescrite. Lorsque la durée de traitement n'est pas disponible, ou qu'elle n'est pas fixe pour le médicament étudié (par exemple un mois de traitement pour une délivrance d'antiépileptiques en France), l'estimation de cette durée ajoute une incertitude supplémentaire.

Ce problème est d'autant plus vrai au début de la grossesse, une femme pouvant arrêter son traitement avant sa grossesse. Une première approche consisterait à considérer comme exposées les femmes qui ont une prescription avant la grossesse et dont la durée du traitement se prolonge pendant la grossesse, avec le risque de considérer comme exposées les femmes ayant arrêté leur traitement avant la grossesse et donc de sous-estimer l'association entre l'exposition et l'événement d'intérêt. Une seconde approche consisterait à considérer comme exposées seulement les femmes avec une délivrance ou prescription pendant la grossesse, avec le risque de considérer comme non exposées des femmes ayant consommé un médicament prescrit ou délivré avant la grossesse<sup>161</sup>.

d) Les événements liés à la mère et à l'enfant

Les bases de données de santé informatisées permettent également d'étudier en routine un grand nombre d'événements d'intérêt<sup>150</sup>. Les événements sont généralement identifiés à l'aide de codes diagnostics ou d'algorithmes plus complexes construits à partir de codes diagnostics ou de codes d'actes médicaux, de qualité variable selon les bases de données et le type d'événement. Il est nécessaire de valider ces algorithmes par retour au dossier médical lorsque cela est possible. Le niveau de détail sur certains événements comme les malformations congénitales peut parfois être limité, et toutes les malformations ne sont pas identifiables avec les mêmes valeurs prédictives positives (VPP)<sup>157</sup>.

e) Les facteurs de confusion potentiels

Certaines variables démographiques sont disponibles et certaines comorbidités de la mère peuvent être identifiées, de même que les comédications lorsqu'elles sont remboursées ou prescrites. Les informations liées à la reproduction (parité, antécédents de malformations congénitales...), à l'indication des traitements, à l'éducation etc. sont généralement absentes alors que les données relatives au mode de vie (consommation d'alcool, tabac, obésité...) sont incomplètes ou absentes<sup>157</sup>.

f) Le suivi de long-terme

Un suivi de long-terme est nécessaire lorsque certains événements sont diagnostiqués tardivement comme les troubles du développement<sup>157</sup> ou les MCM qui ne sont pas toutes identifiées à la naissance<sup>54</sup>. Ce suivi de long terme est possible tant que l'individu reste affilié chez son assureur<sup>157</sup>. Il est facilité lorsque le système de santé est universel, comme dans de nombreux pays européens, mais pas aux Etats-Unis où les entrées et sorties dans la plupart des différents systèmes d'assurance maladie, comme Medicaid, sont nombreux<sup>157</sup>.

### 1.4.5.2. Le chaînage à d'autres sources de données

La validité des études de sécurité sur le médicament pendant la grossesse à partir des bases de données de santé informatisées peut également être améliorée par le chaînage de ces bases à d'autres sources de données. Ce chaînage permet également de réaliser des études qui ne seraient pas possible à partir des seules bases de données de santé informatisées.

a) Les registres nationaux de naissances

Certains pays disposent de registres nationaux de naissances, qui recueillent des données détaillées sur la santé de la mère, de l'enfant et parfois du père pour toutes les naissances d'enfants vivants et mort-nés dans le pays. On y trouve en particulier l'âge gestationnel, le poids de l'enfant, des données liées à la reproduction et aux habitudes de vie la mère et parfois du père, informations qui ne sont pas toujours disponibles dans les bases de données de santé informatisées<sup>157</sup>. Les certificats de naissance, notamment aux Etats-Unis, peuvent aussi fournir certaines informations de manière exhaustive sur les naissances vivantes<sup>163</sup>.

De tels registres existent au Québec et dans les pays nordiques, en particulier le Danemark<sup>164</sup>, la Suède<sup>165</sup> et la Norvège<sup>72</sup>. En Norvège, toutes les issues au-delà de 12 mois de grossesse y sont enregistrées<sup>72</sup> alors qu'au Danemark un registre de tous les dépistages prénataux existe<sup>166</sup>. Les fausses couches précoces n'y sont pas enregistrées car la plupart

survient quand la grossesse n'est pas encore reconnue<sup>157</sup>. Ces registres peuvent être chaînés aux bases de données nationales de prescription ou d'hospitalisation par exemple. Des études sur le risque de malformations<sup>72,75</sup> et de troubles neuro-développementaux<sup>103,108</sup> chez les enfants exposés *in utero* aux antiépileptiques ont été menées à partir de ces bases de données. Au Québec, le registre des naissances a été chaîné à d'autres bases de données administratives comme les données de remboursement de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) et la base Med-Echo qui recueille les données d'hospitalisation pour créer la cohorte des grossesses du Québec (CGQ)<sup>167</sup>.

En France, dans le département de Haute-Garonne, la base de données Efemeris (Evaluation chez la femme enceinte des médicaments et de leurs risques) permet d'évaluer la sécurité des médicaments pendant la grossesse<sup>150</sup>. Elle est issue du chaînage entre les données des certificats de santé de l'enfant, les données de remboursement de médicaments issues de la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) de Haute-Garonne, les données relatives aux malformations majeures et mineures pour les interruptions thérapeutiques de grossesse centralisées par les Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN) et les données d'hospitalisation du PMSI relatives notamment aux interruptions volontaires de grossesse (IVG), aux naissances d'enfants mort-nés et aux fausses couches spontanées. Les certificats de santé de l'enfant contiennent notamment des informations relatives à la santé de la mère et de l'enfant, renseignés obligatoirement à la naissance, à 9 et à 24 mois, et sont issus des services de protection maternelle et infantile (PMI). Dans le même département, la cohorte POMME (Prescription médicaments mères enfants) recueille des données médicales et des informations sur les remboursements de médicaments et de tout autre soin de santé pendant la grossesse et tout au long de l'enfance, permettant d'étudier les événements de long terme<sup>168</sup>.

#### b) Les registres de malformations congénitales

Si certains registres membres du réseau EUROCAT récupèrent les données relatives à l'exposition médicamenteuse pendant la grossesse à partir des bases de données de remboursement de médicament<sup>154</sup>, un projet plus vaste visant à chaîner ces différents registres à des cohortes de grossesses exposées et à des bases de données de santé informatisées est en construction. Il s'agit d'EUROmediCAT, un projet collaboratif européen qui s'articule autour du réseau EUROCAT et qui est dédié à l'amélioration de la sécurité du médicament pendant la grossesse en ce qui concerne le risque de malformations congénitales<sup>169</sup>.

#### c) Les données d'enquête

Les données collectées directement auprès des mères peuvent également fournir des informations non renseignées ou de façon incomplète dans les bases de données de santé informatisées (médicaments obtenus sans prescription, produits de santé naturels, données liées aux habitudes de vie ou à la reproduction...).

En Norvège, la cohorte MoBa (Norwegian Mother and Child Cohort Study) permet de réaliser des études de long terme. Elle est constituée de femme ayant accouché en Norvège<sup>93</sup>. Les mères ayant eu une échographie de grossesse gratuite, ce qui représente 98% des femmes enceintes en Norvège, ont été invitées à participer, de même que les pères. Des données relatives aux parents (antécédents médicaux, médicaments, profession, habitudes de vie et santé mentale) et à la santé de l'enfant et à son développement ont été recueillis à plusieurs reprises à l'aide de questionnaires. Les données de cette cohorte ont d'ailleurs été utilisées pour étudier la sécurité des antiépileptiques pendant la grossesse<sup>93,170</sup>. Enfin, la cohorte MoBa peut être chaînée à des registres nationaux, dont celui des prescriptions (Norwegian

Prescription Database, NorPD) ou celui des patients (Norwegian Patient Registry, NPR), permettant de valider les expositions médicamenteuses et les diagnostics<sup>171</sup>.

Au Danemark, la cohorte nationale danoise des naissances (Danish National Birth Cohort) est construite à partir des données du registre médical danois des naissances (Danish Medical Birth Register, MBR), complétées d'informations directement collectées auprès des mères<sup>172</sup>. Cette cohorte est chaînable aux différents registres danois, comme le registre des prescriptions (Danish National Prescription Register, DNPR) et le registre des hospitalisations (Danish National Hospital Register, DNHR).

#### d) Les données de biologie

Certaines cohortes recueillent également des échantillons biologiques. Par exemple, des échantillons de salive ont été recueillis chez les mères et les enfants de la cohorte des grossesses du Québec<sup>157</sup>, de même que des échantillons de sang prélevés pendant et après la grossesse chez les mères de la cohorte nationale danoise des naissances<sup>173</sup>.

## 1.5. Les bases de données médico-administratives françaises

Le système de sécurité sociale français se compose de plusieurs régimes : (1) le régime général, qui couvre les salariés du secteur privé, mais dans lequel sont également inclus les bénéficiaires des sections locales mutualistes (SLM), c'est-à-dire essentiellement les étudiants, les fonctionnaires et les salariés des collectivités territoriales et des hôpitaux ; (2) le régime social des indépendants (RSI), qui couvre les artisans, les commerçants et les professions libérales ; (3) la mutualité sociale agricole (MSA), qui couvre les agriculteurs et les travailleurs agricoles. En 2015, le régime général hors SLM représentait 76% des habitants, les SLM 11%, les RSI 6% et la MSA 5%. Douze autres régimes couvraient les 2% restant<sup>174</sup>.

Les bases de données de santé informatisées françaises, ou BDMA françaises, que nous connaissons aujourd'hui prennent leur origine en 1999, date de la création du système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) par la loi de financement de la Sécurité sociale. Le SNIIRAM répond à plusieurs objectifs : « contribuer à une meilleure gestion de l'Assurance Maladie et des politiques de santé, d'améliorer la qualité des soins et de transmettre aux professionnels de santé les informations pertinentes sur leur activité »<sup>175</sup>.

L'architecture des BDMA françaises se base sur l'identification des individus à partir du numéro d'inscription au répertoire (NIR), propre à chaque individu et unique tout au long de sa vie, issu du répertoire national d'identification des personnes physiques (RNIPP). Ce répertoire est géré par l'Institut national de la statistique et des études économiques<sup>174</sup>. Plus exactement, l'identifiant SNIIRAM du bénéficiaire est composé du triplet NIR de l'assuré - date de naissance du bénéficiaire - code sexe du bénéficiaire et est accompagné d'un rang gemellaire. Il fait l'objet d'une double pseudonymisation. Le NIR unique du bénéficiaire, sous sa forme pseudonymisée, a été introduit dans les bases de données en 2012, avec effet rétroactif jusqu'en 2010. Son exhaustivité s'est améliorée au cours du temps, plus ou moins vite selon les régimes, pour atteindre ou dépasser en 2017 les 99% pour les principaux régimes, à l'exception des SLM avec 93%.

Les BDMA françaises se composent du datamart de consommation interrégimes (DCIR) et du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Ces bases de données sont chaînables depuis 2005 à l'aide de l'identifiant SNIIRAM pseudonymisé. Le DCIR contient des données individuelles et exhaustives sur l'ensemble des remboursements de dépenses de santé des personnes résidant en France, pour les soins ambulatoires ou réalisés dans les établissements de santé privés. Le PMSI contient quant à lui des informations détaillées sur l'ensemble des admissions dans des établissements de santé publics ou privés en France.

Un échantillon représentatif de la population protégée au niveau national au 1/97<sup>ème</sup> a également été constitué par l'arrêté ministériel du 20 juin 2005. Cet échantillon, appelé échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB), inclut environ 660 000 personnes. A l'inverse du SNIIRAM, il contient également des informations sur les bénéficiaires sans consommation de soins. Avec son historique de 20 ans, l'EGB permet de réaliser des études longitudinales, et son accès pour la recherche médicale est facilité<sup>176</sup>.

Avec la création du système national des données de santé (SNDS) par la loi de modernisation du système de santé du 19 janvier 2016, le SNIIRAM a été complété des causes de décès collectées par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (Cepi-DC) de l'institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Il est également prévu d'y ajouter les données médico-sociales du système d'information des maisons départementales des personnes handicapées (MDPH) ainsi qu'un échantillon représentatif des données de remboursement par bénéficiaire transmises par des organismes d'assurance maladie complémentaires<sup>174</sup>.

L'architecture et le contenu des BDMA françaises ayant déjà été décrits de façon détaillée à plusieurs reprises<sup>174,177-179</sup>, nous ne décrirons donc dans la suite que les données utilisées dans les travaux de cette thèse, et en particulier les données relatives à la grossesse.

### **1.5.1. Données de consommation interrégimes (DCIR)**

Le DCIR contient certaines données sociodémographiques, comme l'année et le mois de naissance, le sexe, la date de décès ou encore le bénéfice de la couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C). La CMU-C permet la prise en charge gratuite de la part complémentaire des dépenses de santé de l'assuré et est attribuée sur condition de ressources (moins de 8 810 euros annuellement pour une personne seule et 13 215 pour un couple)<sup>180</sup>. Il s'agit donc d'une donnée socio-économique importante, mais seulement avant 65 ans car au-delà, l'allocation de solidarité aux personnes âgées garantit des ressources dépassant les plafonds permettant de bénéficier de la CMU-C. Cette donnée est donc exploitable dans les études sur la grossesse. Enfin, une date présumée de début de grossesse est disponible dans le DCIR. Cette date est utilisée pour calculer la période d'exonération du ticket modérateur au titre du risque maternité, qui va du 1<sup>er</sup> jour du 6<sup>ème</sup> mois de la grossesse au 12<sup>ème</sup> jour après la date présumée d'accouchement. Cette période d'exonération est recalculée en fonction de la date réelle de l'accouchement. Il est donc possible de trouver plusieurs valeurs différentes pour cette variable.

Le DCIR contient également des données médicales regroupées dans un référentiel médicalisé. Il s'agit en particulier des diagnostics codés selon la CIM-10 et relatifs à la pathologie justifiant les prises en charge suivantes : ALD, soins et arrêts de travail continus de plus de 6 mois, invalidité ainsi qu'accidents du travail et maladies professionnelles. Ces diagnostics sont codés selon la CIM-10, mais la plupart du temps sur 3 caractères seulement.

Jusqu'en 2016, les diagnostics d'ALD devaient être validés par un médecin conseil de l'Assurance maladie. Depuis, une déclaration de la part du médecin généraliste suffit pour la plupart des pathologies. Les dates de début et de fin de prise en charge sont aussi enregistrées.

Des informations administratives relatives aux médecins libéraux sont aussi recueillies dans le DCIR, parmi lesquelles figure la spécialité médicale. Il est possible d'identifier les médecins salariés mais leur spécialité n'est pas disponible. Il est enfin aussi possible d'identifier les auxiliaires médicaux comme les orthophonistes.

Les données de remboursement constituent l'essentiel des données du DCIR. En particulier, les données relatives au médicament sont recueillies, qu'il s'agisse :

- des médicaments délivrés en pharmacie de ville, identifiés selon le « code identifiant de présentation » (CIP),
- des médicaments rétrocédés dans les pharmacies à usage intérieur des hôpitaux publics, qui comprennent en particulier les médicaments faisant l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative ainsi que les médicaments dits du double circuit ville-hôpital dispensés dans le cadre du traitement virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et des hépatites B et C, identifiés selon le code « unité commune de dispensation » (UCD),
- ou des médicaments « en sus des groupes homogènes de séjour (GHS) » pour les établissements de santé privés, qui comprennent des médicaments innovants et onéreux (médicaments anticancéreux, traitements des maladies auto-immunes...), identifiés aussi selon le code UCD.

Le code CIP permet d'obtenir des informations détaillées sur la spécialité : nom commercial du produit, principe actif, dosage, nombre d'unités par boîtier et voie d'administration. Chaque remboursement d'un médicament codé en CIP s'accompagne d'une date de délivrance et d'un nombre de boîtes délivrées. Le code UCD fournit des informations voisines à celles du code CIP. Chaque remboursement d'un médicament codé en UCD s'accompagne d'une date de délivrance (médicaments rétrocédés) ou d'administration (médicaments « en sus des GHS »), ainsi que d'un nombre d'unités délivrées et d'un coefficient de fractionnement permettant de calculer une quantité délivrée ou administrée. Les codes CIP et UCD peuvent être transcodés en code commun de la classification ATC. En revanche, comme dans la plupart des autres bases de données de santé informatisées, les médicaments non remboursables ou délivrés sans prescription médicale mais remboursables ne sont pas recueillis dans le DCIR.

Le DCIR contient également les remboursements d'actes médicaux et d'actes d'auxiliaires médicaux comme les orthophonistes. Les actes techniques médicaux sont codés selon la classification commune des actes médicaux (CCAM) alors que la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP) reste en vigueur pour les actes cliniques médicaux et les actes des auxiliaires médicaux notamment. D'autres prestations comme les forfaits liés aux IVG sont aussi enregistrés dans le DCIR.

## **1.5.2. Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)**

Les données du champ d'activité de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (MCO) et du champ d'activité de psychiatrie ont été utilisées dans les travaux de cette thèse.

### **1.5.2.1. Champ d'activité de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie**

Toute hospitalisation à temps complet et à temps partiel dans le champ d'activité de MCO d'un établissement de santé donne lieu à la production d'un résumé de sortie standardisé (RSS) conforme au contenu du dossier médical du patient et dans lequel sont recueillies des données administratives et médicales normalisées. Un RSS est constitué d'un ou de plusieurs résumés d'unité médicale (RUM). En particulier, le séjour d'un nouveau-né fait toujours l'objet de la production d'un RUM propre, même pour les enfants nés sans vie à partir de vingt-deux semaines révolues d'aménorrhée ou d'un poids d'au moins 500 grammes. Les informations médicales contenues dans le RUM concernent notamment les diagnostics d'hospitalisation. Depuis 2009, le diagnostic principal (DP), déterminé à la sortie du séjour, est le problème de santé pris en charge pendant le séjour qui a motivé l'admission du patient dans l'unité médicale. Lorsque le DP ne suffit pas rendre compte de la prise en charge du patient en termes médico-économiques un diagnostic relié est codé. Deux types de diagnostics associés peuvent aussi être recueillis. Le diagnostic associé significatif (DAS) est une affection, un symptôme ou tout autre motif de recours aux soins qui représente un problème de santé distinct supplémentaire ou une complication de la morbidité principale ou de son traitement. Il est considéré significatif s'il est pris en charge à titre diagnostique ou thérapeutique ou s'il majore l'effort de prise en charge d'une autre affection. Les diagnostics associés (DA) par convention résultent quant à eux des consignes de codage du PMSI MCO. Par exemple, pour être classé dans les groupes homogènes de malades (GHM) ad hoc, l'accouchement doit donner lieu à la saisie d'un code Z37 (Résultat de l'accouchement) en position de DA. Les actes médicaux réalisés pendant l'hospitalisation sont également enregistrés dans le RUM. Ils sont codés selon la CCAM<sup>181</sup>.

L'activité de consultations et de soins externes réalisée dans les établissements publics est également enregistrée sous la forme d'un résumé standardisé de facturation des actes et consultations externes (RSF-ACE). En effet, ceux-ci ne font pas l'objet d'un RUM. La spécialité du médecin ou de l'auxiliaire médical est enregistrée. Les consultations sont codées selon la NGAP et les actes selon la CCAM.

Les médicaments « en sus des GHS » sont également recueillis dans le PMSI MCO. En effet, les établissements de santé publics doivent produire un fichier complémentaire appelé FICHCOMP décrivant en particulier ces médicaments et dans lequel on trouve par exemple le code UCD du médicament, le nombre d'unités administrées (éventuellement fractionnaire), la date d'entrée du séjour ou le délai correspondant au nombre de jours entre la date d'entrée et la date d'administration. Ces 2 dernières variables permettent de calculer une date d'administration<sup>182</sup>. Pour les établissements de santé privés, les données relatives aux médicaments « en sus des GHS » sont disponibles dans l'enregistrement H (Prestations hospitalières : médicaments) des résumés standardisés de facturation (RSF)<sup>183</sup>. Cet enregistrement contient en particulier une date d'entrée du séjour ainsi qu'une quantité délivrée et un coefficient de fractionnement permettant de calculer une quantité effectivement administrée. Depuis mars 2018, les indications des médicaments « en sus des GHS » sont renseignées dans les fichiers évoqués dans ce même paragraphe. En revanche, tous les autres

médicaments prescrits au cours d'une hospitalisation sont intégrés dans le tarif du GHS et aucune information relative à ces médicaments n'est disponible dans le PMSI<sup>182</sup>.

En plus des données déjà décrites précédemment (actes et diagnostics pouvant être liés à la grossesse), le PMSI MCO contient un certain nombre de données relatives à la grossesse<sup>184</sup> :

- l'âge gestationnel, exprimé en nombre de semaines révolues d'aménorrhée, a été introduit dans les RUM de la mère et de l'enfant en mars 2008 (version 10c) pour les issues de grossesses au-delà de 22 SA ; pour la mère, il est saisi dans le RUM dans lequel est enregistré l'acte d'accouchement ; le recueil de l'âge gestationnel est exhaustif depuis mars 2010 ;
- une autre variable caractérisant le terme de la grossesse est recueillie depuis mars 2011 (version 11c) pour les autres issues de grossesse : il s'agit du nombre de jours depuis les dernières règles ; son recueil est quasi-exhaustif depuis mars 2012 ;
- le poids de naissance est renseigné dans les RUM de l'enfant ; il s'agit en fait depuis 2004 (version 9) du poids du nouveau-né à l'entrée dans l'unité médicale.

A partir de 2010, la cohérence entre l'âge gestationnel et le poids de naissance de l'enfant est contrôlée afin d'éviter des valeurs aberrantes. A partir de 2011, la date des dernières règles fait l'objet des mêmes contrôles de cohérence que l'âge gestationnel.

Le chaînage mère-enfant est lui disponible depuis 2011 pour les établissements publics et 2012 pour les établissements privés. Il permet de relier le séjour d'accouchement d'une mère au séjour de naissance de son enfant. Ce chaînage est possible grâce au « numéro anonyme mère-enfant », composé de 32 caractères et issu du cryptage du numéro anonyme de la mère. Afin de pouvoir différencier plus facilement les bébés en cas d'accouchements multiples dans l'année, une nouvelle variable « numéro de chaînage mère-enfant », correspondant au cryptage du « numéro administratif du séjour de la mère », a été créée en 2017. Un séjour de naissance étant seulement codé dans le PMSI à partir de 22 semaines d'aménorrhée (SA), ce chaînage n'est possible que pour les naissances vivantes, les enfants mort-nés ou les interruptions de grossesse après 22 SA<sup>185</sup>.

### **1.5.2.2. Champ d'activité de psychiatrie**

Le recueil d'informations médicalisé en psychiatrie (RIM-P) couvre les prises en charge à temps complet et à temps partiel sous la forme de résumés par séquence (RPS) et les prises en charge ambulatoires sous la forme de résumés d'activité ambulatoire (RAA). Le recueil des RAA concerne les centres médico-psychologiques (CMP) et les centres d'accueil thérapeutique à temps partiel (CATTP), mais aussi la psychiatrie de liaison en établissement sanitaire ou médicosocial. Les RPS et RPA contiennent en particulier des informations médicales sur le patient, comme le diagnostic principal ou motif principal de prise en charge, correspondant à celui qui a mobilisé l'essentiel de l'effort de soins pendant la séquence, ou des diagnostics et facteurs associés, correspond à une morbidité associée au diagnostic ou motif principal ayant contribué à alourdir la prise en charge. Les dates de début et de fin de séquence pour les RPS et les dates d'acte pour le RAA sont aussi disponibles<sup>183</sup>.

## 1.6. Objectifs des travaux de thèse

Les études pharmaco-épidémiologiques sur la grossesse exigent souvent de grandes populations d'étude, dans la mesure où les expositions et les événements d'intérêt, comme les MCM spécifiques, sont souvent rares. Les BDMA françaises, couvrant la quasi-totalité des 67 millions d'habitants en France, pourraient permettre de répondre à cette exigence. De plus, grâce à son contenu, décrit en 1.4, les BDMA françaises se montrent adaptées à la réalisation d'études pharmaco-épidémiologiques sur la grossesse, qu'il s'agisse d'études d'utilisation ou d'études de sécurité. Dans un contexte où les données d'exposition aux antiépileptiques en France étaient quasiment inexistantes, la Cnam et l'ANSM ont donc pu proposer un programme d'études pharmaco-épidémiologiques à partir des BDMA françaises pour répondre aux demandes qui leur avaient été adressées au sujet de l'impact sanitaire de l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse.

L'objectif général du projet de thèse, qui s'inscrit dans ce programme d'études, était d'étudier, à partir des BDMA françaises, l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse, ainsi que les risques associés à l'exposition *in utero* chez l'enfant. Cette thèse s'articule en trois parties. Les grossesses n'étant pas directement identifiables dans les BDMA françaises, le premier travail de cette thèse a consisté à identifier les grossesses à partir de leur issue. Un algorithme d'identification des grossesses a ainsi été construit et été utilisé pour évaluer l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse. De plus, la possibilité de chaîner le séjour d'accouchement de la mère au séjour de naissance de son enfant a permis d'étudier la sécurité de l'exposition *in utero* aux différents antiépileptiques chez l'enfant dans les deuxième et troisième travaux de cette thèse. Dans le deuxième travail de cette thèse, le risque de MCM spécifiques a été étudié alors que le risque de troubles du développement précoces a été étudié dans le troisième travail.

L'utilisation des BDMA françaises a fait l'objet d'un avis favorable de la Cnil dans le cadre de « la réalisation d'études de cohortes rétrospectives visant à décrire d'éventuels liens statistiques entre la consommation de spécialité pharmaceutique et la survenue de pathologies ou d'un décès » (décision DE-2011-078, 5/9/2011).

Ces études ont fait l'objet de deux articles scientifiques acceptés et d'un manuscrit soumis dans des revues internationales à comité de lecture. Elles ont aussi fait l'objet d'une communication orale au congrès du groupe européen sur l'utilisation du médicament (European Drug Utilisation Research Group Conference) en 2017 ainsi que de trois communications affichées au congrès annuel de la Société internationale de pharmaco-épidémiologie (International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management) en 2017 et 2018, dont deux avec communications orales courtes (spotlight session). Les deux articles publiés et le manuscrit soumis issus de ces travaux de thèse sont inclus dans chacune des trois parties suivantes de ce mémoire de thèse. Un travail sur l'utilisation des biothérapies pendant la grossesse, en dehors du programme de la thèse, a aussi été réalisé au cours de cette dernière année. Un article issu de ce travail a été soumis à la revue *pharmacoepidemiology and drug safety* en tant que co-premier auteur. Les communications orales et affichées sont présentées en Annexe, avec l'ensemble des autres travaux réalisés au cours des trois dernières années, inclus dans la thèse ou hors thématique de thèse.

Les tâches réalisées par le doctorant incluaient la participation à la conception des études, à l'élaboration des protocoles et à l'interprétation des résultats. Le doctorant a réalisé

l'ensemble des travaux de data management et des analyses statistiques et rédigé les 3 articles inclus dans cette thèse.



## 2. Algorithme d'identification des grossesses et étude de l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse en France entre 2007 et 2014

### 2.1. Problématique

Les BDMA françaises, en tant que bases de données de santé informatisées, n'ont pas été construites à l'origine dans un objectif de recherche, et *a fortiori* pour réaliser des études pharmaco-épidémiologiques sur la grossesse. Pour cette raison, les grossesses ne sont pas directement identifiables. Identifier les grossesses, leur issue, ainsi que leurs dates de début et de fin, était donc fondamental pour étudier l'exposition médicamenteuse pendant la grossesse et ses éventuelles conséquences sur l'enfant à naître.

Avant ce travail, des études épidémiologiques concernant la grossesse avaient été réalisées à partir des BDMA françaises<sup>186-188</sup> ou du seul PMSI<sup>189-192</sup>. Quelques études pharmaco-épidémiologiques avaient aussi été réalisées dans ce domaine à partir des BDMA françaises<sup>193-195</sup>. La méthode d'identification des grossesses y était rapportée de manière plus ou moins détaillée et aucune de ces études n'avait spécifiquement pour objet le développement d'un algorithme d'identification des grossesses. De plus, les types d'issues de grossesse inclus variaient d'une étude à l'autre. Le premier objectif de ce travail était donc de formaliser une méthode d'identification des grossesses dans les BDMA françaises.

Jusqu'en 2017, les données relatives à la prévalence de l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse en France étaient limitées. Les informations disponibles provenaient d'une étude réalisée à partir de l'EGB<sup>195</sup>. Cette étude s'intéressait à l'utilisation des médicaments pendant la grossesse sur la période 2011-2014 et n'était pas spécifiquement dédiée aux antiépileptiques. Avec 236 femmes enceintes exposées sur un total de 28 491 grossesses, cette étude retrouvait une prévalence de l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse de 8,3%. Parmi les 236 femmes exposées, 70 (29,7%) femmes étaient exposées à la lamotrigine, 36 (15,3%) à l'acide valproïque, 16 (6,8%) à la carbamazépine et 15 (6,4%) au topiramate.

Pourtant, la connaissance de la prévalence nationale de l'exposition aux antiépileptiques pendant la grossesse est particulièrement importante en terme d'épidémiologie descriptive et de surveillance sanitaire, d'autant plus que l'exposition *in utero* à certains antiépileptiques a été associée à une augmentation du risque de MCM<sup>107</sup> et de troubles du développement<sup>109</sup>. Le second objectif était donc d'étudier l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse entre 2007 et 2014 en utilisant l'algorithme précédemment construit. Cette étude d'utilisation a porté sur les données des patientes affiliées au régime général (y compris SLM) pour des raisons de complétude de l'information : avant 2009, seules les données du régime général étaient disponibles.

## 2.2. Résumé

*Blotière P-O, Weill A, Dalichampt M, et al. Development of an algorithm to identify pregnancy episodes and related outcomes in health care claims databases: An application to antiepileptic drug use in 4.9 million pregnant women in France. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2018. doi:10.1002/pds.4556 (article publié).*

**Objectifs.** 1) Proposer un algorithme d'identification des grossesses à partir des BDMA françaises. 2) Décrire l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse ainsi que son évolution entre 2007 et 2014 en France.

**Méthode.** 1) Les grossesses ont été identifiées entre 2007 et 2015 à partir de leur issue. Pour cela, tous les diagnostics d'hospitalisation et les actes médicaux relatifs à une fin de grossesse ont été recherchés dans le PMSI. Les données relatives aux IVG ambulatoires ont été identifiées grâce aux remboursements de forfaits IVG dans le DCIR. Les enregistrements correspondant à une même grossesse ont été traités de la façon suivante. Pour les naissances, définies comme toute issue de grossesse à partir de 22 SA dans le PMSI, le dernier enregistrement sur une période glissante de 26 semaines a été retenu. Pour les autres issues de grossesse, cette période était de 6 semaines. Deux naissances en moins de 26 semaines et 2 interruptions de grossesse en moins de 6 semaines étaient en effet considérées comme impossibles<sup>196</sup>. Les interruptions de grossesse retrouvées pendant une grossesse se terminant par une naissance ont été exclues, de même que les celles retrouvées dans les 10 semaines suivant une naissance<sup>196</sup>. Enfin, les grossesses ont été caractérisées selon leur issue : naissance vivante, naissance d'enfant mort-né, IVG, interruption médicale de grossesse (IMG), fausse couche spontanée, grossesse extra-utérine et autres issues (mole hydatiforme ou autre produit anormal de la conception).

La date de fin de grossesse a été déterminée à l'aide de la date exacte de l'acte médical. En l'absence d'acte médical, la date exacte d'entrée du séjour a été utilisée. Avant 2009, comme seul le mois de sortie du séjour était disponible, le 15<sup>ème</sup> jour de ce mois a été considéré comme la date de fin de grossesse. La date de début de grossesse a été calculée à partir de l'âge gestationnel, renseigné de façon exhaustive à partir de mars 2010 pour les naissances, ou, à défaut, à partir du nombre de jours depuis les dernières règles, renseigné de façon quasi-exhaustive à partir de mars 2012 pour les interruptions de grossesse. Lorsque ces 2 variables étaient manquantes, l'âge gestationnel médian observé dans le PMSI en 2014 pour chaque issue de grossesse a été utilisé. Pour les IVG ambulatoires dont le terme n'est pas renseigné dans le DCIR, un âge gestationnel médian de 6 semaines a été retenu à partir des données des bulletins d'IVG analysées par l'institut national d'études démographiques (Ined).

2) La prévalence de l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse a été calculée pour toutes les grossesses débutées entre 2007 et 2014 et identifiées à partir de l'algorithme, quelle que soit leur issue. Une femme était considérée comme exposée pendant les 30 jours suivant une délivrance.

**Résultats.** 1) Entre 2007 et 2015, 9 647 843 grossesses correspondant à 6 230 200 femmes ont été identifiées. Selon l'algorithme, 73,9% des grossesses se terminaient par une naissance vivante, 17,2% par une IVG, 4,2% par une fausse couche spontanée, 1,0% par une IMG et 0,4% par la naissance d'un enfant mort-né. Le nombre de naissances vivantes correspondait aux données de l'Insee, alors que le nombre d'IMG était plus élevé que le nombre d'attestations délivrées par les CPDPN. Les seules données nationales concernant les IVG

étant publiées par la direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees) sur la base de données issues des BDMA françaises, le nombre d'IVG n'a pu être comparé à aucune source externe. A partir de 2009, la date de début de grossesse calculée était égale à la date présumée de début de grossesse disponible dans le DCIR pour 78,7% des grossesses et n'en différait pas de plus d'une semaine dans 97,3% des cas. Le taux de chaînage mère-enfant atteignait 95,2% en 2015.

2) Parmi les 7 559 701 grossesses dont la date de début se situait entre 2007 et 2014, 6,7 pour mille étaient exposées à un antiépileptique. Le nombre de grossesses exposées aux antiépileptiques diminuait entre 2007 et 2014 (-69,4%), principalement en raison de la baisse de l'utilisation du clonazépam, de l'acide valproïque et du phénobarbital. Parallèlement, le nombre de grossesses exposées aux antiépileptiques de deuxième génération augmentait entre 2007 et 2014 (+73,4%), avec une hausse particulièrement forte de l'utilisation du lévétiracétam, de la prégabaline et de la lamotrigine. La prévalence de l'exposition aux antiépileptiques de deuxième génération pendant la grossesse a dépassé celle des antiépileptiques de première génération après 2010.

**Conclusion.** 1) Malgré certaines limites liées à la datation des grossesses avant que l'âge gestationnel ne soit disponible ou à l'identification de certaines issues de grossesse, cet algorithme d'identification des grossesses construit à partir des BDMA françaises présente un certain nombre d'avantages permettant de réaliser des études pharmaco-épidémiologiques liées à la grossesse. 2) L'application de cet algorithme à l'étude de l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse a montré une diminution de l'exposition à l'acide valproïque entre 2007 et 2014, même si la prévalence de son utilisation s'élevait encore à 0,7 pour mille grossesses en 2014.

## 2.3. Article

### **Development of an algorithm to identify pregnancy episodes and related outcomes in healthcare claims databases: an application to antiepileptic drug use in 4.9 million pregnant women in France**

Running title: Identifying pregnancies using French claims data

Pierre-Olivier Blotière<sup>1,2</sup>, Alain Weill<sup>1</sup>, Marie Dalichampt<sup>1</sup>, Cécile Billionnet<sup>1</sup>, Myriam Mezzarobba<sup>1</sup>, Fanny Raguideau<sup>3</sup>, Rosemary Dray-Spira<sup>3</sup>, Mahmoud Zureik<sup>3</sup>, Joël Coste<sup>1\*</sup>, François Alla<sup>2,4\*</sup>

\* co- last authors

<sup>1</sup> Department of Studies in Public Health, French National Health Insurance (CNAMTS), Paris, France,

<sup>2</sup> Université de Lorraine, université Paris-Descartes, Apemac, EA 4360, Nancy, France

<sup>3</sup> Department of Epidemiology of Health Products, The French National Agency for Medicines and Health Products Safety, Saint-Denis, France

<sup>4</sup> Université Bordeaux et CHU Bordeaux, CIC-EC 1401, Inserm U1219, Bordeaux, France

#### Correspondence

Pierre-Olivier Blotière, French National Health Insurance (CNAMTS), 50 Avenue du Professeur André Lemierre, 75986 Paris Cedex 20, France.

Email: pierre-olivier.blotiere@cnamts.fr

Key words: algorithm, antiepileptic drugs, claims data, French healthcare databases, pharmacoepidemiology, pregnancy

#### Key Points

- Access to claims databases provides an opportunity to study medication use and safety during pregnancy.
- Few articles have been specifically devoted to identification of pregnancies in claims databases and no algorithms based on the French healthcare databases have been published.
- We have developed an algorithm that captured all types of pregnancy outcome and accurately identified pregnancy episodes.
- Among 7,559,701 pregnancies starting between 2007 and 2014, 6.7 per 1,000 pregnancies were exposed to an AED.

Words: 3,259

The illustration part of this work has been previously presented at the 33<sup>rd</sup> International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management in Montreal, Canada (August 2017).

## **Abstract**

**Purpose:** Access to claims databases provides an opportunity to study medication use and safety during pregnancy. We developed an algorithm to identify pregnancy episodes in the French healthcare databases and applied it to study antiepileptic drug (AED) use during pregnancy between 2007 and 2014.

**Methods:** The algorithm searched the French healthcare databases for discharge diagnoses and medical procedures indicative of completion of a pregnancy. To differentiate claims associated with separate pregnancies, an interval of at least 28 weeks was required between two consecutive pregnancies resulting in a birth and 6 weeks for terminations of pregnancy. Pregnancy outcomes were categorized into live births, stillbirths, elective abortions, therapeutic abortions, spontaneous abortions and ectopic pregnancies. Outcome dates and gestational ages were used to calculate pregnancy start dates.

**Results:** According to our algorithm, live birth was the most common pregnancy outcome (73.9%), followed by elective abortion (17.2%), spontaneous abortion (4.2%), ectopic pregnancy (1.1%), therapeutic abortion (1.0%) and stillbirth (0.4%). These results were globally consistent with French official data. Among 7,559,701 pregnancies starting between 2007 and 2014, corresponding to 4,900,139 women, 6.7 per 1,000 pregnancies were exposed to an AED. The number of pregnancies exposed to older AEDs, comprising the most teratogenic AEDs, decreased throughout the study period (-69.4%), while the use of newer AEDs increased (+73.4%).

**Conclusions:** We have developed an algorithm that allows identification of a large number of pregnancies and all types of pregnancy outcomes. Pregnancy outcome and start dates were accurately identified and maternal data could be linked to neonatal data.

## Introduction

The exclusion of pregnant women from clinical trials results in a lack of information about the effects of medication use during pregnancy on maternal and fetal health. Access to claims databases therefore provides an opportunity to study medication use and safety during pregnancy. These databases are particularly useful, as these studies, often concerning rare exposures and rare birth outcomes, require large data sources. Routine post-marketing research is also possible, since information on a wide range of outcomes and all prescription drugs prescribed or dispensed during pregnancy is available. Ascertainment of medication use is based on pharmacy claims data and is independent of maternal or infant outcomes, which avoids parental recall bias<sup>1</sup>.

However, claims databases are usually not built for research purposes and algorithmic approaches must be developed in order to identify pregnancy episodes and related outcomes<sup>2</sup>. A few articles have been specifically devoted to this challenge, using the Clinical Practice Research Datalink (CPRD)<sup>2,3</sup> or North American claims databases<sup>1,4-8</sup>. In France, despite growing interest in pregnancy research using claims databases<sup>9-16</sup>, no algorithm has yet been published. However, some studies have explicitly reported the discharge diagnoses or medical procedures used to identify pregnancies<sup>9-11,13,16</sup>. Most studies were restricted to births and only a few studies included abortion and ectopic pregnancies<sup>9,12,14,16</sup>.

The primary objective of this study was therefore to develop an algorithm to identify pregnancy episodes and related outcomes using the French healthcare databases, which covers 99% of the 67 million inhabitants in France<sup>17</sup>. The secondary objective was to apply this algorithm to the analysis of antiepileptic drug (AED) use during pregnancy in France between 2007 and 2014. Studying AED use during pregnancy is of particular interest, as prenatal exposure to some older AEDs has been found to be associated with increased risks of major congenital malformations<sup>18</sup>, and prenatal exposure to valproic acid has been found to be associated with an increased risk of autism spectrum disorder<sup>19</sup>.

## Methods

### Data source

This study was conducted using the French national health insurance information system (SNIIRAM), which consists of two French nationwide datasets linked by a unique patient identifier: the French national health insurance database (DCIR) and the French hospital discharge database (PMSI). French national health insurance covers the entire French population and is divided into several specific schemes, including the general scheme for salaried workers (87% of the population), the self-employed workers scheme (6%), the farmers scheme (5%) and other additional schemes covering the remaining 2%<sup>20</sup>.

The DCIR database contains all individualized and anonymous healthcare claims reimbursed by French National Health Insurance. These claims include, in particular, dispensed drugs and medical procedures. The DCIR database also collects patient data such as age, gender and eligibility for 100% health insurance coverage for serious and costly long-term diseases (LTD) coded according to the International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> Revision (ICD-10), but does not contain other outpatient medical indications. The PMSI database provides detailed medical information on all admissions in public and private hospitals in France, including discharge diagnosis ICD-10 codes and medical procedures coded according to the French medical classification for clinical procedures (CCAM).

## Algorithm

Pregnancies were identified on the basis of their outcome from the DCIR database for outpatient medical abortions and from the PMSI database for all other pregnancy outcomes. The algorithm searched the databases for discharge diagnoses and medical procedures indicative of completion of a pregnancy coded between 2007 and 2015. Diagnoses and procedures are presented in Table 1. All records associated with unknown women identifiers, which could not be linked to any other data, were discarded. A flowchart describing the algorithm is available in supplementary material (supplementary figure 1).

In the first step, all records of codes indicative of completion of a pregnancy in the PMSI database were grouped into two categories: (1) births (end of pregnancy  $\geq 22$  weeks after the last menstrual period [LMP]); (2) any terminations of pregnancy  $< 22$  weeks after the LMP. Codes representing the same pregnancy were then removed: for each woman, duplicate records were addressed separately in the 2 groups by choosing the last code as the pregnancy outcome within a predetermined time-frame. A 28-week span was used for births and a 6-week span was used for terminations of pregnancy, as consecutive pregnancies within these time-frames were deemed implausible<sup>21</sup>.

In the second step, all records of codes related to outpatient medical abortions were identified in the DCIR database and duplicate records were addressed in a similar way to duplicate records of terminations of pregnancy in the PMSI database. Only outpatient medical abortions performed outside a 6-week span before and after a termination of pregnancy identified in the first step were included.

In the third step, terminations of pregnancy occurring during a pregnancy resulting in a birth were excluded. Terminations of pregnancy occurring during the first 10 weeks after a birth were also excluded<sup>21</sup>.

Pregnancy outcomes were finally categorized into live births, stillbirths, elective abortions (both inpatient and outpatient), therapeutic abortions, spontaneous abortions, ectopic pregnancies, and other outcomes (hydatidiform mole or other abnormal products of conception).

### *Pregnancy start date*

Pregnancy start dates were calculated from:

(1) pregnancy outcome dates. Exact admission, discharge and medical procedure dates have been recorded in the PMSI database since 2009 (supplementary figure 2). When a medical procedure was performed, the exact procedure date was used as the outcome date, which was the case for 97.0% of all births and 91.7% of all inpatient induced abortions. Otherwise, the exact admission date was used. Before 2009, only admission and discharge months were available in the PMSI database and the outcome date was considered to be the fifteenth day of the month of admission.

(2) gestational ages or numbers of days after the LMP. Gestational age has been recorded in the PMSI database since March 2008<sup>22</sup> and exhaustively since March 2010 for all births. It is expressed in completed gestational weeks and has been validated<sup>23</sup>, with a high positive predictive value<sup>24</sup>. For inpatient abortions and other pregnancy outcomes, the number of days after the LMP has been recorded since March 2011<sup>22</sup> and exhaustively since March 2012 (supplementary figure 2). The median gestational ages observed in the PMSI database in 2014 were therefore used to replace missing gestational ages or numbers of days after the LMP according to the type of pregnancy

outcome. For this purpose, abortions were further detailed according to trimester and method (supplementary table 1).

This pregnancy start date was compared to an estimated conception date recorded in the DCIR database independently of the information available in the PMSI database. This estimated conception date is reported only for women entitled to maternity leave, which excludes all pregnancies ending before 22 weeks and self-employed workers, regardless of the pregnancy outcome.

#### *Comparison with official national data*

The number of pregnancies identified by the algorithm was compared to official national data for 2014. Official data on live births are published by the National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE), which records all births occurring in France. Data on therapeutic abortions are published by the French Biomedicine Agency and correspond to the number of authorized abortions and not the total number of abortions actually performed. Official data on elective abortions, corresponding to the number of abortion procedures and not the number of distinct pregnancies, are based on the French healthcare databases, not allowing any valid comparisons.

#### *Linkage between maternal and neonatal data*

Linkage between maternal and neonatal data has been possible in the PMSI database since 2011 by means of a common identifier shared by the mother and her child and present in both the delivery stay and the birth stay. As a birth stay is coded in the PMSI database only for children with a gestational age  $\geq 22$  weeks after the LMP, this linkage is possible for live births, stillbirths and therapeutic abortions after 22 weeks.

#### Antiepileptic drug use

As women may have multiple pregnancies during the study period, the unit of analysis was a pregnancy. All pregnancies starting between 2007 and 2014, regardless of the outcome, were eligible for inclusion. The mother had to have continuous health insurance enrolment for a 1-year period before pregnancy. The study was based on the national health insurance general scheme to ensure complete availability of data throughout the study period.

AEDs were defined according to the World Health Organization (WHO) Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification (supplementary table 2). AEDs marketed before the early 1990s are traditionally referred to as “older” AED, whilst drugs that were introduced later are referred to as “newer” AED<sup>25</sup>. Women were considered to be exposed during the 30 days following dispensing.

Prevalence of AED use during pregnancy was assessed between 2007 and 2014. Prevalence was defined as the number of pregnancies exposed to AEDs per 1,000 pregnancies. Prevalence rates were calculated overall, by drug group (older versus newer AEDs) and by ATC classes. Drug use was also described by trimester of pregnancy: day 0 to day 90 (first trimester), day 91 to day 181 (second trimester) and day 182 until delivery (third trimester). If a period of exposure began in a given trimester and carried over into the subsequent trimester, both trimesters were considered to be exposed. Trends were also investigated, especially for pregnant women with epilepsy, identified with LTD codes G40 and G41. All epileptic women without epilepsy recorded as an LTD were missed.

A sensitivity analysis was conducted to account for uncertainty in estimating the time period during which a woman was pregnant: a lower limit for prevalence rates was calculated using the 5<sup>th</sup>

percentile of gestational age instead of the median when gestational age was missing and an upper limit was calculated using the 95<sup>th</sup> percentile of gestational age.

## Results

### Algorithm

The algorithm identified 6,230,200 women who had 9,647,843 pregnancies between 2007 and 2015 (Table 2). Mean age at the end of pregnancy was 29.5 years. Live birth was the most common pregnancy outcome (73.9%), followed by elective abortion (17.2%), spontaneous abortion (4.2%), ectopic pregnancy (1.1%), therapeutic abortion (1.0%) and stillbirth (0.4%). From 2009 onwards, the estimated conception date available for women entitled to maternity leave was equal to the pregnancy start date calculated in the PMSI database for 78.7% of pregnancies and did not differ by more than one gestational week for 97.3% of pregnancies.

When taking into account multiple births and pregnancies associated with unknown mother identifiers, the algorithm missed only 0.05% of all live births declared in 2014 (supplementary table 3). The number of pregnancies ending in therapeutic abortions was higher than the official number of authorized abortions. The proportion of unknown mother identifiers was the highest for elective abortions (8% in 2014).

Linkage between maternal and neonatal data was available only for public hospitals in 2011 and has been available for both public and private hospitals since 2012. Linkage rates increased between 2012 and 2015 from 88.5% to 95.2% (Table 3). Linkage rates were 5 points higher for live births than for stillbirths or therapeutic abortions after 22 weeks during the period 2011-2015.

### Antiepileptic drug use

Over the study period, 7,559,701 pregnancies, representing 4,900,139 pregnant women, met the inclusion and exclusion criteria. In this population, 6.7 per 1,000 pregnancies were exposed to AEDs: 3.2 to older AEDs and 4.0 to newer AEDs (supplementary table 4). The most commonly used older AEDs were clonazepam, valproic acid, carbamazepine and phenobarbital with prevalence rates of 1.5, 1.1, 0.6 and 0.1, respectively. The most commonly used newer AEDs were lamotrigine, pregabalin, levetiracetam, topiramate, gabapentin and oxcarbazepine with prevalence rates of 1.9, 1.0, 0.6, 0.4, 0.3 and 0.2, respectively. Prevalence rates were < 0.1 for the remaining AEDs. Among pregnancies ending in a live birth, 6.3 per 1,000 pregnancies were exposed to AEDs.

Exposure to valproic acid, carbamazepine, clonazepam and pregabalin decreased after the first trimester of pregnancy, while exposure to lamotrigine and levetiracetam remained stable throughout pregnancy (Figure 1).

The number of pregnancies exposed to older AEDs decreased over the study period (-69.4%) (Figure 2), mainly driven by the declining use of clonazepam, valproic acid and phenobarbital (Figure 3). The use of newer AEDs increased (+73.4%) concomitantly with this decreased use of older AEDs, and newer AEDs became more commonly used than older AEDs after 2010. In particular, the use of levetiracetam, pregabalin and lamotrigine rapidly increased over the study period. The proportion of women with epilepsy as an LTD among newer AED users decreased from 29.7% to 23.3% between 2007 and 2014 (Figure 4).

Using the 5<sup>th</sup> or 95<sup>th</sup> percentile of gestational age instead of the median did not dramatically change the results (Figure 2).

## Discussion

### Algorithm

This is the first algorithm to be developed in order to identify pregnancies from the French healthcare databases. As the French healthcare databases cover almost all of the French population, this algorithm is a useful tool to conduct studies concerning rare drug exposures or maternal conditions and rare maternal or neonatal outcomes. The algorithm captured all types of pregnancy outcome (live birth, stillbirth, elective abortion, therapeutic abortion, spontaneous abortion and ectopic pregnancy), allowing not only live births but also other pregnancy outcomes to be included in such studies.

The number of pregnancies identified by the algorithm was compared to official data for live births and therapeutic abortions, demonstrating a high degree of agreement for live births, with a difference of only 2,000 pregnancies in 2014. This difference can probably be explained by home deliveries, although codes related to examination after delivery outside hospital were included in the algorithm. Such a comparison was not possible for elective abortions.

The algorithm accurately identified the time period during which a woman was pregnant, as shown by the high concordance rate between the estimated conception date and the pregnancy start date calculated by the algorithm, as a result of the availability of exact pregnancy outcome dates since 2009 and gestational age since March 2010 for births and March 2012 for other outcomes. Unlike many other claims databases, gestational age is directly available in the PMSI database, without the need for linkage to other administrative data, such as vital records<sup>26</sup>. Accurate identification of pregnancy episodes from March 2010 for births and March 2012 for other outcomes should limit misclassification of medication exposure during pregnancy, especially during critical trimesters or months of pregnancy.

Linkage between maternal and neonatal data has been available in the PMSI since 2011 for births  $\geq 22$  weeks after the LMP, including stillbirths and therapeutic abortions. The linkage rate was greater than 95% in 2015. Deterministic linkage was possible without the need for probabilistic linkage. This linkage is essential to study the effects of medication exposure or a given condition during pregnancy on neonatal outcomes. The only nationwide study using this linkage published to date was designed to assess the association between maternal gestational diabetes and the risk of adverse neonatal outcomes, such as perinatal death, asphyxia, macrosomia, etc<sup>15</sup>.

This study presents two main limitations. First of all, although healthcare claims data can be exhaustive, readily available and reasonably inexpensive, making them attractive for large-scale studies, they are not designed for research purposes, unlike registries or, more generally, *ad hoc* prospectively collected databases, and can be susceptible to misclassification<sup>20,27</sup>. In our study, the proposed algorithm was based on ICD-10 diagnosis codes and medical procedure codes that may be subject to coding errors, and data from medical records could not be used to validate pregnancy outcomes. For instance, the excess number of therapeutic abortions identified by the algorithm could be explained by the omission of the diagnosis code "Problems related to unwanted pregnancy". However, as the PMSI database is used for planning and funding purposes and is subject to coding quality control, coding errors should therefore be limited.

In addition, some pregnancies may not have been identified, particularly anonymized abortions, which can be requested by minors<sup>28</sup> and which represented up to 8% of all elective abortions in 2014. Spontaneous abortions which are not managed in hospital were also missed: the proportion of spontaneous abortions identified with the algorithm was 4.2%, while spontaneous abortion occurs in about 15% of all clinically recognized pregnancies<sup>29</sup>. Finally, stillbirths might have

been slightly overestimated before March 2011 because therapeutic abortions  $\geq 22$  weeks after the LMP for maternal indications, which are far less common than therapeutic abortions for fetal indications, cannot be distinguished from stillbirths.

A second limitation of this study is that exact pregnancy outcome dates were not available before 2009, which could result in imprecise pregnancy start dates. However, the overall prevalence of AED use in our study did not differ by more than 1.3% when the first day or last day of the month of discharge was used instead of the 15<sup>th</sup> day. Another source of uncertainty is the absence of recording of gestational age before 2010 for births and 2013 for other outcomes, requiring for instance the use of median gestational ages observed after 2013 in the PMSI database: exposure misclassification could not be ruled out, especially for drugs that are not used chronically like AEDs<sup>30</sup>. In particular, preterm deliveries could not be identified when gestational age was missing. Assigning the same median gestational age to all preterm or full-term live births therefore resulted in too long durations of pregnancy for preterm deliveries. However, the 5th percentile of gestational age was used in a sensitivity analysis and did not substantially change the results.

### Antiepileptic drug use

This algorithm was implemented in a population of almost 5 million women starting a pregnancy between 2007 and 2014. Over the study period, 6.7 per 1,000 pregnancies were exposed to an AED, compared to 8.3 in a previous study based on a small sample of the SNIIRAM database<sup>16</sup>. The prevalence rate, restricted to live births, was 6.3 per 1,000 pregnancies, which was higher than those observed in seven European regions, with prevalence rates ranging from 4.3 in The Netherlands to 6.0 in Wales<sup>31</sup>. However, these prevalence rates cannot be compared directly, as the indications for AEDs vary from one country to another. An American study based on administrative health plan data found that 2% of women who gave birth between 2001 and 2007 were exposed to an AED during pregnancy, but mainly for the treatment of psychiatric or pain disorders<sup>32</sup>.

The decreased use of older AEDs and the increased use of newer AEDs between 2007 and 2014 were in line with worldwide trends<sup>32-34</sup>. In particular, the proportion of pregnancies exposed to valproic acid, the most teratogenic AED<sup>18</sup>, decreased between 2007 and 2014<sup>19,33-36</sup>. These trends could be explained by changes in practice guidelines and improved medical knowledge, but other explanations such as changes in population cannot be ruled out. However, valproic acid use during pregnancy remained high in France, particularly during the first trimester of pregnancy, corresponding to the period of greatest risk for the teratogenic effects of medications. As the indication for which a drug is prescribed is not available in the DCIR database, we assessed AED use among women with epilepsy LTD status and observed a decrease in the proportion of women with epilepsy among newer AEDs users between 2007 and 2014, suggesting that the increased use of newer AEDs could be partially explained by a growing use of these drugs in indications other than epileptic disorders, as already documented in Italy and Denmark<sup>37,38</sup>.

### **Conclusion**

We have developed an algorithm based on claims data with a number of key strengths for the study of medication use and safety in pregnancy research, especially for pregnancies ending more than 22 weeks after the LMP: the availability of a large study population, accurate calculation of pregnancy outcome and start dates since March 2010, and availability of linkage between maternal and neonatal data since January 2011.

#### Ethics statement

The authors state that no ethical approval was needed.

#### Acknowledgments

The authors thank A. Saul and G. Maura for assistance in writing the manuscript, and P. Berveiller, A. Serfaty and M. Tournaire for providing us with their comments and suggestions on the pregnancy algorithm.

#### Conflict of Interest:

The authors are employees of the French National Health Insurance (CNAMTS), the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM), or belong to the French National Institute of Health and Medical Research (INSERM), and have no conflicts of interest with the Pharmaceutical Industry.

## References

1. Manson JM, McFarland B, Weiss S. Use of an automated database to evaluate markers for early detection of pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001;**154**:180–187.
2. Devine S, West S, Andrews E, *et al.* The identification of pregnancies within the general practice research database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;**19**:45–50. doi:10.1002/pds.1862.
3. Hardy JR, Holford TR, Hall GC, Bracken MB. Strategies for identifying pregnancies in the automated medical records of the General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;**13**:749–759. doi:10.1002/pds.935.
4. Hornbrook MC, Whitlock EP, Berg CJ, *et al.* Development of an algorithm to identify pregnancy episodes in an integrated health care delivery system. *Health Serv Res* 2007;**42**:908–927. doi:10.1111/j.1475-6773.2006.00635.x.
5. Kuklina EV, Whiteman MK, Hillis SD, *et al.* An enhanced method for identifying obstetric deliveries: implications for estimating maternal morbidity. *Matern Child Health J* 2008;**12**:469–477. doi:10.1007/s10995-007-0256-6.
6. Palmsten K, Huybrechts KF, Mogun H, *et al.* Harnessing the Medicaid Analytic eXtract (MAX) to Evaluate Medications in Pregnancy: Design Considerations. *PLoS One* 2013;**8**:e67405. doi:10.1371/journal.pone.0067405.
7. Naleway AL, Gold R, Kurosky S, *et al.* Identifying pregnancy episodes, outcomes, and mother-infant pairs in the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2013;**31**:2898–2903. doi:10.1016/j.vaccine.2013.03.069.
8. Ailes EC, Simeone RM, Dawson AL, Petersen EE, Gilboa SM. Using insurance claims data to identify and estimate critical periods in pregnancy: An application to antidepressants. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol* 2016;**106**:927–934. doi:10.1002/bdra.23573.
9. Fernandez H, Legendre G, Blein C, Lamarsalle L, Panel P. Tubal sterilization: pregnancy rates after hysteroscopic versus laparoscopic sterilization in France, 2006–2010. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;**180**:133–137. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.04.043.
10. Le Meur N, Gao F, Bayat S. Mining care trajectories using health administrative information systems: the use of state sequence analysis to assess disparities in prenatal care consumption. *BMC Health Serv Res* 2015;**15**:200. doi:10.1186/s12913-015-0857-5.
11. Chantry AA, Deneux-Tharoux C, Bonnet M-P, Bouvier-Colle M-H. Pregnancy-related ICU admissions in France: trends in rate and severity, 2006–2009. *Crit Care Med* 2015;**43**:78–86. doi:10.1097/CCM.0000000000000601.
12. Raguideau F, Mezzarobba M, Zureik M, Weill A, Ricordeau P, Alla F. Compliance with pregnancy prevention plan recommendations in 8672 French women of childbearing potential exposed to acitretin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;**24**:526–533. doi:10.1002/pds.3763.
13. Goueslard K, Cottenet J, Mariet A-S, *et al.* Early cardiovascular events in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2016;**15**:15. doi:10.1186/s12933-016-0338-0.
14. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, *et al.* Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ* 2016;**353**:i2002.
15. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, *et al.* Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia* 2017;**60**:636–644. doi:10.1007/s00125-017-4206-6.
16. Demailly R, Escolano S, Quantin C, Tubert-Bitter P, Ahmed I. Prescription drug use during pregnancy in France: a study from the national health insurance permanent sample. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;**26**:1126–1134. doi:10.1002/pds.4265.
17. Bezin J, Duong M, Lassalle R, *et al.* The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;**26**:954–962. doi:10.1002/pds.4233.
18. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, *et al.* Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;**78**:1692–1699. doi:10.1212/WNL.0b013e3182574f39.

19. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, *et al.* Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013;**309**:1696–1703. doi:10.1001/jama.2013.2270.
20. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, *et al.* Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017;**65 Suppl 4**:S149–S167. doi:10.1016/j.respe.2017.05.004.
21. Jackson E, Glasier A. Return of ovulation and menses in postpartum nonlactating women: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2011;**117**:657–662. doi:10.1097/AOG.0b013e31820ce18c.
22. Ministère des affaires sociales et de la santé. Manuel des groupes homogènes de malades, version 2016 de la classification. 2016. Available at: [http://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bos/2016/sts\\_20160005\\_0001\\_p000.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bos/2016/sts_20160005_0001_p000.pdf). Accessed November 23, 2017.
23. Quantin C, Cottenet J, Vuagnat A, *et al.* [Quality of perinatal statistics from hospital discharge data: comparison with civil registration and the 2010 National Perinatal Survey]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2014;**43**:680–690. doi:10.1016/j.jgyn.2013.09.004.
24. Pierron A, Revert M, Goueslard K, *et al.* [Evaluation of the metrological quality of the medico-administrative data for perinatal indicators: A pilot study in 3 university hospitals]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2015;**63**:237–246. doi:10.1016/j.respe.2015.05.001.
25. Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurol* 2004;**3**:618–621. doi:10.1016/S1474-4422(04)00882-8.
26. Margulis AV, Palmsten K, Andrade SE, *et al.* Beginning and duration of pregnancy in automated health care databases: review of estimation methods and validation results. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;**24**:335–342. doi:10.1002/pds.3743.
27. Funk MJ, Landi SN. Misclassification in administrative claims data: quantifying the impact on treatment effect estimates. *Curr Epidemiol Rep* 2014;**1**:175–185. doi:10.1007/s40471-014-0027-z.
28. Legifrance. Décret n°2002-799 du 3 mai 2002 relatif à la prise en charge anonyme et gratuite des interruptions volontaires de grossesse pratiquées sur des mineures sans consentement parental. Available at: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000226535>. Accessed November 23, 2017.
29. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;**78**:179–190.
30. Toh S, Mitchell AA, Werler MM, Hernández-Díaz S. Sensitivity and specificity of computerized algorithms to classify gestational periods in the absence of information on date of conception. *Am J Epidemiol* 2008;**167**:633–640. doi:10.1093/aje/kwm367.
31. Charlton R, Garne E, Wang H, *et al.* Antiepileptic drug prescribing before, during and after pregnancy: a study in seven European regions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;**24**:1144–1154. doi:10.1002/pds.3847.
32. Bobo WV, Davis RL, Toh S, *et al.* Trends in the use of antiepileptic drugs among pregnant women in the US, 2001-2007: a medication exposure in pregnancy risk evaluation program study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;**26**:578–588. doi:10.1111/ppe.12004.
33. Wen X, Meador KJ, Hartzema A. Antiepileptic drug use by pregnant women enrolled in Florida Medicaid. *Neurology* 2015;**84**:944–950. doi:10.1212/WNL.0000000000001304.
34. Eurap Study Group. Utilization of antiepileptic drugs during pregnancy: comparative patterns in 38 countries based on data from the EURAP registry. *Epilepsia* 2009;**50**:2305–2309. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02093.x.
35. Vajda FJE, Hollingworth S, Graham J, *et al.* Changing patterns of antiepileptic drug use in pregnant Australian women. *Acta Neurol Scand* 2010;**121**:89–93. doi:10.1111/j.1600-0404.2009.01260.x.
36. Man S-L, Petersen I, Thompson M, Nazareth I. Antiepileptic drugs during pregnancy in primary care: a UK population based study. *PLoS One* 2012;**7**:e52339. doi:10.1371/journal.pone.0052339.

37. Savica R, Beghi E, Mazzaglia G, *et al.* Prescribing patterns of antiepileptic drugs in Italy: a nationwide population-based study in the years 2000-2005. *Eur J Neurol* 2007;**14**:1317–1321. doi:10.1111/j.1468-1331.2007.01970.x.
38. Tsiropoulos I, Gichangi A, Andersen M, Bjerrum L, Gaist D, Hallas J. Trends in utilization of antiepileptic drugs in Denmark. *Acta Neurol Scand* 2006;**113**:405–411. doi:10.1111/j.1600-0404.2006.00639.x.

Table 1. Data used to identify pregnancy outcomes in the SNIIRAM databases

Live births	Associated diagnoses Z37, Z3900 <sup>a</sup> or principal diagnoses O80, O81, O82, O83, O84 OR delivery procedure <sup>b</sup> WITHOUT diagnoses indicative of stillbirth or therapeutic abortions ≥ 22 weeks after the LMP
Stillbirths	Associated diagnoses Z37.1, Z37.3, Z37.4, Z37.6, Z37.7 WITHOUT principal diagnosis O35 before March 2011 Associated diagnoses Z37.10, Z37.30, Z37.40, Z37.60, Z37.70 <sup>c</sup> after March 2011
Elective abortions	
Inpatient elective abortions	Principal diagnoses O04, O05, O06, O07 AND procedure indicative of inpatient abortion <sup>d</sup> AND associated diagnosis Z640
Outpatient medical abortions	Procedure indicative of outpatient medical abortion <sup>e</sup>
Therapeutic abortions	
< 22 weeks after the LMP	Principal diagnoses O04, O05, O06, O07 AND procedure indicative of inpatient abortion <sup>d</sup> WITHOUT associated diagnosis Z640
≥ 22 weeks after the LMP	Associated diagnoses Z37.1, Z37.3, Z37.4, Z37.6, Z37.7 AND principal diagnosis O35 before March 2011 Associated diagnoses Z37.11, Z37.31, Z37.41, Z37.61, Z37.71 <sup>c</sup> after March 2011
Other abortions	Principal diagnoses O04, O05, O06, O07 WITHOUT procedure indicative of inpatient abortion <sup>d</sup>
Spontaneous abortions	Principal diagnosis O03
Ectopic pregnancies	Principal diagnosis O00 OR procedure indicative of ectopic pregnancy <sup>f</sup>
Others <sup>g</sup>	Principal diagnosis O01, O02

Note:

Stillbirth = death of a fetus with a gestational age ≥ 22 weeks after the LMP or with a birth weight ≥ 500 g.

Spontaneous abortion = death of a fetus with a gestational age < 22 weeks after the LMP and a birth weight < 500 g

Elective abortion = termination of pregnancy at the woman's request for reasons other than maternal health or fetal disease, possible until 14 weeks after the LMP in France.

<sup>a</sup>Care and examination immediately after delivery outside hospital

<sup>b</sup>CCAM codes JQGD010, JQGD012, JQGD004, JQGD001, JQGD003, JQGD008, JQGD013, JQGD005, JQGD002, JQGD007, JQGA002, JQGA004, JQGA003, JQGA005

<sup>c</sup>The extension “0” indicates stillbirth, excluding therapeutic abortion and “1” indicates therapeutic abortion

<sup>d</sup>CCAM codes JNJD001, JNJD002 (surgical abortion), JNJP001 (medical abortion)

<sup>e</sup>Outpatient procedure codes 2422, 3329 (management of medical abortion), 2415 (mifepristone), 2416 (prostaglandin), available only for the general scheme before 2009

<sup>f</sup>CCAM codes JJFA001, JJFC001 (Salpingectomy), JJA002, JJC002 (fimbrial evacuation), JJJ001 (*In situ* injection of methotrexate), JJPA001, JJPC001 (salpingostomy), JQGA001 (Removal of abdominal pregnancy more than 13 weeks after the LMP)

<sup>g</sup>Hydatidiform mole or other abnormal products of conception.

Table 2. Distribution of pregnancy episodes by maternal age, type of outcome and twin pregnancies over the 2007-2015 study period.

	n	%
Maternal age at the end of pregnancy (years)		
Mean ( $\pm$ STD)	29.5 ( $\pm$ 5.9)	
12-19	425,596	4.4%
20-29	4,460,709	46.2%
30-39	4,283,905	44.4%
40-49	471,374	4.9%
50-59	2,307	0.0%
Unknown	3,952	0.0%
Pregnancy outcome		
Live births	7,126,842	73.9%
Stillbirths	42,460	0.4%
Elective abortions	1,656,987	17.2%
Inpatient elective abortions	1,390,962	14.4%
Outpatient medical abortions	266,025	2.8%
Therapeutic abortions	93,449	1.0%
< 22 weeks after the LMP	69,364	0.7%
$\geq$ 22 weeks after the LMP	24,085	0.2%
Total abortions <sup>a</sup>	1,830,965	19.0%
Spontaneous abortions	407,925	4.2%
Ectopic pregnancies	108,529	1.1%
Others <sup>b</sup>	131,122	1.4%
Total pregnancy episodes	9,647,843	
Total pregnant women	6,230,200	
Twin pregnancies (live births)		
	119,404	1.7%

<sup>a</sup>Including "other abortion" type

<sup>b</sup>Hydatidiform mole or other abnormal products of conception

Table 3. Linkage rates between maternal and neonatal data for all births (live births, stillbirths and therapeutic abortions  $\geq 22$  weeks after the LMP) by calendar year

	Live birth	Stillbirth	Therapeutic abortion $\geq 22$ weeks after the LMP	Total births
2011	57.9%	55.7%	60.6%	57.9%
2012	88.5%	81.3%	78.9%	88.5%
2013	91.8%	86.4%	85.0%	91.8%
2014	93.9%	88.5%	88.6%	93.8%
2015	95.2%	89.7%	91.0%	95.2%
Total 2011-2015	85.3%	79.9%	80.5%	85.3%

Figure 1. Proportion of pregnancies exposed to the most commonly used AEDs according to trimester of pregnancy.

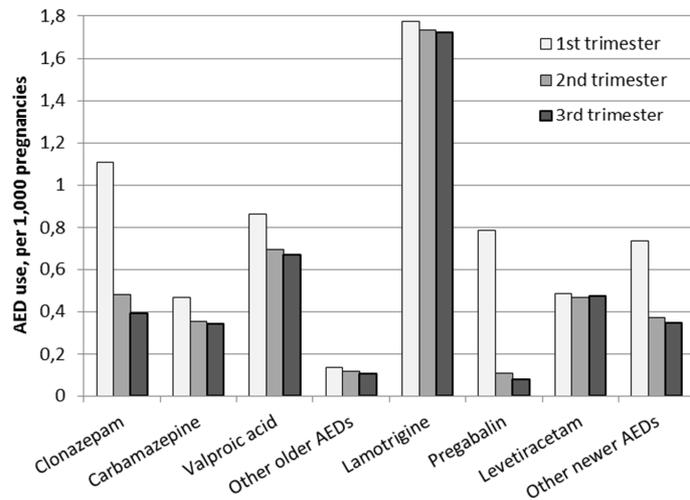


Figure 2. Proportion of pregnancies exposed to all types of AEDs and to older and newer AEDs. Dotted lines represent the proportion of pregnancies exposed to AED using the 5<sup>th</sup> and 95<sup>th</sup> percentile of gestational age instead of the median (sensitivity analysis).

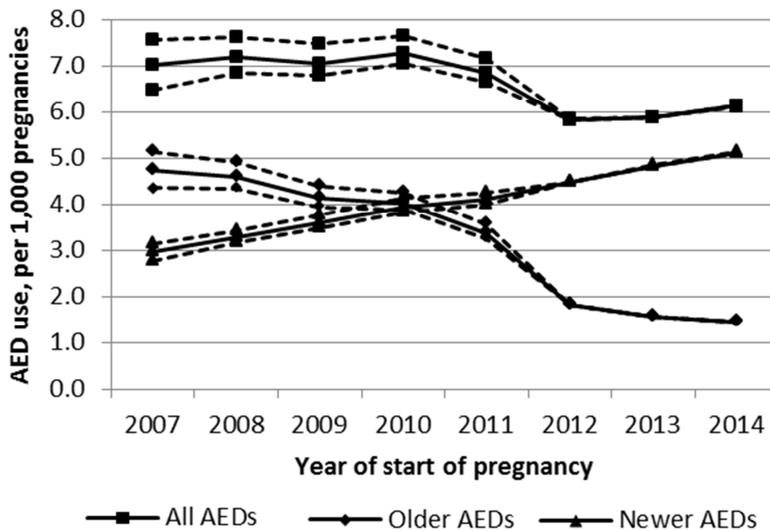
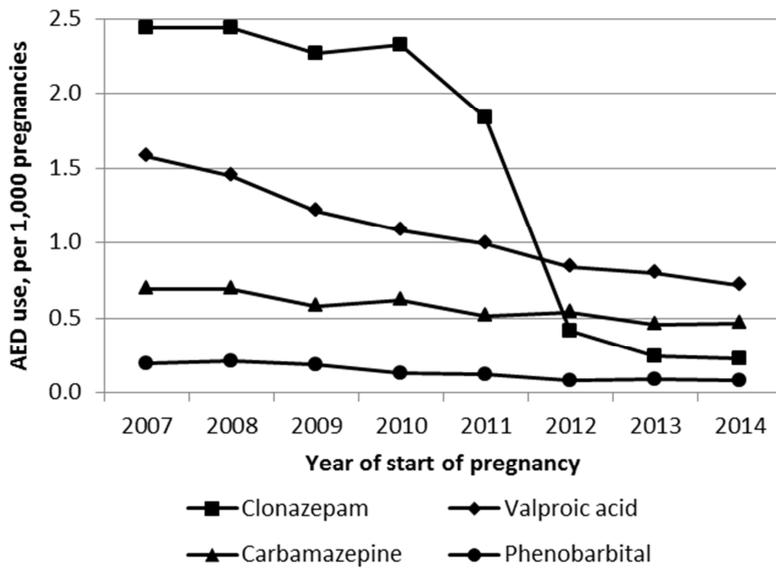


Figure 3. Proportion of pregnancies exposed to the most commonly used older (A) and newer (B) AEDs.

A



B

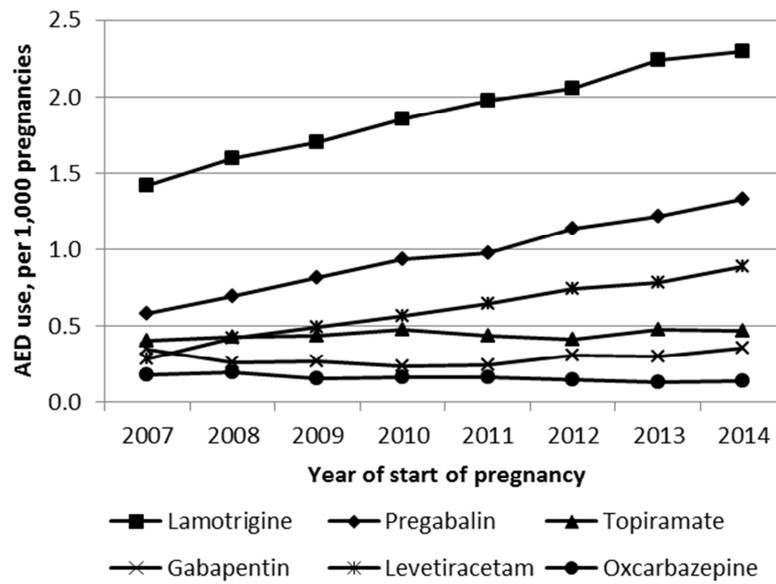
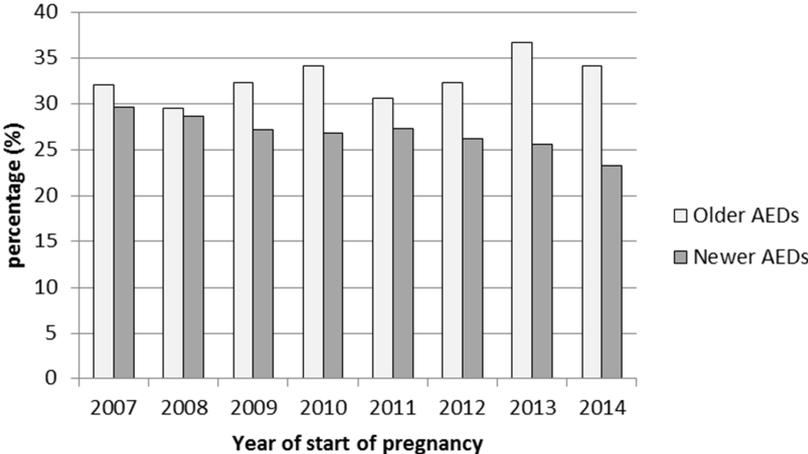


Figure 4. Proportion of women with epilepsy LTD status among newer and older AED users after excluding clonazepam from the analysis.



*Clonazepam was excluded from the analysis because off-label use was common until the French health authorities took measures to limit off-label use in November 2011.*

Supplementary table 1: Median gestational age in weeks after the LMP observed in the PMSI in 2014 and interquartile range

	N	Median	Interquartile range
Live birth	793,577	39	2
Stillbirth	4,066	30	12
Therapeutic abortion < 22 weeks after the LMP			
Medical abortion	204	14	9
Surgical abortion, 1 <sup>st</sup> trimester	1,551	10	5
Surgical abortion, 2 <sup>nd</sup> trimester	1,409	17	4
Therapeutic abortion ≥ 22 weeks after the LMP			
Inpatient elective abortion			
Medical abortion	28,534	7	1
Surgical abortion, 1 <sup>st</sup> trimester	29,115	9	3
Surgical abortion, 2 <sup>nd</sup> trimester	238	13	3
Other abortion	2,152	9	5
Outpatient medical abortion <sup>a</sup>		6	
Spontaneous abortion	16,791	9	4
Ectopic pregnancy	3,840	6	2
Hydatidiform mole	197	9	3
Other abnormal products of conception	5,343	9	3

<sup>a</sup>Source: INED (Institut national d'études démographiques)

Supplementary table 2: Study drugs

Drug name	ATC classification
<u>Older antiepileptic drugs</u>	
Carbamazepine	N03AF01
Clonazepam	N03AE01
Ethosuximide	N03AD01
Phenobarbital	N03AA02
Phenytoin	N03AB02
Primidone	N03AA03
Valproic acid <sup>a</sup>	N03AG01
<u>Newer antiepileptic drugs</u>	
Eslicarbazepine	N03AF04
Gabapentin	N03AX12
Lacosamide	N03AX18
Lamotrigine	N03AX09
Levetiracetam	N03AX14
Oxcarbazepine	N03AF02
Perampanel	N03AX22
Pregabalin	N03AX16
Retigabine	N03AX21
Rufinamide	N03AF03
Stiripentol	N03AX17
Tiagabine	N03AG06
Topiramate	N03AX11
Vigabatrin	N03AG04
Zonisamide	N03AX15

<sup>a</sup>Divalproex sodium and valpromide are only indicated for the treatment of bipolar disorder in France and are therefore not considered to be AEDs.

Supplementary table 3: Distribution of pregnancy outcomes identified by the algorithm and official data for 2014

	Algorithm	Unknown identifier	<i>Including multiple pregnancies</i>		Total <sup>a</sup>	<b>Official</b>
			<i>Twins</i>	<i>Triplets</i>		
Live birth	785,154	15,703	13,282	276	814,691	<b>818,600</b>
Therapeutic abortion	10,505	281			10,786	<b>7,422</b>
≥ 22 weeks after the LMP	2,901	92			2,993	<b>2,767</b>
Elective abortion	197,654	16,744			214,398	<b>226,090</b>
Inpatient elective abortion	161,090	15,534			176,624	<b>186,449</b>
Outpatient elective abortion	36,564	1,210			37,774	<b>39,641</b>

<sup>a</sup>Number of children for live births

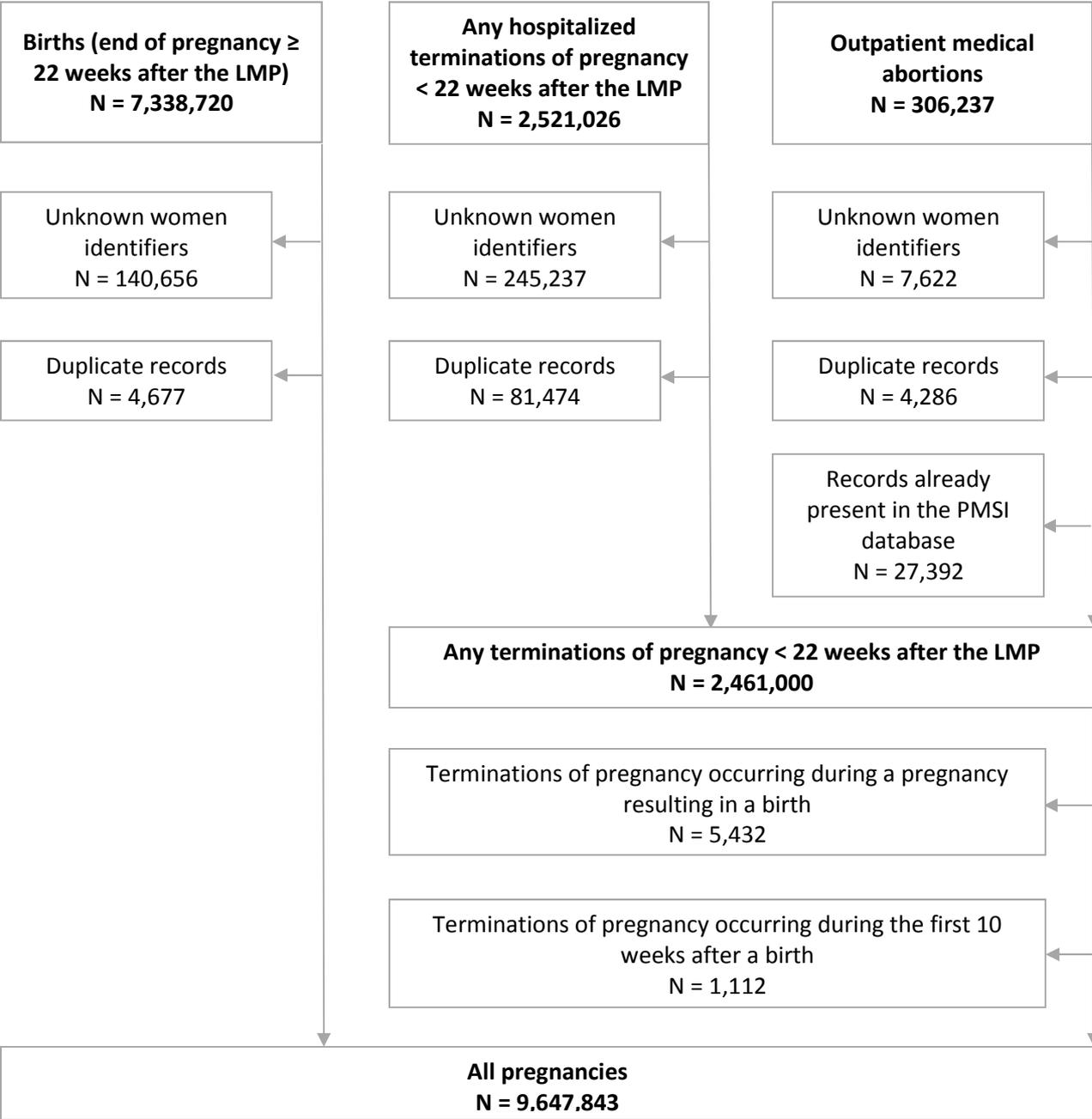
Official sources:

- Live births: National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE)
- Therapeutic abortions: French Biomedicine Agency, multidisciplinary antenatal diagnosis centres (CPDPN)
- Elective abortions: Health and Solidarity Ministerial Statistical Department (DREES)

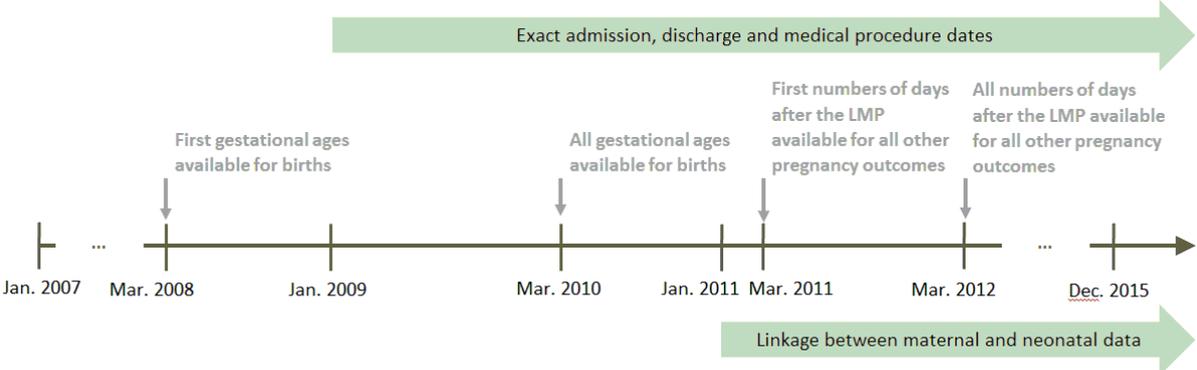
Supplementary table 4. Number of pregnancies exposed to AEDs (and prevalence rates per 1,000 pregnancies) by year and AED class

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total
<u>Total AEDs</u>	6,626 (7.0)	6,788 (7.2)	6,734 (7.1)	7,048 (7.3)	6,484 (6.9)	5,459 (5.8)	5,563 (5.9)	5,636 (6.1)	50,338 (6.7)
<u>Older AEDs</u>	4,469 (4.7)	4,337 (4.6)	3,932 (4.1)	3,886 (4.0)	3,187 (3.4)	1,699 (1.8)	1,474 (1.6)	1,333 (1.4)	24,317 (3.2)
Carbamazepine	655 (0.7)	650 (0.7)	555 (0.6)	598 (0.6)	487 (0.5)	504 (0.5)	435 (0.5)	425 (0.5)	4,309 (0.6)
Clonazepam	2,307 (2.4)	2,299 (2.4)	2,162 (2.3)	2,247 (2.3)	1,739 (1.8)	388 (0.4)	231 (0.2)	210 (0.2)	11,583 (1.5)
Ethosuximide	16 (0.0)	15 (0.0)	11 (0.0)	7 (0.0)	2 (0.0)	9 (0.0)	11 (0.0)	12 (0.0)	83 (0.0)
Phenobarbital	187 (0.2)	200 (0.2)	181 (0.2)	128 (0.1)	119 (0.1)	79 (0.1)	89 (0.1)	79 (0.1)	1,062 (0.1)
Phenytoin	21 (0.0)	32 (0.0)	21 (0.0)	33 (0.0)	21 (0.0)	8 (0.0)	15 (0.0)	5 (0.0)	156 (0.0)
Primidone	6 (0.0)	4 (0.0)	3 (0.0)	6 (0.0)	7 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)	5 (0.0)	39 (0.0)
Valproic acid	1,494 (1.6)	1,365 (1.4)	1,160 (1.2)	1,046 (1.1)	938 (1.0)	789 (0.8)	753 (0.8)	659 (0.7)	8,204 (1.1)
<u>Newer AEDs</u>	2,789 (3.0)	3,095 (3.3)	3,422 (3.6)	3,804 (3.9)	3874 (4.1)	4193 (4.5)	4571 (4.8)	4709 (5.1)	30,457 (4.0)
Eslicarbazepine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	21 (0.0)	10 (0.0)	35 (0.0)
Gabapentin	331 (0.4)	248 (0.3)	252 (0.3)	231 (0.2)	230 (0.2)	290 (0.3)	283 (0.3)	327 (0.4)	2,192 (0.3)
Lacosamide	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)	22 (0.0)	39 (0.0)	51 (0.1)	56 (0.1)	59 (0.1)	232 (0.0)
Lamotrigine	1,340 (1.4)	1,504 (1.6)	1,621 (1.7)	1,795 (1.9)	1,865 (2.0)	1,923 (2.1)	2,122 (2.2)	2,116 (2.3)	14,286 (1.9)
Levetiracetam	270 (0.3)	400 (0.4)	468 (0.5)	544 (0.6)	608 (0.6)	694 (0.7)	739 (0.8)	819 (0.9)	4,542 (0.6)
Oxcarbazepine	170 (0.2)	186 (0.2)	144 (0.2)	156 (0.2)	151 (0.2)	139 (0.1)	126 (0.1)	126 (0.1)	1,198 (0.2)
Perampanel	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.0)	6 (0.0)
Pregabalin	547 (0.6)	652 (0.7)	780 (0.8)	901 (0.9)	927 (1.0)	1,069 (1.1)	1,150 (1.2)	1,224 (1.3)	7,250 (1.0)
Retigabine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)
Rufinamide	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	9 (0.0)
Stiripentol	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
Tiagabine	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)
Topiramate	383 (0.4)	401 (0.4)	419 (0.4)	458 (0.5)	414 (0.4)	389 (0.4)	452 (0.5)	432 (0.5)	3,348 (0.4)
Vigabatrin	16 (0.0)	10 (0.0)	19 (0.0)	16 (0.0)	14 (0.0)	8 (0.0)	11 (0.0)	6 (0.0)	100 (0.0)
Zonisamide	1 (0.0)	22 (0.0)	32 (0.0)	42 (0.0)	36 (0.0)	37 (0.0)	59 (0.1)	51 (0.1)	280 (0.0)

Supplementary Figure 1. Flowchart of the algorithm



Supplementary Figure 2. Data availability over time



## 2.4. Discussion

### Algorithme d'identification des grossesses

La publication de cet algorithme a permis pour la première fois de formaliser une méthode d'identification des grossesses dans les BDMA françaises, potentiellement utile pour tous travaux sur la grossesse réalisés à partir de ces données. Il s'agit du premier travail spécifiquement dédié à l'identification des grossesses dans les BDMA françaises, alors qu'un certain nombre d'algorithmes a déjà été proposé, parfois depuis de nombreuses années, à partir d'autres bases de données de santé informatisées dans le monde, en particulier aux Etats-Unis et en Europe. Le premier a été publié en 2001 à partir des données de la HMO Kaiser Permanente<sup>59</sup>. La méthode utilisée dans cet article a ensuite été améliorée en intégrant en particulier d'autres types d'issue de grossesse<sup>197</sup>, et adaptée à la CPRD<sup>198,199</sup>, à la base de données MarketScan<sup>200</sup> et à la Vaccine Safety Datalink, une collaboration de 10 HMO<sup>201</sup>. Une autre méthode, limitée aux accouchements, a été publiée en 2008 à partir du "Nationwide Inpatient Sample", un échantillon représentant environ 20% de l'ensemble des séjours hospitaliers aux Etats-Unis<sup>202</sup>. Un algorithme d'identification des grossesses, limité aux naissances vivantes, a également été construit à partir de la base de données Medicaid Analytic eXtract (MAX) regroupant les données issues de Medicaid pour tous les états<sup>203</sup>. Enfin, une méthode d'identification des grossesses dans la German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD) a été proposée en 2013<sup>204</sup>. Depuis la réalisation du travail présenté dans ce chapitre, l'identification des grossesses sur la base de données GePaRD a été optimisée<sup>205</sup> et un autre article sur l'identification des grossesses dans trois bases de données de santé informatisées nord-américaines et la CPRD a été publié<sup>206</sup>. Ce dernier algorithme a vocation à être appliqué à toutes sources de données de santé informatisées après conversion au *Common Data Model* OMOP (Observational Medical Outcomes Partnership)<sup>207</sup>.

Cet algorithme a permis d'identifier tous les types d'issues de grossesse, permettant de réaliser des études sur les naissances vivantes, mais aussi sur les autres issues de grossesse. Les naissances vivantes ont pu être identifiées de façon quasi-exhaustive. Une étude précédente avait déjà montré que la quasi-totalité des naissances vivantes (99.6%) était enregistrée dans le PMSI en France hors départements d'outre-mer<sup>208</sup>. D'après une autre étude, réalisée à partir des certificats de naissance, seulement 4,3 naissances sur 1000 n'avaient pas eu lieu à l'hôpital en 2005 et 2006<sup>209</sup>. Une partie de ces naissances est pourtant identifiable dans le PMSI à l'aide du diagnostic associé Z3900 (« soins et examens immédiatement après un accouchement hors d'un établissement de santé »). Cependant, l'utilisateur de cet algorithme et des BDMA françaises ne doit pas oublier que certaines des issues de grossesse ne sont pas identifiables de manière exhaustive. En effet, l'identification des enfants mort-nés n'est vraiment fiable que depuis 2011<sup>208</sup>. De plus, le nombre de fausses couches spontanées identifiées est largement sous-évalué puisque seules celles qui sont prises en charge à l'hôpital ont pu être identifiées. Enfin, la prise en charge des IVG pratiquées sur des mineures sans consentement parental pouvant être anonyme sur demande de la patiente<sup>210</sup>, les IVG concernées ne peuvent pas être chaînées aux autres données de remboursement comme les délivrances de médicament.

Les épisodes de grossesse identifiés avec l'algorithme ont pu être datés précisément grâce au recueil exhaustif dans le PMSI du terme de la grossesse depuis mars 2010 ou mars 2012 selon les issues de grossesse (hors IVG ambulatoires), mais aussi grâce à la disponibilité des dates exactes de fin de grossesse pour la quasi-totalité des issues depuis 2009. La précision de cette datation est d'ailleurs confirmée pour les issues de grossesse au-delà de 22

SA par la cohérence de cette datation avec la date présumée de début de grossesse recueillie dans le DCIR. Le PMSI présente une autre caractéristique indispensable à la conduite d'étude pharmaco-épidémiologiques liées à la grossesse : la possibilité de chaîner le séjour d'accouchement de la mère au séjour de naissance de son enfant depuis 2011. Le taux de chaînage mère-enfant, qui a été estimé à plus de 95% en 2015 dans notre étude, se situe bien au-delà des taux observés dans la plupart des autres bases de données de santé informatisées (45% à 90%)<sup>157</sup>. En revanche, ce chaînage n'est possible que pour les issues de grossesses au-delà de 22 SA car les séjours de naissance ne sont enregistrés dans le PMSI qu'à partir de 22 SA.

### Etude de l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse

L'utilisation de l'algorithme d'identification des grossesses a permis d'estimer pour la première fois à partir de données nationales exhaustives la prévalence de l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse en France. Entre 2007 et 2014, cette prévalence était de 6,7‰, proche de celle observée dans une étude réalisée par la suite à partir de l'EGB sur la période 2007-2016 dans le cadre du consortium EUROMediSAFE et présentée au congrès de la Société française de pharmacologie et de thérapeutique en juin 2018. Le taux de prévalence retrouvé dans notre étude était un peu plus élevé que ceux observés dans les autres pays européens. En effet, une étude réalisée dans 7 pays ou régions européens estimait cette prévalence entre 4,3‰ (Pays-Bas) et 6,0‰ (Pays de Galle)<sup>211</sup> pour les années 2004 à 2010. Selon deux autres études, 4,2 femmes sur 1000 étaient exposées à un antiépileptique pendant leur grossesse en Emilie-Romagne entre 2009 et 2011<sup>80</sup> et 5,4 femmes sur 1000 au Royaume-Uni en 2009<sup>212</sup>. En revanche, en Amérique du Nord et en Nouvelle-Zélande, cette prévalence était plus élevée : dans la province du Manitoba au Canada, celle-ci était de 8,5‰ en 2013<sup>213</sup>, en Nouvelle-Zélande de 9,2‰ en 2014<sup>214</sup> alors qu'elle atteignait 2‰ aux Etats-Unis entre 2001 et 2007<sup>215</sup>. Cependant, ces comparaisons doivent être interprétées avec précaution dans la mesure où les types d'antiépileptiques prescrits et les indications varient selon les pays.

Notre étude retrouvait une augmentation de l'utilisation des antiépileptiques de deuxième génération pendant la grossesse au détriment des antiépileptiques de première génération, comme toutes les études publiées sur ce sujet dans le monde<sup>212,214-218</sup>. En particulier, toutes les études montraient également une diminution de l'utilisation de l'acide valproïque et de la carbamazépine ainsi qu'une augmentation de l'utilisation de la lamotrigine<sup>103,212,214,216-220</sup>. L'augmentation de l'utilisation du lévétiracétam ou du topiramate que nous avons observée était aussi retrouvée dans d'autres études<sup>214,216,218-220</sup>. Cette évolution dans les pratiques de prescription pourrait être liée à une diffusion croissante des connaissances relatives à la tératogénicité des antiépileptiques de première génération et aux effets de l'exposition *in utero* à l'acide valproïque sur le neuro-développement de l'enfant. Pourtant, d'après une étude publiée en 2008 et dans laquelle 103 médecins généralistes et 104 pharmaciens de la région Midi-Pyrénées ont été interrogés sur la tératogénicité de certains médicaments, 19% des médecins et 33% des pharmaciens avaient répondu que l'exposition à l'acide valproïque au cours du premier trimestre de grossesse n'était pas associée à une augmentation du risque de malformation congénitale<sup>221</sup>. L'augmentation de la prévalence de l'exposition aux antiépileptiques de deuxième génération pendant la grossesse pouvait aussi s'expliquer par une utilisation croissante dans les autres indications que l'épilepsie, en particulier les maladies psychiatriques ou la douleur neuropathique<sup>215</sup>, conformément à ce qui était également constaté dans la population générale en Italie<sup>222</sup> ou au Danemark<sup>223</sup>.

Même si la prévalence de l'utilisation de l'acide valproïque pendant la grossesse a baissé entre 2007 et 2014, elle pouvait être considérée comme toujours élevée en 2014, sachant les risques qui lui sont associés en termes de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux chez l'enfant. De plus, parmi l'ensemble des femmes exposées pendant leur grossesse, l'essentiel l'était au cours du premier trimestre de grossesse (87,6%)<sup>224</sup>, période la plus à risque tératogène. Les nouvelles règles de prescription et de délivrance des spécialités à base d'acide valproïque communiquées par l'ANSM en 2015 ont néanmoins pu avoir un impact à la baisse sur cette prévalence. Il est d'ailleurs prévu à court terme de mettre à jour ces données d'exposition sur les années 2015 à 2017.

### Valorisation des résultats

L'article issu de ces travaux a fait l'objet d'une publication dans la revue *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. A notre connaissance, il a pour l'instant été cité deux fois<sup>150,225</sup>, mais pas pour faire référence à l'algorithme développé. En revanche, un algorithme utilisant le même raisonnement a été utilisé dans une étude sur l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse réalisée à partir des BDMA françaises<sup>226</sup>.

L'application de l'algorithme à l'étude de l'exposition aux antiépileptiques pendant la grossesse est issue d'un travail plus large, issu des mêmes analyses, visant à répondre au premier objectif du programme d'études pharmaco-épidémiologiques Cnam/ANSM. Cet objectif était d'estimer la prévalence de l'exposition pendant la grossesse aux médicaments indiqués dans l'épilepsie ou les troubles bipolaires entre 2007 et 2014. Un rapport sur les résultats de ce travail a été publié simultanément sur les sites internet de la Cnam<sup>227</sup> et de l'ANSM<sup>228</sup>. A la suite de la publication de ce rapport, l'APM a publié une dépêche titrée : « Dépakine : plus de 14 000 grossesses exposées au valproate et ses dérivés entre 2007 et 2014 ». Cet effectif est pourtant sous-estimé dans la mesure où seules les femmes affiliées au régime général et aux SLM ont été prises en compte dans l'étude, sans oublier le critère d'exclusion concernant l'absence de remboursement dans l'année précédant le début de la grossesse. Les résultats présentés dans le rapport ont également été largement repris dans la presse médicale et généraliste.



### **3. Risque de malformations congénitales majeures spécifiques associé à l'exposition *in utero* aux antiépileptiques**

#### **3.1. Problématique**

Comme vu dans l'étude précédente, 6,7 grossesses pour mille ont été exposées à un antiépileptique entre 2007 et 2014 en France. Parmi les femmes incluses dans cette étude, cela représentait 50 338 grossesses sur toute la période d'étude. Or, il a été montré, parfois depuis de nombreuses années, que certains antiépileptiques, essentiellement de première génération comme l'acide valproïque, étaient tératogènes. Les antiépileptiques de deuxième génération sont eux généralement considérés comme ayant un profil de risque tératogène plus favorable (Vajda 2014). Pour certains des antiépileptiques de deuxième génération, les données restent toutefois limitées, en particulier en ce qui concerne le risque de MCM spécifiques.

Comme évoqué en introduction, les MCM associées à des expositions médicamenteuses sont souvent limitées à certains types de malformation. De plus, la plupart de ces MCM sont spécifiques à certains médicaments et non à une classe entière de médicaments (Andrews 2007). Il est donc important d'étudier le risque de MCM spécifiques, et pas uniquement le risque global de MCM, associé à chaque antiépileptique pris séparément. Or le grand nombre de femmes enceintes identifiables à partir des BDMA françaises devrait permettre d'étudier le risque de MCM spécifiques associé à l'exposition *in utero* à un antiépileptique particulier, ce type d'événement pouvant être rare. Une autre conséquence de la disponibilité de cette grande population concerne l'étude des antiépileptiques plus récemment commercialisés pour lesquels les données restent limitées dans la littérature : le délai nécessaire pour l'étude de ces médicaments se trouve raccourci, dans la mesure où il n'est pas nécessaire de cumuler de nombreuses années pour obtenir des effectifs suffisants.

Sous l'hypothèse qu'un médicament délivré est effectivement consommé, on peut penser que la précision de l'estimation des dates de début et de fin de grossesse vue dans le travail précédant, ainsi que la disponibilité du jour exact de la délivrance du médicament, permettraient d'établir de façon suffisamment fiable qu'une femme a été exposée à un antiépileptique au cours de 2 premiers mois de grossesse où survient majoritairement le risque malformatif. La possibilité de chaîner les informations de la mère à celles de son enfant permet quant à elle d'étudier l'association entre une exposition prénatale et un événement survenant chez l'enfant.

Ces caractéristiques des BDMA françaises ont donc permis de répondre à l'objectif de cette étude, qui était d'estimer l'association entre l'exposition *in utero* en monothérapie à chacun des antiépileptiques les plus prescrits au cours des deux premiers mois de la grossesse et le risque de 23 MCM spécifiques chez le nouveau-né. Cette étude a porté sur le seul régime général (hors SLM) en raison de l'absence sur la période d'étude de certaines informations pour les autres régimes, comme la date de décès par exemple.

## 3.2. Résumé

*Blotière P-O, Raguideau F, Weill A, et al. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to ten antiepileptic drugs. Neurology 2019 (article accepté).*

**Objectif.** Estimer l'association entre l'exposition *in utero* en monothérapie à chacun des antiépileptiques les plus prescrits pendant les deux premiers mois de grossesse et le risque de 23 MCM spécifiques.

**Méthodes.** Une étude de cohorte historique a été menée au niveau national.

**Population.** La population de cette étude était constituée de l'ensemble des grossesses de plus de 22 SA se terminant entre le 1er janvier 2011 et le 31 mars 2015. Ces grossesses ont été identifiées grâce à l'algorithme présenté dans le chapitre précédent. Si plusieurs grossesses étaient identifiées pour une même femme, toutes étaient éligibles à l'inclusion. Les naissances gémellaires, les grossesses qui n'ont pas pu être chaînées au séjour de l'enfant et les enfants perdus de vue au cours de leur première année de vie étaient exclus. L'exposition à des médicaments ou infections tératogènes ainsi que la présence d'une anomalie chromosomique à la naissance constituaient aussi des critères d'exclusion.

**Exposition.** Une femme était considérée comme exposée si elle avait eu une délivrance d'antiépileptique entre le mois précédant et les 2 mois suivant le début de sa grossesse, car les antiépileptiques sont délivrés pour une durée de 30 jours en France. La monothérapie a été définie comme l'absence d'exposition à un autre antiépileptique sur cette même période. Une dose cumulée a aussi été calculée sur les deux premiers mois de grossesse. Le groupe comparateur était composé de femmes exposées à aucun antiépileptique sur cette même période.

**Événements.** Les 23 MCM spécifiques étudiées ont été identifiées à partir de la liste des MCM du réseau EUROCAT<sup>55</sup>. Les diagnostics et actes correspondant ont été recherchés dans la première année de vie de l'enfant, voire dans les 2 premières années pour la microcéphalie, l'hypospadias et l'épispadias. A l'exception des MCM les plus graves (spina bifida et agénésie rénale bilatérale), la population d'étude a été restreinte aux naissances vivantes.

**Analyses statistiques.** Les odds ratios (OR) ont été ajustés sur les facteurs de confusion potentiels suivants : âge maternel, affiliation à la CMU-C de la mère, année de début de grossesse, supplémentation en acide folique et diabète pré-gestationnel. Dans le cas où le nombre de malformations observées était inférieur à 5, des OR bruts avec intervalle de confiance exact étaient présentés.

**Résultats.** A partir d'un total de 2 698 787 grossesses éligibles, 1 897 359 ont été incluses, parmi lesquelles 2 997 étaient exposées à la lamotrigine, 1 671 à la prégabaline, 980 au clonazépam, 913 à l'acide valproïque, 579 au lévétiracétam, 517 au topiramate, 512 à la carbamazépine, 365 à la gabapentine, 139 à l'oxcarbazépine, 80 au phénobarbital et 41 à un autre antiépileptique en monothérapie. L'exposition *in utero* à l'acide valproïque a été retrouvée associée à l'augmentation du risque de 8 des 23 malformations étudiées. Par exemple, l'OR associé au risque de spina bifida était de 19,4 avec comme intervalle de confiance à 95% [8,6-43,5]. Pour les autres antiépileptiques, quatre autres associations significatives ont été retrouvées : clonazépam et microcéphalie (OR=10,2, IC 95% [2,1-30,0]), phénobarbital et communication inter-ventriculaire (OR=10,5, IC 95% [1,3-39,3]), prégabaline et coarctation de l'aorte (OR=5,8, IC 95% [1,6-14,9]) et topiramate et fente labial ou labio-palatine (OR=6,8, IC 95% [1,4-20,0]). Enfin, une relation dose-effet a été observée entre l'exposition *in utero* à l'acide valproïque et la plupart des MCM qui lui étaient le plus

fréquemment associées. Pour les associations liées aux autres antiépileptiques, le sur-risque le plus élevé était retrouvé dans le dernier tertile de dose.

**Conclusion.** Conformément aux données de la littérature, cette étude retrouve une association entre l'exposition *in utero* à l'acide valproïque et l'augmentation du risque de plusieurs MCM spécifiques touchant des organes variés et entre l'exposition *in utero* au topiramate et l'augmentation du risque de fente labiale ou labio-palatine. Les autres associations observées, portant sur un petit nombre de cas, doivent être interprétées avec prudence. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

### 3.3. Article

#### Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to ten antiepileptic drugs

Authors: Pierre-Olivier Blotière, MSc<sup>1,2</sup>; Fanny Raguideau, PharmD<sup>3</sup>; Alain Weill, MD<sup>1</sup>; Elisabeth Elefant, MD<sup>4</sup>; Isabelle Perthus, MD<sup>5</sup>; Véronique Goulet, MD, PhD<sup>6</sup>; Florence Rouget, MD<sup>7</sup>; Mahmoud Zureik, MD, PhD<sup>3,8</sup>; Joël Coste, MD, PhD<sup>1,9</sup>; Rosemary Dray-Spira, MD, PhD<sup>3</sup>;

<sup>1</sup> Department of Studies in Public Health, French National Health Insurance (CNAM), Paris, France

<sup>2</sup> Université de Lorraine, Université Paris-Descartes, Apemac, EA 4360, Nancy, France

<sup>3</sup> Department of Epidemiology of Health Products, The French National Agency for Medicines and Health Products Safety, Saint-Denis, France

<sup>4</sup> Reference Center on Teratogenic Agents (CRAT), Hôpital Trousseau, Groupe Hospitalo-Universitaire Est Parisien, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, France

<sup>5</sup> Auvergne Registry of Congenital Malformations (CEMC-Auvergne), Centre de référence des Anomalies du Développement et des maladies rares, Service de génétique médicale, CHU Clermont-Ferrand

<sup>6</sup> Department of Chronic Diseases and Injuries, The French Public Health Agency, Saint Maurice, France

<sup>7</sup> Brittany Registry of congenital malformations, Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR\_S 1085, F-35000 Rennes, France

<sup>8</sup> Versailles Saint-Quentin University

<sup>9</sup> Biostatistics and Epidemiology Unit, Hôtel-Dieu Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, and Paris Descartes University, Paris, France

#### Author disclosures:

PO. Blotière reports no disclosures relevant to the manuscript. F. Raguideau reports no disclosures relevant to the manuscript. A. Weill reports no disclosures relevant to the manuscript. E. Elefant reports no disclosures relevant to the manuscript. I. Perthus reports no disclosures relevant to the manuscript. V. Goulet reports no disclosures relevant to the manuscript. F. Rouget reports no disclosures relevant to the manuscript. M. Zureik reports no disclosures relevant to the manuscript. J. Coste reports no disclosures relevant to the manuscript. R. Dray-Spira reports no disclosures relevant to the manuscript. Go to [Neurology.org](http://Neurology.org) for full disclosures.

Title character count: 95

Number of references: 44

Number of tables: 7

Number of figures: 0

Word count abstract: 250

Word count paper: 3,557

Supplementary Data: table e-1, table e-2, table e-3, table e-4, table e-5, table e-6, figure e-1

#### Corresponding Author:

Pierre-Olivier Blotière

French National Health Insurance (CNAM)

50 Avenue du Professeur André Lemierre

75986 Paris Cedex 20, France.

Phone +33172601982

[pierre-olivier.blotiere@assurance-maladie.fr](mailto:pierre-olivier.blotiere@assurance-maladie.fr)

Email addresses of all co-authors:

Fanny Raguideau: fannyraguideau@hotmail.com

Alain Weill: alain.weill@assurance-maladie.fr

Elisabeth Elefant: elisabeth.elefant@aphp.fr

Isabelle Perthus: iperthus@chu-clermontferrand.fr

Véronique Goulet: v.goulet@laposte.net

Florence Rouget: Florence.rouget@chu-rennes.fr

Mahmoud Zureik: Mahmoud.ZUREIK@ansm.sante.fr

Joël Coste: joel.coste@aphp.fr

Rosemary Dray-Spira: Rosemary.DRAY-SPIRA@ansm.sante.fr

Statistical analysis conducted by Pierre-Olivier Blotière.

Search Terms: [ 61 ] Antiepileptic drugs, Claims data, [ 54 ] Cohort studies, Malformations, Pregnancy

Author contributions:

Pierre-Olivier Blotière, study conception and design, acquisition of data, statistical analysis, interpretation of data, drafting of the manuscript

Fanny Raguideau, study conception and design, acquisition of data, interpretation of data

Alain Weill, study conception and design, interpretation of data, critical revision of the manuscript for intellectual content

Elisabeth Elefant - Isabelle Perthus - Véronique Goulet - Florence Rouget, collaboration to the ascertainment of malformations, interpretation of data, critical revision of the manuscript for intellectual content

Mahmoud Zureik - Joël Coste - Rosemary Dray-Spira, study conception and design, interpretation of data, critical revision of the manuscript for intellectual content, study supervision

Acknowledgments:

The authors thank François Alla, Géric Maura and Bénédicte Coulm for assistance in revising the manuscript for intellectual content and Anthony Saul, medical translator, for assistance in writing the manuscript.

Study funding:

The authors are employees of the French National Health Insurance (CNAM), the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM), the French Public Health Agency or work at CHU Est Parisien, CHU Rennes or CHU Clermont-Ferrand and received no funding.

Parts of this work have been previously presented at the 33<sup>rd</sup> International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management in Montreal, Canada (August 2017), and at the European Drug Utilisation Research Group Conference in Glasgow, UK (November 2017).

## Abstract

**Objective:** To assess the association between exposure to monotherapy with 10 different antiepileptic drugs (AED) during the first two months of pregnancy and the risk of 23 major congenital malformations (MCMs).

**Methods:** This nationwide cohort study, based on the French healthcare databases, included all pregnancies  $\geq 20$  weeks and ending between January 2011 and March 2015. Women were considered to be exposed when an AED had been dispensed between one month before and two months after the beginning of pregnancy. The reference group included pregnant women with no reimbursement for AEDs. MCMs were detected up to 12 months after birth (24 months for microcephaly, hypospadias and epispadias). Odds ratios were adjusted for potential confounders for MCMs with at least five cases. Otherwise, we calculated crude ORs with exact confidence intervals.

**Results:** The cohort included 1,886,825 pregnancies, 2,997 of which were exposed to lamotrigine, 1,671 to pregabalin, 980 to clonazepam, 913 to valproic acid, 579 to levetiracetam, 517 to topiramate, 512 to carbamazepine, 365 to gabapentin, 139 to oxcarbazepine and 80 to phenobarbital. Exposure to valproic acid was associated with 8 specific types of MCMs (e.g. spina bifida, OR=19.4[8.6-43.5]) and exposure to topiramate was associated with an increased risk of cleft lip (6.8[1.4-20.0]). We identified three other signals. We found no significant association for lamotrigine, levetiracetam, carbamazepine, oxcarbazepine and gabapentin.

**Conclusions:** These results confirm the teratogenicity of valproic acid and topiramate. Because of the small numbers of cases and possible confounding, the other three signals should be interpreted with appropriate caution.

## Introduction

Antiepileptic drugs (AEDs), particularly newer AEDs, are increasingly prescribed for a wide range of medical conditions other than epilepsy such as pain, psychiatric disorders or migraine<sup>1</sup>. The prevalence of AED use during pregnancy has reached 21.9 per 1,000 pregnancies in the US<sup>2</sup> across all indications, while it ranges from 4.3 per 1,000 in The Netherlands to 6.0 in Wales<sup>3</sup> and 6.7 in France<sup>4</sup>.

Safety studies on AED use during pregnancy are therefore of paramount importance, especially since prenatal exposure to some AEDs has already been associated with a risk of major congenital malformations (MCMs)<sup>5</sup>. The magnitude of this risk is known to be influenced by the type of AED and the MCMs associated with teratogenic AEDs are limited to specific types of malformations<sup>6</sup>. However, data on the risk of specific MCMs associated with prenatal exposure to individual AEDs, particularly to newer AEDs, are limited because few individual studies have sufficient power to detect excess risks of specific malformations<sup>5-9</sup>.

The French healthcare databases, covering 99% of the 67 million inhabitants in France<sup>10</sup>, can therefore be useful to conduct such studies concerning rare drug exposures and rare neonatal outcomes. The objective of this study was to assess the association between prenatal exposure to monotherapy with the most commonly used AEDs during the first two months of pregnancy and the risks of 23 specific MCMs using the French healthcare databases.

## Methods

### Study design and data sources

We performed this nationwide cohort study using the French National Health Insurance claims information system (SNIIRAM), mainly consisting of two nationwide datasets linked by a unique patient identifier: the French national health insurance database (DCIR) and the French hospital discharge database (PMSI)<sup>11</sup>. The DCIR database contains all individualized and anonymous healthcare claims reimbursed by French National Health Insurance. In particular, these claims data include dispensed drugs coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and outpatient medical procedures coded according to the French medical classification for clinical procedures (CCAM). The DCIR database also collects patient data such as age, gender and eligibility for complementary universal health insurance (CMU-C), which provides free access to healthcare for low-income people<sup>12</sup>. Eligibility for 100% health insurance coverage for serious and costly long-term diseases (LTD), coded according to the International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10), is also recorded in the DCIR database. The PMSI database provides detailed medical information on all admissions to public and private hospitals in France, including discharge diagnosis ICD-10 codes, medical procedures coded according to the CCAM and data related to pregnancy such as gestational ages. In particular, almost all deliveries are recorded in the PMSI database as out-of-hospital delivery is rare in France, accounting for 0.4% of all births in 2005-2006<sup>13</sup>.

This linkage has previously been used to conduct large-scale pharmacoepidemiological studies<sup>14-16</sup>.

### Study population

All pregnancies ending between January 2011 and March 2015 with at least 20 weeks of gestation were eligible for inclusion, as pregnancies cannot be linked to neonatal data before 2011 and no birth stay was coded for pregnancies under 20 weeks of gestation. If a woman had several pregnancies during the study period, all of these were taken into account. We identified pregnancies on the basis of their outcome from the PMSI database using discharge diagnoses and medical

procedures indicative of completion of a pregnancy<sup>4</sup>. The mother had to be enrolled in the national health insurance general scheme for salaried workers, which represents 75% of the French population, during the penultimate year before pregnancy.

We excluded twin pregnancies, which are associated with an increased risk of birth defects<sup>17</sup>, and pregnancies that could not be linked to neonatal data. To avoid any potential differences in the duration of follow-up across exposure groups, resulting in underestimation of the number of MCMs among exposure groups with shorter follow-up, all live children were required not to be lost to follow-up during their first year of life. We also excluded all pregnancies with teratogenic infections (Table e-1, data available from Dryad: <https://doi.org/10.5061/dryad.qg22n65>) or exposure to teratogenic medications (Table e-2, data available from Dryad: <https://doi.org/10.5061/dryad.qg22n65>) during the first two months, as well as pregnancies with a documented chromosomal abnormality identified by hospital discharge diagnoses at birth coded as Q90 to Q99.

### Exposure

Women were considered to be exposed when an AED (Table e-3, data available from Dryad: <https://doi.org/10.5061/dryad.qg22n65>) had been dispensed between one month before and two months after the beginning of pregnancy, as AED prescriptions are dispensed with a 30-day supply. Monotherapy was defined as the absence of any other AED dispensed during the same period. AEDs rarely used in monotherapy during pregnancy ( $\leq 10$  exposed pregnancies) were not included in this study.

We also calculated a cumulative dose over the first two months of pregnancy: the dose of AED dispensed was equally distributed over the 30 days following dispensing and these daily doses were then added over the first two months of pregnancy. The reference group included pregnant women with no reimbursement for AEDs.

### Outcomes

Because some MCMs remain unidentified at birth<sup>18</sup>, we detected MCMs up to 12 months (24 months for microcephaly, hypospadias and epispadias) after birth, using hospital discharge diagnoses and/or specific medical procedures (Table 1). These outcomes were selected from the list of MCMs of the EUROCAT network and had to be accurately identifiable in the PMSI database: we finally studied 23 specific MCMs, including some MCMs known to be associated with prenatal exposure to certain AEDs.

We constructed these algorithms in collaboration with a working group composed of experts in malformation coding and compared the frequency of each type of malformation observed in the study population to data from French local registries and the EUROCAT registry. As anencephaly frequently results in early termination of pregnancy (before 20 weeks of gestation), the number of cases identified in the databases was much lower than the numbers derived from registries. This study therefore does not report the results for anencephaly. Because of imprecise or excess coding, we also do not report the results for dysmorphic facial features and congenital limb malformations other than talipes equinovarus.

Except for the most severe MCMs (spina bifida and bilateral renal agenesis), for which therapeutic abortions and stillbirths were also taken into account, we limited the study population to live births, due to incomplete coding of malformations for therapeutic abortions.

## Covariates

We identified potential confounding factors. Sociodemographic covariates included maternal age at birth (< 25, 25-29, 30-35 and  $\geq$  35 years), mother's eligibility for CMU-C and year of start of pregnancy. We defined pre-conception folic acid supplementation as at least one dispensing between one month before pregnancy and 3 months after the start of pregnancy. We identified pre-gestational diabetes by dispensing of antidiabetic drugs on at least 3 different dates (2 different dates when 3-month packs were dispensed) in the year before pregnancy<sup>19</sup>, excluding dispensing between the 6<sup>th</sup> month and the end of a potential previous pregnancy to avoid considering gestational diabetes as pre-gestational diabetes.

We also searched the databases for LTD and hospital discharge diagnoses of epilepsy and mood [affective] disorders during the 3 years before pregnancy. All ATC codes, hospital discharge diagnoses and LTD diagnoses are available from Dryad (Table e-4): <https://doi.org/10.5061/dryad.qg22n65>.

## Statistical analysis

For each AED, we compared baseline covariates between exposed and unexposed pregnancies using the Chi-square test. For each specific MCM, we calculated numbers of events and crude event rates in each AED exposure group and in the reference group. For MCMs with fewer than five cases per treatment group, we calculated crude ORs with exact CI. For MCMs with at least five cases per treatment group, logistic regression models were conducted and ORs were adjusted (aOR) for maternal age, mother's eligibility for CMU-C, year of start of pregnancy, pre-conception folic acid supplementation and pre-gestational diabetes. Logistic regression models accounted for correlations within women with multiple pregnancies by using generalized estimating equations.

We conducted a sensitivity analysis in order to account for possible misclassification of exposure at the beginning of pregnancy: a woman was considered to be exposed when an AED had been dispensed at least once during the first two months of pregnancy.

Data extraction and statistical analysis were performed by using SAS Enterprise Guide 4.3 software (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

Standard protocol approvals, registrations, and patient consents. This observational cohort study based on the French healthcare databases was approved by the French Data Protection Agency (CNIL) and did not require patient consents or ethics committee approval.

Data Availability Statement. Permanent access to the French healthcare databases is automatically granted to certain government agencies, public institutions and public service authorities. Temporary access for studies and research is possible upon request from the national health data institute (INDS).

## **Results**

Out of a total of 2,698,787 pregnancies potentially eligible for inclusion, we excluded 441,609 (16.4%) pregnancies which could not be linked to neonatal data, 48,289 (1.8%) twin pregnancies, 311,530 (11.5%) pregnancies for which the child was lost to follow-up and 10,534 (0.4%) pregnancies with teratogenic infections, exposure to teratogenic medications or a documented chromosomal abnormality (Figure e-1). The cohort included 1,886,825 pregnancies, representing 69.9% of all eligible pregnancies. Among these pregnancies, 1,870,234 (99.1%) ended in a live birth, 9,848 (0.5%) in a stillbirth and 6,743 (0.4%) in a therapeutic abortion; 8,794 were exposed to AED monotherapy,

2,997 (34.1%) of which were exposed to lamotrigine, 1,671 (19.0%) to pregabalin, 980 (11.1%) to clonazepam, 913 (10.4%) to valproic acid, 579 (6.6%) to levetiracetam, 517 (5.9%) to topiramate, 512 (5.8%) to carbamazepine, 365 (4.2%) to gabapentin, 139 (1.6%) to oxcarbazepine, 80 (0.9%) to phenobarbital (Table 2) and 41 (0.5%) to another AED monotherapy.

Women exposed to AEDs, except for levetiracetam, were older than unexposed women. They more frequently had low incomes, except for lamotrigine and topiramate, and were also more commonly reimbursed for folic acid, except for clonazepam and pregabalin. Pre-gestational diabetes was more frequent among women exposed to AEDs, except for oxcarbazepine and valproic acid. Few women were hospitalized or had an LTD for epilepsy among those exposed to pregabalin, clonazepam and gabapentin (Table 2).

Exposure to valproic acid was associated with increased risks of spina bifida (aOR=19.4[8.6-43.5]), ventricular (aOR=4.0[2.1-7.8]) and atrial (aOR=9.0[5.4-15.0]) septal defects, pulmonary valve atresia (OR=27.8[3.3-102.5]), hypoplastic left heart syndrome (OR=19.6[2.4-71.7]), cleft palate (OR=5.4[1.1-15.8]), anorectal atresia (OR=11.7[2.4-34.4]) and hypospadias (aOR=4.8[2.4-9.8]). We found four other significant associations: exposure to clonazepam and the risk of microcephaly (OR=10.2[2.1-30.0]), exposure to phenobarbital and the risk of ventricular septal defect (OR=10.5[1.3-39.3]), exposure to pregabalin and the risk of coarctation of aorta (OR=5.8[1.6-14.9]), and exposure to topiramate and the risk of cleft lip with or without cleft palate (OR=6.8[1.4-20.0]). These four associations were based on small numbers of cases (3, 2, 4 and 3 cases, respectively). No significant association was found for the other AEDs (Table 3).

A dose-response relationship was observed for the MCMs most frequently associated with prenatal exposure to valproic acid: the highest ORs were observed in the last tertile of cumulative dose for spina bifida, atrial septal defect, cleft palate and hypospadias. For the associations between clonazepam and microcephaly, pregabalin and coarctation of aorta, and topiramate and cleft lip with or without cleft palate, the highest ORs were also observed in the last tertile (Table 4).

In the sensitivity analysis with the dispensing window reduced to the first two months of pregnancy, exposure to valproic acid remained associated with the same MCMs as in the main analysis, with the exception of pulmonary valve atresia. Among the other four signals, exposure to clonazepam remained significantly associated with an increased risk of microcephaly. Exposure to pregabalin became associated with an increased risk of craniosynostosis and topiramate with an increased risk of hypospadias (Table e-5, data available from Dryad: <https://doi.org/10.5061/dryad.qg22n65>).

## Discussion

This study confirmed that exposure to valproic acid during the first two months of pregnancy was strongly associated with a wide range of malformations among those investigated, with a dose-response relationship for half of them. This well-known teratogenicity<sup>7</sup>, together with the increased risk of developmental disorders for children exposed in utero<sup>20,21</sup>, led the European Medicines Agency to announce tighter prescription criteria for valproate-containing medicines in May 2018, including a ban during pregnancy for migraine or bipolar disorder, and for epilepsy except when no other effective treatment is available<sup>22</sup>, whereas the U.S. Food and Drug Administration issued a contraindication for the prevention of migraine in May 2013<sup>23</sup>.

The present study also found that prenatal exposure to topiramate was associated with an increased risk of cleft lip with or without cleft palate and, in the sensitivity analysis, with an increased risk of hypospadias. These results are consistent with previous findings. The first cases of oral clefts and hypospadias in infants prenatally exposed to topiramate were reported between 2006 and 2011

in studies based on small sample sizes<sup>24-27</sup>. Concerning hypospadias, subsequent studies based on larger sample sizes reported consistent results<sup>6,28,29</sup>. The association between topiramate and oral clefts was also confirmed by one meta-analysis<sup>30</sup> and other studies based on larger sample sizes comparing infants of women exposed to topiramate monotherapy to infants of women unexposed to AEDs or exposed to lamotrigine<sup>31-33</sup>. Compared to unexposed pregnancies, the relative risk (RR) for oral clefts associated with topiramate exposure found by Hernandez-Diaz *et al* was 2.69[1.28-5.64] and 8.30[2.65-26.07] when the study population was restricted to women with epilepsy and when topiramate exposure was considered with or without other anticonvulsants. The same authors reported a dose-response relationship: the median daily dose was 200 mg for women with epilepsy and 100 mg for women without epilepsy, and the RR was 1.64[0.53-5.07] for daily doses ≤100 mg and 5.16[1.94-13.73] for daily doses >100 mg. The primary RR of this study was also pooled with six previous studies, resulting in a RR of 5.27[2.88-9.65]<sup>33</sup>.

We observed no increased risk for any of the specific MCMs investigated in the lamotrigine- and levetiracetam-exposed groups, which is consistent with the results of other studies<sup>34</sup>.

Some of the other signals have already been reported. Concerning pregabalin, a first study published in 2014 did not find any increased risk of MCMs among 30 prenatally exposed children<sup>1</sup> and a more recent study found one case of ventricular septal defect among 14 exposed children<sup>35</sup>. Larger studies have also been conducted: in one study, whose results may be prone to confounding, exposure to pregabalin was associated with an increased risk of birth defects, including cardiac malformations<sup>36</sup>, but this association was not confirmed by a larger and better designed study<sup>37</sup>. Exposure to phenobarbital has also been shown to be associated with an increased risk of birth defects, with a higher frequency of cardiac malformations compared to other malformations<sup>38</sup>. However, the associations between clonazepam and microcephaly and between valproic acid and both pulmonary valve and anorectal atresia have never been previously reported.

This first nationwide cohort study based on the French healthcare databases, designed to assess drug safety during pregnancy has a number of strengths. Accurate identification of pregnancy periods should have limited misclassification of medication exposure during pregnancy<sup>4</sup>. The increased risks of malformations observed in this study cannot be attributed to other known teratogenic medications or infections, as only AED monotherapy was considered and women with concomitant teratogenic medications or infections were excluded. Almost 1.9 million pregnancies were included in the cohort, allowing a wide range of specific MCMs and AED classes to be studied. A large number of these associations have never been previously studied<sup>34</sup>. This study therefore contributes to a better knowledge of AED use during pregnancy, which should guide prescribing decisions by allowing prescribers to compare the teratogenicity of an individual woman's treatment with alternative treatments.

However, this study has several limitations. First, exposure assessment was based on pharmacy claims, which do not indicate how the patient actually takes the medication. Although the time period during which a woman is pregnant was accurately identified, we can therefore not rule out exposure misclassification, especially for AED classes that are often discontinued before conception<sup>39</sup>, which could explain why certain associations were no longer significant in the sensitivity analysis in which the dispensing window was reduced to the first two months of pregnancy. In particular, pregabalin was often discontinued before conception: the number of women exposed decreased from 1,671 (Table 2) to 918 (Table e-5, data available from Dryad: <https://doi.org/10.5061/dryad.qg22n65>) when the dispensing window was reduced to the first two months of pregnancy.

Second, despite the use of a large cohort of almost 1.9 million pregnancies, only a small number of women were exposed to certain AEDs, such as gabapentin or oxcarbazepine, and no clear

safety conclusions can be drawn on the basis of the absence of signal from these exposure classes. Moreover, most of the signals identified were based on a small number of cases and should therefore be interpreted with appropriate caution<sup>18</sup>. False-positive signals due to multiple testing also cannot be ruled out.

Third, even for MCMs with at least five cases per treatment group, residual confounding cannot be excluded, although the role of confounding in the assessment of AED teratogenicity has been reported to be limited<sup>6</sup>. Over-the-counter folic acid supplements were not captured in the databases. However, given the high frequencies of folic acid supplementation observed in the cohort, particularly among women exposed to lamotrigine, levetiracetam or oxcarbazepine, over-the-counter folic acid supplements should represent a small proportion of all folic acid dispensed. In addition, we could not adjust ORs for parental history of MCMs, because this information is not available in the French healthcare databases. Although alcohol intake is also not available, we developed a modified version of an algorithm from a previously published study<sup>40</sup>: we constructed a proxy for alcohol intake in the year before pregnancy or during pregnancy on the basis of drug dispensing, hospital discharge diagnoses, LTD diagnoses and the child's hospital discharge diagnoses at birth (Table e-4, data available from Dryad: <https://doi.org/10.5061/dryad.qg22n65>). This algorithm identified only 0.3% of women with alcohol-related diagnoses or drug reimbursements in the study cohort. In addition, as alcohol-related diagnoses are often coded at the same time as malformations, differential misclassification of alcohol intake cannot be ruled out, which is why, in this context, we did not use this proxy to adjust ORs for alcohol intake. However, we calculated e-values to assess the robustness of our results to potential unmeasured or uncontrolled confounding<sup>41</sup>: given the strength of the associations between the risk of MCMs and parental history of MCMs<sup>6</sup> and alcohol intake<sup>42,43</sup> found in the literature, it is unlikely that these factors could individually fully explain most of the observed ORs according to the e-values available from Dryad (Table e-6, <https://doi.org/10.5061/dryad.qg22n65>).

In addition, some AEDs are not only indicated for the treatment of epilepsy, but also for the treatment of psychiatric disorders, pain, migraine, etc. In particular, the results of this study suggest that pregabalin, clonazepam and gabapentin were marginally prescribed for the treatment of epilepsy, but the French healthcare databases do not contain medical indications other than LTD and hospital discharge diagnosis ICD-10 codes and these indications cannot be exhaustively assessed, which is why we did not limit the study population to women with epilepsy. However, it is now widely accepted that malformations are associated with the use of AEDs during pregnancy, rather than with the underlying maternal illness being treated<sup>44</sup>.

Fourth, as the study outcomes were limited to a list of 23 MCMs, no conclusion can be drawn concerning all of the other MCMs. We can also not rule out outcome misclassification, as diagnoses and medical procedure codes used to identify the 23 selected MCMs in the PMSI database have not been externally validated. However, the PMSI database is used for planning and funding purposes and is subject to coding quality control. We also carefully identified the 23 selected MCMs in collaboration with an expert working group, and when necessary, required diagnoses to be followed by a medical procedure. The fact that MCMs known to be associated with valproic acid were also found to be associated with valproic acid in this study should increase confidence in the definition of these outcomes.

Differences between exposure groups, in terms of pregnancy management and especially in terms of screening, could also constitute another limitation regarding outcomes. More frequent screening for malformations among exposed mothers and babies could have resulted in overestimation of the association between AED exposure and the risk of malformations. However, when screening is performed before birth and results in therapeutic abortion, these associations would be biased in the opposite direction because data on malformations are not available for

therapeutic abortions < 22 weeks after the LMP and are incomplete for therapeutic abortions ≥ 22 weeks after the LMP<sup>18</sup>: if prenatal screening is performed more frequently among women exposed to AEDs during pregnancy, it would have resulted in underestimation of the association between AED exposure and the risk of severe malformations with a high propensity for termination of pregnancy.

Despite the limitations inherent to healthcare claims databases, this study highlights the importance of these data to assess drug safety during pregnancy. It confirms the teratogenicity of valproic acid and the probable association between prenatal exposure to topiramate and the risk of cleft lip with or without cleft palate, and hypospadias. These results also suggest that prenatal exposures to clonazepam, phenobarbital and pregabalin were associated with an increased risk of one specific MCM, but, as a result of possible exposure misclassification or confounding and small numbers of cases, these associations need to be interpreted with caution and confirmed by in-depth studies with a sample size allowing more definitive conclusions.

## References

1. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol*. 2014;261:579–588.
2. Bobo WV, Davis RL, Toh S, et al. Trends in the use of antiepileptic drugs among pregnant women in the US, 2001-2007: a medication exposure in pregnancy risk evaluation program study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26:578–588.
3. Charlton R, Garne E, Wang H, et al. Antiepileptic drug prescribing before, during and after pregnancy: a study in seven European regions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24:1144–1154.
4. Blotière P-O, Weill A, Dalichampt M, et al. Development of an algorithm to identify pregnancy episodes and related outcomes in health care claims databases: An application to antiepileptic drug use in 4.9 million pregnant women in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. Epub 2018 May 15.
5. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. Epub 2018 Apr 18.
6. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012;78:1692–1699.
7. Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010;362:2185–2193.
8. Campbell E, Kennedy F, Russell A, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:1029–1034.
9. 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;76:1817–1823.
10. Bezin J, Duong M, Lassalle R, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26:954–962.
11. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2017;65 Suppl 4:S149–S167.
12. Presentation de la CMU-C [online]. Accessed at: <https://www.cmu.fr/cmu-complementaire.php>. Accessed July 12, 2018.
13. Blondel B, Drewniak N, Pilkington H, Zeitlin J. Out-of-hospital births and the supply of maternity units in France. *Health Place*. 2011;17:1170–1173.
14. Basson M, Mezzarobba M, Weill A, et al. Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide observational cohort study. *Gut*. 2016;65:1664–1669.
15. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ*. 2016;353:i2002.
16. Rudant J, Dupont A, Mikaeloff Y, Bolgert F, Coste J, Weill A. Surgery and risk of Guillain-Barré syndrome: A French nationwide epidemiologic study. *Neurology*. Epub 2018 Aug 24.
17. Dawson AL, Tinker SC, Jamieson DJ, et al. Twinning and major birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2007. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70:1114–1121.
18. Andrews EB, Tennis P. Promise and pitfalls of administrative data in evaluating pregnancy outcomes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:1181–1183.
19. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*. 2017;60:636–644.
20. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA*. 2013;309:1696–1703.

21. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013;12:244–252.
22. European Medicines Agency - Human medicines - Valproate and related substances [online]. Accessed at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate\\_and\\_related\\_substances/human\\_referral\\_prac\\_000066.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_000066.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f). Accessed July 23, 2018.
23. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Valproate Anti-seizure Products Contraindicated for Migraine Prevention in Pregnant Women due to Decreased IQ Scores in Exposed Children [online]. Accessed at: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm350684.htm>. Accessed August 6, 2018.
24. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:193–198.
25. Hunt S, Russell A, Smithson WH, et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology.* 2008;71:272–276.
26. 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;25:388–389.
27. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA.* 2011;305:1996–2002.
28. 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;128:228–234.
29. Tennis P, Chan KA, Curkendall SM, et al. Topiramate use during pregnancy and major congenital malformations in multiple populations. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015;103:269–275.
30. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med.* 2017;15:95.
31. Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, et al. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207:405.e1-7.
32. Mines D, Tennis P, Curkendall SM, et al. Topiramate use in pregnancy and the birth prevalence of oral clefts. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23:1017–1025.
33. Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Desai RJ, et al. Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts: A pregnancy cohort study. *Neurology.* 2018;90:e342–e351.
34. Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD010224.
35. Mostacci B, Bisulli F, Poluzzi E, et al. Emilia-Romagna Study on Pregnancy and Exposure to Antiepileptic drugs (ESPEA): a population-based study on prescription patterns, pregnancy outcomes and fetal health. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89:983–988.
36. Winterfeld U, Merlob P, Baud D, et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology.* 2016;86:2251–2257.
37. Patorno E, Bateman BT, Huybrechts KF, et al. Pregabalin use early in pregnancy and the risk of major congenital malformations. *Neurology.* Epub 2017 Apr 26.
38. Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Finnell RH. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother.* 2010;10:943–959.
39. Grzeskowiak LE, Gilbert AL, Morrison JL. Exposed or not exposed? Exploring exposure classification in studies using administrative data to investigate outcomes following medication use during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:459–467.
40. Maura G, Billionnet C, Alla F, Gagne JJ, Pariente A. Comparison of Treatment Persistence with Dabigatran or Rivaroxaban versus Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation

- Patients: A Competing Risk Analysis in the French National Health Care Databases. *Pharmacotherapy*. 2018;38:6–18.
41. VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value. *Ann Intern Med*. 2017;167:268–274.
42. Yang J, Qiu H, Qu P, Zhang R, Zeng L, Yan H. Prenatal Alcohol Exposure and Congenital Heart Defects: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* [online serial]. 2015;10. Accessed at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4482023/>. Accessed March 22, 2018.
43. Grewal J, Carmichael SL, Ma C, Lammer EJ, Shaw GM. Maternal periconceptional smoking and alcohol consumption and risk for select congenital anomalies. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008;82:519–526.
44. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med*. 2001;344:1132–1138.

## Appendix 1: Authors

Name	Location	Role	Contribution
Pierre-Olivier Blotière, MSc	French National Health Insurance (CNAM), Paris, France; Université de Lorraine, université Paris-Descartes, Nancy, France	Author	Study conception and design, acquisition of data, statistical analysis, interpretation of data, drafting of the manuscript
Fanny Raguideau, PharmD	The French National Agency for Medicines and Health Products Safety, Saint-Denis, France	Author	Study conception and design, acquisition of data, interpretation of data
Alain Weill, MD	French National Health Insurance (CNAM), Paris, France	Author	Study conception and design, interpretation of data, critical revision of the manuscript for intellectual content
Elisabeth Elefant, MD	Reference Center on Teratogenic Agents (CRAT). Hôpital Trousseau, Groupe Hospitalo-Universitaire Est Parisien. Assistance Publique Hôpitaux de Paris, France	Author	Collaboration to the ascertainment of malformations, interpretation of data, critical revision of the manuscript for intellectual content
Isabelle Perthus, MD	Auvergne Registry of Congenital Malformations (CEMC-Auvergne), CHU Clermont-Ferrand, France	Author	Collaboration to the ascertainment of malformations, interpretation of data, critical revision of the manuscript for intellectual content
Véronique Goulet, MD, PhD	The French Public Health Agency, Saint Maurice, France	Author	Collaboration to the ascertainment of malformations, interpretation of data, critical revision of the manuscript for intellectual content
Florence Rouget, MD	Brittany Registry of congenital malformations, CHU Rennes, France	Author	Collaboration to the ascertainment of malformations, interpretation of data, critical revision of the manuscript for intellectual content
Mahmoud Zureik, MD, PhD	The French National Agency for Medicines and Health Products Safety, Saint-Denis, France	Author	Study conception and design, interpretation of data, critical revision of the manuscript for intellectual content, study supervision
Joël Coste, MD, PhD	French National Health Insurance (CNAM), Paris, France	Author	Study conception and design, interpretation of data, critical revision of the manuscript for intellectual content, study supervision
Rosemary Dray-Spira, MD, PhD	The French National Agency for Medicines and Health Products Safety, Saint-Denis, France	Author	Study conception and design, interpretation of data, critical revision of the manuscript for intellectual content, study supervision

Table 1. List of the 23 specific MCMs and related ICD-10 diagnosis codes and/or medical procedures

	ICD-10 diagnosis codes and/or medical procedures
<b>Anomalies of the nervous system</b>	
Spina bifida	Q05
Microcephaly (without craniosynostosis)	Q02 + brain MRI
<b>Cardiac anomalies</b>	
Ventricular septal defect	Q21.0 + echocardiography
Atrial septal defect	Q21.1 + echocardiography
Tetralogy of Fallot	Q21.3 or association of 4 diagnosis codes (Q21.1, Q21.0, Q20.3 and Q22.1) or surgical repair for tetralogy of Fallot
Pulmonary valve atresia	Q22.0 + specific medical procedures
Hypoplastic left heart syndrome	Q23.4
Hypoplastic right heart syndrome	Q22.6
Ebstein's anomaly	Q22.5
Discordant ventriculoarterial connection	Q20.3
Coarctation of aorta	Q25.1 + at least 2 echocardiographies
<b>Orofacial clefts</b>	
Cleft lip with or without cleft palate	Q36-Q37
Cleft palate	Q35
<b>Anomalies of the digestive system</b>	
Atresia of esophagus	Q39.0-Q39.1
Anorectal atresia	Q42.0-Q42.3
<b>Genitourinary anomalies</b>	
Hypospadias	Q54 + urethroplasty for hypospadias or urethral meatoplasty
Epispadias	Q64.0 or penis lengthening surgery for epispadias
Bilateral renal agenesis	Q60.1
<b>Musculoskeletal anomalies</b>	
Gastroschisis	Q79.3
Omphalocele	Q79.2
Diaphragmatic hernia	Q79.0
Talipes equinovarus	Q66.0 + specific medical procedures
Craniosynostosis	Q75.0 + specific medical procedures

Abbreviation: ICD-10 = International Classification of Diseases, 10th revision

Table 2. Baseline characteristics according to AED use during the first two months of pregnancy

	Unexposed pregnancies	Carbamazepine	Clonazepam	Gabapentin	Lamotrigine	Levetiracetam	
Number of exposed pregnancies	1,875,733	512	980	365	2,997	579	
Maternal age at birth (years)							NS
≤ 25	299,379 (16.0)	51 (10.0)	91 (9.3)	28 (7.7)	397 (13.2)	105 (18.1)	
[25 - 30[	615,395 (32.8)	121 (23.6)	239 (24.4)	89 (24.4)	953 (31.8)	191 (33.0)	
[30 - 35[	606,264 (32.3)	177 (34.6)	303 (30.9)	125 (34.2)	1,058 (35.3)	173 (29.9)	
≥ 35	354,695 (18.9)	163 (31.8)	347 (35.4)	123 (33.7)	589 (19.7)	110 (19.0)	
Eligibility for CMU-C	309,706 (16.5)	102 (19.9)	257 (26.2)	81 (22.2)	458 (15.3)	122 (21.1)	*
Year of end of pregnancy							
2011	299,751 (16.0)	109 (21.3)	452 (46.1)	52 (14.2)	437 (14.6)	77 (13.3)	
2012	468,491 (25.0)	123 (24.0)	406 (41.4)	78 (21.4)	706 (23.6)	120 (20.7)	
2013	487,476 (26.0)	135 (26.4)	64 (6.5)	89 (24.4)	792 (26.4)	166 (28.7)	*
2014	500,961 (26.7)	114 (22.3)	48 (4.9)	113 (31.0)	865 (28.9)	172 (29.7)	
2015	119,054 (6.3)	31 (6.1)	10 (1.0)	33 (9.0)	197 (6.6)	44 (7.6)	
Folic acid supplementation	530,684 (28.3)	302 (59.0)	268 (27.3)	141 (38.6)	2,212 (73.8)	401 (69.3)	***
Pre-gestational diabetes	9,333 (0.5)	6 (1.2)	13 (1.3)	15 (4.1)	32 (1.1)	11 (1.9)	***
Proxy for epilepsy	2,489 (0.1)	160 (31.3)	15 (1.5)	19 (5.2)	1,293 (43.1)	308 (53.2)	***
Hospitalization	1,884 (0.1)	96 (18.8)	9 (0.9)	14 (3.8)	887 (29.6)	210 (36.3)	***
LTD	826 (0.0)	105 (20.5)	8 (0.8)	11 (3.0)	680 (22.7)	169 (29.2)	***
Proxy for mood disorders	32,182 (1.7)	78 (15.2)	151 (15.4)	34 (9.3)	294 (9.8)	31 (5.4)	***
Hospitalization	15,442 (0.8)	42 (8.2)	89 (9.1)	18 (4.9)	186 (6.2)	22 (3.8)	***
LTD	19,211 (1.0)	57 (11.1)	89 (9.1)	18 (4.9)	217 (7.2)	12 (2.1)	*

	Unexposed pregnancies	Oxcarbazepine	Phenobarbital	Pregabalin	Topiramate	Valproic acid	
Number of exposed pregnancies	1,875,733	139	80	1,671	517	913	
Maternal age at birth (years)							
≤ 25	299,379 (16.0)	22 (15.8)	11 (13.8)	140 (8.4)	68 (13.2)	134 (14.7)	
[25 - 30[	615,395 (32.8)	29 (20.9)	13 (16.3)	413 (24.7)	158 (30.6)	250 (27.4)	***
[30 - 35[	606,264 (32.3)	54 (38.8)	20 (25.0)	514 (30.8)	162 (31.3)	274 (30.0)	
≥ 35	354,695 (18.9)	34 (24.5)	36 (45.0)	604 (36.1)	129 (25.0)	255 (27.9)	
Eligibility for CMU-C	309,706 (16.5)	32 (23.0)	33 (41.3)	425 (25.4)	86 (16.6)	293 (32.1)	***
Year of end of pregnancy							
2011	299,751 (16.0)	30 (21.6)	12 (15.0)	202 (12.1)	85 (16.4)	202 (22.1)	
2012	468,491 (25.0)	46 (33.1)	25 (31.3)	358 (21.4)	116 (22.4)	283 (31.0)	
2013	487,476 (26.0)	26 (18.7)	20 (25.0)	456 (27.3)	119 (23.0)	191 (20.9)	***
2014	500,961 (26.7)	27 (19.4)	18 (22.5)	510 (30.5)	147 (28.4)	199 (21.8)	
2015	119,054 (6.3)	10 (7.2)	5 (6.3)	145 (8.7)	50 (9.7)	38 (4.2)	
Folic acid supplementation	530,684 (28.3)	93 (66.9)	32 (40.0)	458 (27.4)	192 (37.1)	560 (61.3)	***
Pre-gestational diabetes	9,333 (0.5)	1 (0.7)	2 (2.5)	31 (1.9)	10 (1.9)	7 (0.8)	NS
Proxy for epilepsy	2,489 (0.1)	56 (40.3)	26 (32.5)	8 (0.5)	64 (12.4)	358 (39.2)	***
Hospitalization	1,884 (0.1)	35 (25.2)	18 (22.5)	6 (0.4)	34 (6.6)	235 (25.7)	***
LTD	826 (0.0)	36 (25.9)	12 (15.0)	2 (0.1)	47 (9.1)	177 (19.4)	***
Proxy for mood disorders	32,182 (1.7)	26 (18.7)	11 (13.8)	135 (8.1)	47 (9.1)	54 (5.9)	***
Hospitalization	15,442 (0.8)	18 (12.9)	5 (6.3)	66 (3.9)	33 (6.4)	29 (3.2)	***
LTD	19,211 (1.0)	20 (14.4)	6 (7.5)	91 (5.4)	26 (5.0)	27 (3.0)	***

Abbreviations: LTD = long-term disease; CMU-C = complementary universal health insurance for low-income people

Figures are N(%)

\*\*\* p <0.0001; \*\* p <0.001; \* p <0.05; NS: Not Significant

Table 3. Number, frequency (per 1,000 pregnancies) and ORs for the 23 selected MCMs according to the type of AEDs used during the first two months of pregnancy

	Unexposed pregnancies N = 1,875,733	Carbamazepine N = 512		Clonazepam N = 980		Gabapentin N = 365	
	N(‰)	N(‰)	OR [95% CI]	N(‰)	OR [95% CI]	N(‰)	OR [95% CI]
Spina bifida	616 (0.33)	1 (1.95)	6.0 [0.2 - 33.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 9.3]	1 (2.74)	8.4 [0.2 - 47.1]
Microcephaly	438 (0.32)	1 (2.51)	7.8 [0.2 - 44.1]	<b>3 (3.25)</b>	<b>10.2 [2.1 - 30.0]</b>	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 39.3]
Ventricular septal defect	4643 (2.50)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 2.4]	4 (4.12)	1.7 [0.4 - 4.2]	1 (2.79)	1.1 [0.0 - 6.3]
Atrial septal defect	3268 (1.76)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 3.4]	2 (2.06)	1.2 [0.1 - 4.2]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 4.8]
Tetralogy of Fallot	584 (0.31)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 19.1]	1 (1.03)	3.3 [0.1 - 18.4]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 26.8]
Pulmonary valve atresia	152 (0.08)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 73.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 38.1]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 103.8]
Hypoplastic left heart syndrome	216 (0.12)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 51.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 26.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 72.8]
Hypoplastic right heart syndrome	66 (0.04)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 172.1]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 89.0]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 242.1]
Ebstein's anomaly	50 (0.03)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 228.9]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 118.3]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 322.0]
Discordant ventriculoarterial connection	529 (0.28)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 21.0]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 10.9]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 29.6]
Coarctation of aorta	779 (0.42)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 14.3]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 7.4]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 20.1]
Cleft lip with or without cleft palate	1637 (0.88)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 6.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 3.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 9.5]
Cleft palate	1178 (0.63)	2 (3.98)	6.3 [0.8 - 22.9]	1 (1.03)	1.6 [0.0 - 9.1]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 13.3]
Atresia of esophagus	392 (0.21)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 28.4]	1 (1.03)	4.9 [0.1 - 27.4]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 40.0]
Anorectal atresia	544 (0.29)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 20.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 10.6]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 28.8]
Hypospadias	3371 (4.82)	2 (9.13)	1.9 [0.2 - 7.0]	2 (4.44)	0.9 [0.1 - 3.3]	1 (7.52)	1.6 [0.0 - 8.9]
Epispadias	82 (0.12)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 119.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 58.0]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 197.6]
Bilateral renal agenesis	75 (0.04)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 149.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 78.1]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 210.2]
Gastroschisis	243 (0.13)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 46.0]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 23.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 64.7]
Omphalocele	266 (0.14)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 42.0]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 21.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 59.1]
Diaphragmatic hernia	378 (0.20)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 29.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 15.2]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 41.5]
Talipes equinovarus	1677 (0.90)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 6.6]	1 (1.03)	1.1 [0.0 - 6.4]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 9.3]
Craniosynostosis	766 (0.41)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 14.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 7.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 20.4]

	Lamotrigine N = 2,997		Levetiracetam N = 579		Oxcarbazepine N = 139		Phenobarbital N = 80	
	N(‰)	OR [95% CI]	N(‰)	OR [95% CI]	N(‰)	OR [95% CI]	N(‰)	OR [95% CI]
Spina bifida	1 (0.33)	1.0 [0.0 - 5.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 15.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 66.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 116.4]
Microcephaly	1 (0.47)	1.5 [0.0 - 8.2]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 23.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 88.0]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 163.0]
Ventricular septal defect	10 (3.37)	1.3 [0.7 - 2.5]	1 (1.75)	0.7 [0.0 - 3.9]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 8.7]	<b>2 (25.64)</b>	<b>10.5 [1.3 - 39.3]</b>
Atrial septal defect	8 (2.70)	1.5 [0.8 - 3.0]	1 (1.75)	1.0 [0.0 - 5.6]	1 (7.19)	4.1 [0.1 - 23.3]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 22.2]
Tetralogy of Fallot	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 3.2]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 16.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 69.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 124.9]
Pulmonary valve atresia	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 12.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 64.9]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 269.1]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 483.5]
Hypoplastic left heart syndrome	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 8.8]	1 (1.75)	15.1 [0.4 - 85.2]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 188.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 339.3]
Hypoplastic right heart syndrome	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 29.1]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 151.3]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 627.6]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 1127.6]
Ebstein's anomaly	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 38.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 201.2]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 834.4]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 1499.1]
Discordant ventriculoarterial connection	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 3.6]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 18.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 76.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 138.0]
Coarctation of aorta	3 (1.01)	2.4 [0.5 - 7.1]	1 (1.75)	4.2 [0.1 - 23.4]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 52.1]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 93.6]
Cleft lip with or without cleft	2 (0.67)	0.8 [0.1 - 2.8]	1 (1.75)	2.0 [0.1 - 11.1]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 24.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 44.5]

palate								
Cleft palate	2 (0.67)	1.1 [0.1 - 3.9]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 8.3]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 34.4]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 61.8]
Atresia of esophagus	2 (0.67)	3.2 [0.4 - 11.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 25.0]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 103.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 186.4]
Anorectal atresia	1 (0.34)	1.2 [0.0 - 6.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 18.0]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 74.6]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 134.1]
Hypospadias	7 (6.36)	1.2 [0.6 - 2.6]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 3.3]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 12.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 18.4]
Epispadias	1 (0.91)	7.7 [0.2 - 44.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 139.4]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 524.6]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 774.5]
Bilateral renal agenesis	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 25.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 132.3]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 555.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 973.0]
Gastroschisis	2 (0.67)	5.2 [0.6 - 18.9]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 40.4]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 167.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 301.3]
Omphalocele	1 (0.34)	2.4 [0.1 - 13.3]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 36.9]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 153.1]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 275.1]
Diaphragmatic hernia	1 (0.34)	1.7 [0.0 - 9.3]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 25.9]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 107.6]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 193.3]
Talipes equinovarus	2 (0.67)	0.7 [0.1 - 2.7]	1 (1.75)	1.9 [0.0 - 10.9]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 24.2]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 43.4]
Craniosynostosis	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 2.5]	1 (1.75)	4.2 [0.1 - 23.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 53.0]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 95.2]

	Pregabalin N = 1,671		Topiramate N = 517		Valproic acid N = 913	
	N(%)	OR [95% CI]	N(%)	OR [95% CI]	N(%)	OR [95% CI]
Spina bifida	1 (0.60)	1.8 [0.0 - 10.2]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 17.7]	<b>6 (6.57)</b>	<b>19.4 [8.6 - 43.5]</b>
Microcephaly	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 8.3]	1 (2.88)	9.0 [0.2 - 50.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 13.1]
Ventricular septal defect	5 (3.02)	1.1 [0.5 - 2.8]	2 (3.98)	1.6 [0.2 - 5.8]	<b>9 (10.20)</b>	<b>4.0 [2.1 - 7.8]</b>
Atrial septal defect	6 (3.63)	1.9 [0.8 - 4.1]	2 (3.98)	2.3 [0.3 - 8.2]	<b>15 (17.01)</b>	<b>9.0 [5.4 - 15.0]</b>
Tetralogy of Fallot	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 5.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 19.1]	2 (2.27)	7.2 [0.9 - 26.3]
Pulmonary valve atresia	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 22.4]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 73.8]	<b>2 (2.27)</b>	<b>27.8 [3.3 - 102.5]</b>
Hypoplastic left heart syndrome	1 (0.60)	5.2 [0.1 - 29.4]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 51.8]	<b>2 (2.27)</b>	<b>19.6 [2.4 - 71.7]</b>
Hypoplastic right heart syndrome	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 52.3]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 172.1]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 98.0]
Ebstein's anomaly	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 69.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 228.9]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 130.4]
Discordant ventriculoarterial connection	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 6.4]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 21.0]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 12.0]
Coarctation of aorta	<b>4 (2.42)</b>	<b>5.8 [1.6 - 14.9]</b>	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 14.3]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 8.1]
Cleft lip with or without cleft palate	1 (0.60)	0.7 [0.0 - 3.8]	<b>3 (5.96)</b>	<b>6.8 [1.4 - 20.0]</b>	3 (3.40)	3.9 [0.8 - 11.4]
Cleft palate	2 (1.21)	1.9 [0.2 - 6.9]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 9.4]	<b>3 (3.40)</b>	<b>5.4 [1.1 - 15.8]</b>
Atresia of esophagus	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 8.6]	1 (1.99)	9.4 [0.2 - 53.2]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 16.2]
Anorectal atresia	1 (0.60)	2.1 [0.1 - 11.6]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 20.5]	<b>3 (3.40)</b>	<b>11.7 [2.4 - 34.4]</b>
Hypospadias	2 (3.40)	0.7 [0.1 - 2.6]	3 (16.39)	3.4 [0.7 - 10.2]	<b>8 (22.92)</b>	<b>4.8 [2.4 - 9.8]</b>
Epispadias	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 44.2]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 143.2]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 74.8]
Bilateral renal agenesis	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 45.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 148.3]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 83.9]
Gastroschisis	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 14.0]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 46.0]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 26.2]
Omphalocele	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 12.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 42.0]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 23.9]
Diaphragmatic hernia	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 9.0]	1 (1.99)	9.8 [0.2 - 55.2]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 16.8]
Talipes equinovarus	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 2.0]	1 (1.99)	2.2 [0.1 - 12.4]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 3.8]
Craniosynostosis	3 (1.81)	4.4 [0.9 - 13.0]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 14.5]	2 (2.27)	5.5 [0.7 - 20.0]

Abbreviation: OR = Odds ratio

Note: For MCMs with fewer than five cases per treatment group, crude ORs with exact CI are reported. For MCMs with more than five cases per treatment group, adjusted ORs are reported. Figures marked in bold correspond to ORs for which the 95% CI does not include 1.

Table 4. Number, frequency (per 1,000 pregnancies) and crude ORs according to tertiles of cumulative dose

	Tertile 1 <sup>a</sup>		Tertile 2 <sup>b</sup>		Tertile 3 <sup>c</sup>	
	N(‰)	OR [95% CI]	N(‰)	OR [95% CI]	N(‰)	OR [95% CI]
<b>Valproic acid</b>						
Spina bifida	0 (0)	0.0 [0.0 - 30.4]	1 (3.26)	9.9 [0.3 - 56.0]	5 (16.45)	50.9 [16.4 - 120.8]
Ventricular septal defect	2 (6.85)	2.8 [0.3 - 10.0]	4 (13.33)	5.4 [1.5 - 14.0]	3 (10.34)	4.2 [0.9 - 12.3]
Atrial septal defect	2 (6.85)	3.9 [0.5 - 14.3]	5 (16.67)	9.6 [3.1 - 22.7]	8 (27.59)	16.1 [6.9 - 32.2]
Pulmonary valve atresia	1 (3.42)	42.0 [1.1 - 239.6]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 124.0]	1 (3.45)	42.3 [1.1 - 241.2]
Hypoplastic left heart syndrome	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 89.4]	2 (6.67)	57.8 [6.9 - 213.0]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 90.0]
Cleft palate	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 16.3]	1 (3.33)	5.3 [0.1 - 29.7]	2 (6.90)	11.0 [1.3 - 40.0]
Anorectal atresia	1 (3.42)	11.7 [0.3 - 66.2]	1 (3.33)	11.4 [0.3 - 64.4]	1 (3.45)	11.8 [0.3 - 66.7]
Hypospadias	1 (7.81)	1.6 [0.0 - 9.2]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 5.6]	7 (64.22)	14.2 [5.5 - 30.3]
<b>Clonazepam</b>						
Microcephaly	1 (3.14)	9.8 [0.2 - 55.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 31.7]	2 (6.47)	20.3 [2.4 - 74.5]
<b>Phenobarbital</b>						
Ventricular septal defect	1 (37.04)	15.4 [0.4 - 93.6]	1 (40.00)	16.6 [0.4 - 102.1]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 48.8]
<b>Pregabalin</b>						
Coarctation of aorta	1 (1.83)	4.4 [0.1 - 24.6]	1 (1.83)	4.4 [0.1 - 24.5]	2 (3.57)	8.5 [1.0 - 31.1]
<b>Topiramate</b>						
Cleft lip with or without cleft palate	1 (6.00)	6.8 [0.2 - 38.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 20.9]	2 (11.63)	13.4 [1.6 - 49.0]

Abbreviation: OR = Odds ratio

<sup>a</sup> Tertile 1: valproic acid ≤ 26,667 mg, clonazepam ≤ 40 mg, phenobarbital ≤ 3,000 mg (50 mg/day), pregabalin ≤ 1,820 mg, topiramate ≤ 1,447 mg

<sup>b</sup> Tertile 2: valproic acid ]26,667 - 48,000 mg], clonazepam ]40 - 50 mg], phenobarbital ]3,000- 5,100 mg], pregabalin ]1,820 - 4,387 mg], topiramate ]1,447 - 3,400 mg]

<sup>c</sup> Tertile 3: valproic acid > 48,000 mg, clonazepam > 50 mg, phenobarbital > 5,100 mg, pregabalin > 4,387 mg, topiramate > 3,400 mg

Table e-1. Hospital discharge diagnoses / drugs used to identify teratogenic infections during pregnancy

		Hospital discharge diagnoses (ICD-10 codes)	Drugs (ATC codes)
Toxoplasmosis	Mother		
	Child	Congenital toxoplasmosis (P37.1)	Pyrimethamine (P01BD01) + Sulfadiazine (J01EC02) (child: first year of life)
Syphilis	Mother	Syphilis complicating pregnancy, childbirth and the puerperium (O98.1)	Intramuscular benzathine benzylpenicillin (J01CE08) (child: first month of life)
	Child		
Rubella	Child	Congenital rubella syndrome (P35.0)	
Cytomegalovirus	Child	Congenital cytomegalovirus infection (P35.1)	
Herpes	Mother	Herpes gestationis (O26.4)	Intravenous aciclovir (J05AB01)
	Child	Congenital herpes viral [herpes simplex] infection (P35.2)	

Abbreviations: ICD-10 = International Classification of Diseases, 10th revision; ATC code = Anatomical Therapeutic Chemical code

Table e-2. Teratogenic medications

ATC code	Name	ATC code	Name	ATC code	Name
A02BB01	misoprostol	L01BC08	decitabine	L01XE11	pazopanib
B01AA03	warfarin	L01BC53	tegafur in combination	L01XE12	vandetanib
B01AA07	acenocoumarol	L01CA01	vinblastine	L01XE14	bosutinib
B01AA12	fluindione	L01CA02	vincristine	L01XE15	vemurafenib
D05BB02	acitretin	L01CA03	vindesine	L01XE16	crizotinib
D10BA01	isotretinoin	L01CA04	vinorelbine	L01XE17	axitinib
D11AH04	alitretinoin	L01CA05	vinflunine	L01XE18	ruxolitinib
G02AD06	misoprostol	L01CB01	etoposide	L01XE21	regorafenib
H03BB01	carbimazole	L01CD01	paclitaxel	L01XE23	dabrafenib
H03BB02	thiamazole	L01CD02	docetaxel	L01XE24	ponatinib
L01AA01	cyclophosphamide	L01CD04	cabazitaxel	L01XX01	amsacrine
L01AA02	chlorambucil	L01CX01	trabectedin	L01XX02	asparaginase
L01AA03	melphalan	L01DA01	dactinomycin	L01XX03	altretamine
L01AA05	chlormethine	L01DB01	doxorubicin	L01XX05	hydroxycarbamide
L01AA06	ifosfamide	L01DB02	daunorubicin	L01XX08	pentostatin
L01AA09	bendamustine	L01DB03	epirubicin	L01XX11	estramustine
L01AB01	busulfan	L01DB06	idarubicin	L01XX17	topotecan
L01AC01	thiotepa	L01DB07	mitoxantrone	L01XX19	irinotecan
L01AD01	carmustine	L01DB11	pixantrone	L01XX23	mitotane
L01AD02	lomustine	L01DC01	bleomycin	L01XX25	bexarotene
L01AD04	streptozocin	L01DC03	mitomycin	L01XX27	arsenic trioxide
L01AD05	fotemustine	L01XA01	cisplatin	L01XX32	bortezomib
L01AX02	pipobroman	L01XA02	carboplatin	L01XX35	anagrelide
L01AX03	temozolomide	L01XA03	oxaliplatin	L01XX41	eribulin
L01AX04	dacarbazine	L01XB01	procarbazine	L01XX43	vismodegib
L01BA03	raltitrexed	L01XC07	bevacizumab	L01XX46	olaparib
L01BA04	pemetrexed	L01XD01	porfimer sodium	L01XX48	sonidegib
L01BB02	mercaptopurine	L01XE01	imatinib	L02BA01	tamoxifen
L01BB03	tioguanine	L01XE02	gefitinib	L02BA03	fulvestrant
L01BB04	cladribine	L01XE03	erlotinib	L02BG03	anastrozole
L01BB05	fludarabine	L01XE04	sunitinib	L02BG06	exemestane
L01BB06	clofarabine	L01XE05	sorafenib	L03AC01	aldesleukin
L01BC01	cytarabine	L01XE06	dasatinib	L04AA06	mycophenolic acid
L01BC02	fluorouracil	L01XE07	lapatinib	L04AA18	everolimus
L01BC05	gemcitabine	L01XE08	nilotinib	L04AX02	thalidomide
L01BC06	capecitabine	L01XE09	temsirolimus	N05AN01	lithium
L01BC07	azacitidine	L01XE10	everolimus		

Abbreviation: ATC code = Anatomical Therapeutic Chemical code

Table e-3. Study drugs

Drug name	ATC code
Carbamazepine	N03AF01
Clonazepam	N03AE01
Eslicarbazepine	N03AF04
Ethosuximide	N03AD01
Gabapentin	N03AX12
Lacosamide	N03AX18
Lamotrigine	N03AX09
Levetiracetam	N03AX14
Oxcarbazepine	N03AF02
Perampanel	N03AX22
Phenobarbital	N03AA02
Phenytoin	N03AB02
Pregabalin	N03AX16
Primidone	N03AA03
Retigabine	N03AX21
Rufinamide	N03AF03
Stiripentol	N03AX17
Tiagabine	N03AG06
Topiramate	N03AX11
Valproic acid <sup>a</sup>	N03AG01
Vigabatrin	N03AG04
Zonisamide	N03AX15

Abbreviation: ATC code = Anatomical Therapeutic Chemical code

<sup>a</sup>Divalproex sodium and valpromide are only indicated for the treatment of bipolar disorder in France and are therefore not considered to be AEDs.

Table e-4. Hospital discharge diagnoses, LTD diagnoses and ATC codes used to identify covariates

Folic acid supplementation	ATC code	B03BB01: Folic acid
Pre-gestational diabetes	ATC code	A10: Drugs used in diabetes
Epilepsy	Hospital discharge and LTD diagnoses	G40: Epilepsy G41: Status epilepticus
Mood [affective] disorders	Hospital discharge and LTD diagnoses	F30: Manic episode
		F31: Bipolar affective disorder
		F32: Depressive episode
		F33: Recurrent depressive disorder
		F34: Persistent mood [affective] disorders
		F38: Other mood [affective] disorders
Pre-gestational diabetes	ATC code	A10: Drugs used in diabetes
	ATC codes	N07BB01: Disulfiram
N07BB03: Acamprosate		
N07BB04: Naltrexone		
N07BB05: Nalmefene		
Alcohol intake	Hospital discharge diagnoses	F10: Mental and behavioral disorders due to use of alcohol
		K70: Alcoholic liver disease
		T51: Toxic effect of alcohol
		X45: Accidental poisoning by and exposure to alcohol
		X65: Intentional self-poisoning by and exposure to alcohol
		Y15: Poisoning by and exposure to alcohol, undetermined intent
		E24.4: Alcohol-induced pseudo-Cushing syndrome
		G31.2: Degeneration of nervous system due to alcohol
		G62.1: Alcoholic polyneuropathy
		G72.1: Alcoholic myopathy
		I42.6: Alcoholic cardiomyopathy
		K29.2: Alcoholic gastritis
		K86.0: Alcohol-induced chronic pancreatitis
		R78.0: Finding of alcohol in blood
		Y57.3: Alcohol deterrents
		Z50.2: Alcohol rehabilitation
		Z71.4: Alcohol abuse counselling and surveillance
Z72.1: Alcohol use		
LTD diagnoses	LTD diagnoses	P04.3: Fetus and newborn affected by maternal use of alcohol
		F10: Mental and behavioural disorders due to use

---

of alcohol

---

K70: Alcoholic liver disease

---

Abbreviations: LTD = long-term disease; ATC code = Anatomical Therapeutic Chemical code

Table e-5. Number, frequency (per 1,000 pregnancies) and ORs for the 23 selected MCMs according to the type of AEDs used during the first two months of pregnancy - exposure limited to dispensing during the first two months of pregnancy

	Unexposed pregnancies N = 1,875,733	Carbamazepine N = 422		Clonazepam N = 603		Gabapentin N = 230	
	N(%)	N(%)	OR [95% CI]	N(%)	OR [95% CI]	N(%)	OR [95% CI]
Spina bifida	616 (0.33)	1 (2.37)	7.2 [0.2 - 40.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 15.2]	1 (4.35)	13.3 [0.3 - 75.1]
Microcephaly	438 (0.32)	1 (3.04)	9.5 [0.2 - 53.6]	<b>2 (3.55)</b>	<b>11.1 [1.3 - 40.5]</b>	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 61.5]
Ventricular septal defect	4643 (2.50)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 2.9]	2 (3.34)	1.3 [0.2 - 4.9]	1 (4.44)	1.8 [0.0 - 10.0]
Atrial septal defect	3268 (1.76)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 4.1]	1 (1.67)	1.0 [0.0 - 5.3]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 7.6]
Tetralogy of Fallot	584 (0.31)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 23.1]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 16.0]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 42.8]
Pulmonary valve atresia	152 (0.08)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 89.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 62.0]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 165.5]
Hypoplastic left heart syndrome	216 (0.12)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 62.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 43.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 116.2]
Hypoplastic right heart syndrome	66 (0.04)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 208.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 144.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 386.2]
Ebstein's anomaly	50 (0.03)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 277.6]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 192.4]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 513.5]
Discordant ventriculoarterial connection	529 (0.28)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 25.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 17.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 47.2]
Coarctation of aorta	779 (0.42)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 17.3]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 12.0]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 32.0]
Cleft lip with or without cleft palate	1637 (0.88)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 8.2]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 5.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 15.2]
Cleft palate	1178 (0.63)	2 (4.82)	7.6 [0.9 - 27.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 7.9]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 21.2]
Atresia of esophagus	392 (0.21)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 34.5]	1 (1.67)	7.9 [0.2 - 44.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 63.8]
Anorectal atresia	544 (0.29)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 24.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 17.2]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 45.9]
Hypospadias	3371 (4.82)	2 (10.93)	2.3 [0.3 - 8.4]	1 (3.45)	0.7 [0.0 - 4.0]	1 (11.63)	2.4 [0.1 - 13.9]
Epispadias	82 (0.12)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 143.2]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 90.1]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 307.5]
Bilateral renal agenesis	75 (0.04)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 181.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 127.1]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 334.4]
Gastroschisis	243 (0.13)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 55.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 38.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 103.2]
Omphalocele	266 (0.14)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 50.9]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 35.3]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 94.2]
Diaphragmatic hernia	378 (0.20)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 35.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 24.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 66.2]
Talipes equinovarus	1677 (0.90)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 8.0]	1 (1.67)	1.9 [0.0 - 10.4]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 14.9]
Craniosynostosis	766 (0.41)	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 17.6]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 12.2]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 32.6]

	Lamotrigine N = 2,848		Levetiracetam N = 526		Oxcarbazepine N = 118		Phenobarbital N = 65	
	N(%)	OR [95% CI]	N(%)	OR [95% CI]	N(%)	OR [95% CI]	N(%)	OR [95% CI]
Spina bifida	1 (0.35)	1.1 [0.0 - 6.0]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 17.4]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 78.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 143.9]
Microcephaly	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 4.6]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 25.6]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 107.1]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 201.5]
Ventricular septal defect	10 (3.55)	1.4 [0.8 - 2.6]	1 (1.93)	0.8 [0.0 - 4.3]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 10.3]	1 (15.87)	6.4 [0.2 - 37.3]
Atrial septal defect	6 (2.13)	1.2 [0.5 - 2.7]	1 (1.93)	1.1 [0.0 - 6.1]	1 (8.47)	4.9 [0.1 - 27.6]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 27.7]
Tetralogy of Fallot	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 3.4]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 18.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 82.0]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 155.4]
Pulmonary valve atresia	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 13.1]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 71.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 317.6]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 601.3]
Hypoplastic left heart syndrome	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 9.2]	1 (1.93)	16.6 [0.4 - 94.0]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 222.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 422.0]
Hypoplastic right heart syndrome	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 30.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 166.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 740.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 1402.3]
Ebstein's anomaly	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 40.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 221.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 984.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 1864.1]
Discordant ventriculoarterial connection	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 3.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 20.4]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 90.6]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 171.6]

Coarctation of aorta	3 (1.06)	2.5 [0.5 - 7.5]	1 (1.93)	4.6 [0.1 - 25.9]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 61.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 116.4]
Cleft lip with or without cleft palate	2 (0.71)	0.8 [0.1 - 2.9]	1 (1.93)	2.2 [0.1 - 12.3]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 29.2]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 55.3]
Cleft palate	2 (0.71)	1.1 [0.1 - 4.1]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 9.1]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 40.6]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 76.9]
Atresia of esophagus	2 (0.71)	3.4 [0.4 - 12.3]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 27.6]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 122.4]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 231.8]
Anorectal atresia	1 (0.35)	1.2 [0.0 - 6.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 19.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 88.1]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 166.8]
Hypospadias	7 (6.65)	1.3 [0.6 - 2.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 3.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 14.2]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 24.2]
Epispadias	1 (0.95)	8.1 [0.2 - 46.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 148.9]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 596.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 1016.7]
Bilateral renal agenesis	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 26.9]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 145.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 655.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 1202.6]
Gastroschisis	2 (0.71)	5.4 [0.7 - 19.9]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 44.6]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 197.9]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 374.8]
Omphalocele	1 (0.35)	2.5 [0.1 - 14.0]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 40.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 180.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 342.2]
Diaphragmatic hernia	1 (0.35)	1.7 [0.0 - 9.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 28.6]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 126.9]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 240.4]
Talipes equinovarus	2 (0.71)	0.8 [0.1 - 2.9]	1 (1.93)	2.1 [0.1 - 12.0]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 28.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 54.0]
Craniosynostosis	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 2.6]	1 (1.93)	4.7 [0.1 - 26.3]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 62.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 118.4]

	Pregabalin N = 918		Topiramate N = 344		Valproic acid N = 772	
	N(%)	OR [95% CI]	N(%)	OR [95% CI]	N(%)	OR [95% CI]
Spina bifida	1 (1.09)	3.3 [0.1 - 18.6]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 26.7]	<b>6 (7.77)</b>	<b>23.1 [10.3 - 51.9]</b>
Microcephaly	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 15.2]	1 (4.27)	13.4 [0.3 - 75.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 15.9]
Ventricular septal defect	3 (3.31)	1.3 [0.3 - 3.9]	1 (2.99)	1.2 [0.0 - 6.7]	<b>8 (10.75)</b>	<b>4.3 [2.1 - 8.6]</b>
Atrial septal defect	3 (3.31)	1.9 [0.4 - 5.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 5.1]	<b>14 (18.82)</b>	<b>10.2 [6.0 - 17.3]</b>
Tetralogy of Fallot	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 10.6]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 28.7]	1 (1.34)	4.3 [0.1 - 24.0]
Pulmonary valve atresia	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 40.9]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 111.0]	1 (1.34)	16.5 [0.4 - 93.4]
Hypoplastic left heart syndrome	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 28.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 77.8]	<b>2 (2.69)</b>	<b>23.2 [2.8 - 85.1]</b>
Hypoplastic right heart syndrome	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 95.3]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 258.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 116.3]
Ebstein's anomaly	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 126.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 344.2]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 154.6]
Discordant ventriculoarterial connection	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 11.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 31.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 14.2]
Coarctation of aorta	1 (1.10)	2.6 [0.1 - 14.8]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 21.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 9.6]
Cleft lip with or without cleft palate	1 (1.10)	1.3 [0.0 - 7.0]	2 (5.97)	6.8 [0.8 - 24.9]	3 (4.03)	4.6 [0.9 - 13.5]
Cleft palate	2 (2.21)	3.5 [0.4 - 12.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 14.2]	<b>3 (4.03)</b>	<b>6.4 [1.3 - 18.8]</b>
Atresia of esophagus	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 15.7]	1 (2.99)	14.2 [0.4 - 80.1]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 19.2]
Anorectal atresia	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 11.3]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 30.8]	<b>2 (2.69)</b>	<b>9.2 [1.1 - 33.5]</b>
Hypospadias	1 (3.13)	0.6 [0.0 - 3.6]	<b>3 (23.08)</b>	<b>4.9 [1.0 - 14.6]</b>	<b>8 (27.21)</b>	<b>5.7 [2.8 - 11.7]</b>
Epispadias	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 81.9]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 202.2]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 88.9]
Bilateral renal agenesis	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 83.4]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 223.1]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 99.2]
Gastroschisis	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 25.5]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 69.1]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 31.1]
Omphalocele	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 23.3]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 63.1]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 28.4]
Diaphragmatic hernia	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 16.3]	1 (2.99)	14.7 [0.4 - 83.1]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 19.9]
Talipes equinovarus	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 3.7]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 10.0]	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 4.5]
Craniosynostosis	<b>3 (3.31)</b>	<b>8.1 [1.7 - 23.7]</b>	0 (0.00)	0.0 [0.0 - 21.8]	2 (2.69)	6.5 [0.8 - 23.8]

Abbreviation: OR = Odds ratio

Note: For MCMs with fewer than five cases per treatment group, crude ORs with exact CI are reported. For MCMs with more than five cases per treatment group, adjusted ORs are reported. Figures marked in bold correspond to ORs for which the 95% CI does not include 1.

Table e-6. E-values for the ORs that were significantly > 1 in the main analysis

	OR	E-value <sup>a</sup>
<b>Valproic acid</b>		
Spina bifida	19.4	38.3
Ventricular septal defect	4.0	7.5
Atrial septal defect	9.0	17.5
Pulmonary valve atresia	27.8	55.1
Hypoplastic left heart syndrome	19.6	38.7
Cleft palate	5.4	10.3
Anorectal atresia	11.7	22.9
Hypospadias	4.8	9.1
<b>Clonazepam</b>		
Microcephaly	10.2	19.9
<b>Phenobarbital</b>		
Ventricular septal defect	10.5	20.5
<b>Pregabalin</b>		
Coarctation of aorta	5.8	11.1
<b>Topiramate</b>		
Cleft lip with or without cleft palate	6.8	13.1

Abbreviation: OR = Odds ratio

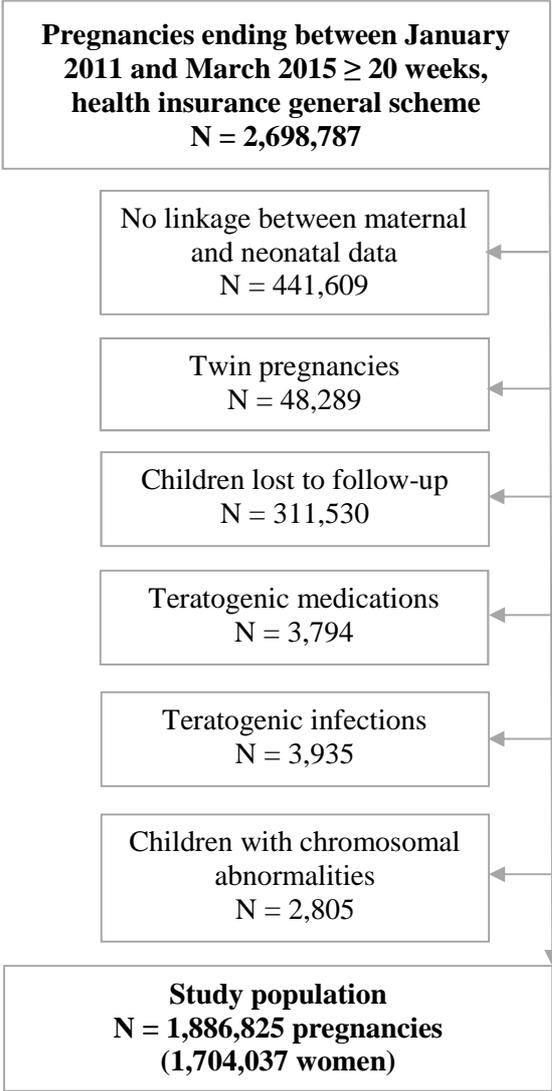
$$^a E - value = OR + \sqrt{OR \times (OR - 1)}$$

“The E-value represents the minimum strength of association, on the risk ratio scale, that an unmeasured confounder would need to have with both the treatment and outcome to fully explain away a specific treatment-outcome association, conditional on the measured covariates.”<sup>1</sup>

For instance, the observed OR of 19.4 could be explained by an unmeasured confounder associated with both treatment and outcome by a risk ratio of 38.3-fold each, above and beyond the measured confounders, but weaker confounding could not explain this OR.

1. VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value. *Ann Intern Med.* 2017;167:268–274.

Figure e-1. Inclusion diagram



### 3.4. Discussion

#### Principaux résultats

Au moment de l'écriture de l'article, il s'agissait de la toute première étude évaluant la sécurité de l'exposition médicamenteuse pendant la grossesse à partir des BDMA françaises. Une autre étude de sécurité a été publiée depuis<sup>229</sup>. Son objectif était d'étudier les complications chez la mère et chez l'enfant de l'exposition continue aux anti-TNF $\alpha$  pendant la grossesse. Cette étude retrouvait une augmentation du risque de complications maternelles comme les infections mais ne retrouvait pas d'augmentation du risque de complications chez l'enfant.

Notre étude a confirmé la tératogénicité de l'acide valproïque, puisqu'il a été retrouvé associé à un grand nombre des MCM spécifiques étudiées, notamment spina bifida, communication inter-ventriculaire, communication inter-auriculaire, hypoplasie du ventricule gauche, fente palatine et hypospadias. L'exposition *in utero* au topiramate a été retrouvée associée à une augmentation du risque de fentes labiales et labio-palatines, et à une augmentation du risque d'hypospadias dans une analyse de sensibilité, résultats déjà rapportés par d'autres études<sup>69,71,76-79,107</sup>. Conformément aux données de la littérature, l'exposition *in utero* à la lamotrigine et au lévétiracétam n'a été associée à l'augmentation du risque d'aucune des MCM étudiées<sup>62</sup>. En ce qui concerne les MCM qui ont déjà été associées à l'exposition *in utero* à la carbamazépine dans la littérature, un cas de spina bifida et deux cas de fentes palatines ont été observés dans notre étude, alors qu'aucun cas de malformation cardiaque n'a été identifié.

De nouveaux signaux ont néanmoins été identifiés. Il s'agit de des associations entre : l'exposition *in utero* à l'acide valproïque et le risque d'atrésie de l'artère pulmonaire ou d'atrésie anorectale, l'exposition *in utero* au clonazepam et le risque d'atrésie de microcéphalie, l'exposition *in utero* à la prégabaline et le risque de coarctation de l'aorte et l'exposition *in utero* au phénobarbital et le risque de communication inter-ventriculaire. Le caractère tératogène de la prégabaline avait déjà été évoqué<sup>81</sup> mais non confirmé<sup>82</sup>, alors que l'exposition *in utero* au phénobarbital avait déjà été associée à une augmentation du risque de malformations cardiaques<sup>68,70</sup>.

La confirmation de la tératogénicité associée à l'acide valproïque et au topiramate devrait accroître la confiance dans la validité de ces nouveaux signaux. Ceux-ci doivent cependant être interprétés avec prudence. En effet, le nombre de cas exposés ne dépasse jamais 4 et la possibilité que ces associations constituent des faux positifs ne peut être exclue en raison de la multiplicité des comparaisons effectuées. Ces associations doivent donc être considérées comme des signaux nécessitant une confirmation par des études *ad hoc*.

#### Discussion des biais

Comme la plupart des bases de données de santé informatisées, les BDMA françaises possèdent certaines limites lorsqu'il s'agit d'étudier la tératogénicité des médicaments. Si l'on reprend les critères développés par Andrade *et al.* (cf. paragraphe 1.4.5.1 de l'introduction), il s'agit notamment de limites liées :

- aux issues de grossesse

Tout d'abord, le chaînage mère-enfant n'étant possible que pour les issues de grossesses au-delà de 22 SA, aucune information n'est disponible concernant d'éventuelles malformations ayant pu entraîner une IMG avant 22 SA. Certaines malformations, notamment les plus sévères et donc les plus susceptibles de conduire à une interruption précoce de la grossesse, étaient donc sous-estimées. De plus, le codage des malformations est incomplet pour les IMG au-delà de 22 SA. Dans l'hypothèse où le dépistage prénatal des malformations congénitales est plus fréquent chez les femmes exposées aux antiépileptiques, l'association entre l'exposition *in utero* aux antiépileptiques et le risque de MCM les plus sévères serait ainsi sous-estimée.

- aux facteurs de confusion potentiels

Si la présence d'un diabète pré-gestationnel, reconnu comme étant associé à une augmentation du risque de MCM<sup>230</sup>, a pu être pris en compte dans les analyses, ce n'est pas le cas d'autres facteurs de risque de MCM. En effet, certaines informations liées à la reproduction comme les antécédents maternels de malformations congénitales ne sont pas disponibles, ou bien de façon très partielle dans les BDMA françaises. C'est aussi le cas des données relatives au mode de vie comme la consommation d'alcool. Ces informations peuvent malgré tout être approchées à l'aide de proxys utilisant des diagnostics d'ALD ou d'hospitalisation, des actes médicaux, des remboursements de médicaments, etc. Par exemple, une ALD, une hospitalisation ou des délivrances de médicaments liées à l'alcool sont très probablement des marqueurs d'une consommation d'alcool importante, mais ne reflètent pas l'ensemble des consommations potentielles des femmes enceintes. De plus, dans cette étude, comme le diagnostic « foetus et nouveau-né affectés par l'alcoolisme de la mère » (Code CIM-10 P04.3) est souvent codé au même moment qu'une éventuelle malformation, nous avons préféré ne pas inclure ce proxy dans les analyses pour éviter toute erreur de classement potentiellement différentielle.

En revanche, des *e-values*<sup>231</sup> ont été calculées afin d'évaluer la robustesse des résultats à l'absence d'ajustement sur ces facteurs de confusion non mesurés. La *e-value* est une mesure proposée récemment par VanderWeele et al.<sup>231</sup>. Elle correspond à la force minimum de l'association qu'un facteur de confusion non mesuré doit avoir avec le traitement et l'événement à la fois pour pouvoir expliquer complètement l'association observée entre traitement et événement. Ainsi, plus la *e-value* est élevée, plus la confusion non mesurée doit être importante pour expliquer l'association observée. Cette mesure possède l'avantage d'être facilement calculable à partir de la mesure de l'association observée (ici l'OR) sans avoir recours à d'autres paramètres à fixer arbitrairement mais présente quelques limites<sup>232</sup>, la principale étant que la *e-value* ne prend pas en compte le fait que la confusion non mesurée concerne un seul ou de nombreux facteurs. Ainsi, s'il peut sembler peu probable qu'un seul facteur de confusion puisse être associé avec une force très élevée à la fois à l'exposition et à l'événement, il n'est en revanche pas impossible que plusieurs facteurs de confusion puissent atteindre ensemble une telle force d'association, même si la force de l'association est modeste pour chacun de ces facteurs pris séparément.

L'indication pour laquelle le traitement a été prescrit n'est pas directement disponible dans les BDMA françaises. Aucune indication des antiépileptiques n'apparaissant liée au risque de MCM (cf. paragraphe 1.3.3), l'absence de prise en compte de l'indication ne devrait pas biaiser les résultats obtenus. En revanche, l'observance du traitement peut varier selon les indications. C'est notamment ce qui a été observé dans l'étude d'utilisation des

antiépileptiques pendant la grossesse en ce qui concerne l'acide valproïque<sup>227</sup> : alors que 48,9% et 46,0% des femmes exposées à l'acide valproïque indiqué dans l'épilepsie l'étaient aux deuxième et troisième trimestre de grossesse respectivement, ces proportions étaient de 8,2% et 6,8% pour l'acide valproïque indiqué dans les troubles bipolaires (comme indiqué au paragraphe 1.1.2.2, les spécialités à base d'acide valproïque indiquées dans le traitement des troubles bipolaires n'ont pas été incluses dans les travaux de cette thèse). Cette observance du traitement potentiellement différente selon l'indication est donc susceptible d'influer sur l'exposition réelle au traitement de manière différente selon l'indication. L'analyse de sensibilité définissant de façon plus stricte l'exposition (au moins une délivrance au cours des 2 premiers mois de grossesse) a également été une façon d'essayer de prendre en compte ce problème.

L'acide folique, lorsqu'il est délivré sans prescription médicale, n'est pas remboursé et n'est donc pas recueilli dans le DCIR. En revanche, étant remboursé sur prescription médicale, il semble largement prescrit et donc enregistré dans le DCIR : par exemple, 28,3% des femmes non exposées et 73,8% des femmes exposées à la lamotrigine avaient eu un remboursement d'acide folique au cours du mois précédant leur grossesse ou au cours des trois premiers mois de leur grossesse. La supplémentation en acide folique des femmes épileptiques en âge de procréer traitées par antiépileptiques faisait partie des recommandations publiées en 2018 par la Société Française de Neurologie, avec un niveau de preuve de grade B<sup>13</sup>. De nombreuses études n'ont pas confirmé l'efficacité de l'acide folique dans la réduction du risque de malformation chez les enfants nés de mères épileptiques exposées aux antiépileptiques pendant leur grossesse<sup>46-49</sup>. Ces auteurs évoquaient néanmoins une possible prescription préférentielle aux femmes les plus à risque.

- aux événements liés à la mère ou à l'enfant, ici les MCM

La validité de certaines morbidités maternelles enregistrées dans le PMSI a été évaluée. Des VPP élevées ont ainsi été retrouvées pour le diabète gestationnel, l'hypertension artérielle, l'obésité ou l'hémorragie de la délivrance mais les sensibilités étaient comprises entre 63% et 83%<sup>233</sup>. De la même manière, il a été montré qu'utiliser les données transfusionnelles du PMSI sous-estimait les hémorragies obstétricales<sup>234</sup>. En revanche, les événements étudiés dans les travaux de cette thèse n'ont pas été validés à proprement dit. Il reste néanmoins possible de construire des algorithmes en essayant de les rendre les plus spécifiques possibles. Par exemple, pour certaines MCM, nous n'avons considéré que les diagnostics suivis d'un acte de chirurgie ou d'un acte d'imagerie.

### Valorisation des résultats

L'article issu de ces travaux a été accepté dans la revue *Neurology* et va donc être très prochainement publié. Outre cette valorisation, ce travail avait pour but de répondre au deuxième objectif du programme d'études pharmaco-épidémiologiques Cnam/ANSM qui était d'évaluer le risque de MCM chez l'enfant exposé *in utero* aux médicaments indiqués dans l'épilepsie ou les troubles bipolaires. Ce travail a d'abord donné lieu à la communication de la synthèse des résultats sous la forme d'un communiqué de presse<sup>235</sup> puis à la publication simultanée sur les sites internet de la Cnam<sup>236</sup> et de l'ANSM<sup>237</sup> du rapport complet intitulé « 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 ». Les résultats présentés dans le communiqué de presse puis dans le rapport ont été largement repris dans la presse<sup>238-240</sup>.



## 4. Risque de troubles neuro-développementaux précoces associé à l'exposition *in utero* aux antiépileptiques

### 4.1. Problématique

La construction, dès les années 1990, de cohortes désignées par abus de langage comme « registres » et incluant plusieurs milliers de femmes exposées aux antiépileptiques pendant leur grossesse<sup>241-243</sup> a permis des avancées dans la recherche sur le risque de malformations congénitales associées à l'exposition *in utero* aux antiépileptiques. Les études réalisées à partir d'autres sources de données comme les registres de malformations<sup>65,66,154,155</sup> ou les bases de données de santé informatisées<sup>47,77-79,82</sup> ont également contribué à l'accumulation de ces connaissances. L'essor des études sur l'association entre l'exposition *in utero* aux antiépileptiques et le risque de troubles neuro-développementaux a eu lieu quelques années plus tard<sup>109</sup>. Les connaissances actuelles sont donc moins étendues pour les troubles neuro-développementaux que pour les malformations congénitales. Ce retard pourrait notamment s'expliquer par la nécessité d'un suivi de long terme des enfants<sup>109</sup>.

Des études de cohortes prospectives, n'incluant que très rarement plus de 100 femmes exposées à un antiépileptique donné<sup>84,90,93,95,100,170</sup>, ont fourni des informations importantes sur le risque de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition *in utero* aux antiépileptiques. Parmi ces études, on peut citer la NEAD<sup>90,95</sup>, conduite aux Etats-Unis et au Royaume-Uni, ou encore les études réalisées à partir de la cohorte MoBa en Norvège<sup>93,170</sup>. D'autres études ont été construites à partir des « registres » précédemment cités et initialement construits pour l'étude du risque de malformations congénitales<sup>4,83</sup>. Deux études de plus grande taille ont été réalisées à partir du registre des naissances danois, chaîné aux données de remboursement de médicaments<sup>103,108</sup>. La grande majorité de ces études retrouvent un risque élevé de troubles neuro-développementaux associé à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque par rapport aux autres antiépileptiques ou aux grossesses non exposées.

L'étude des troubles neuro-développementaux chez l'enfant nécessite un suivi de plus long terme que l'étude des malformations congénitales. Ce suivi de plus long terme est possible dans les BDMA françaises grâce au caractère obligatoire et universel du système d'assurance maladie français et à la possibilité de suivre l'enfant grâce à son identifiant. Cependant, l'absence de l'indication pour laquelle le traitement est prescrit et la difficulté à mesurer précisément certains facteurs de confusion comme les comorbidités psychiatriques peuvent entraîner des biais dans les résultats obtenus. Le choix d'un groupe comparateur actif, comme les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine par exemple, permet de limiter ces biais. Une restriction aux femmes identifiées comme épileptiques est également nécessaire dans la mesure où certains antiépileptiques, comme la lamotrigine, ont d'autres indications que le traitement de l'épilepsie.

L'objectif de cette étude était donc d'étudier l'association entre l'exposition *in utero* en monothérapie aux antiépileptiques les plus utilisés pendant la grossesse et le risque de troubles neuro-développementaux chez l'enfant en prenant comme référence les enfants exposés à la lamotrigine. Cette étude constitue un des deux volets du programme d'évaluation des troubles neuro-développementaux associés à l'exposition *in utero* aux antiépileptiques, l'autre volet ayant comme population de référence l'ensemble des femmes enceintes non exposées. Cette étude a porté sur le seul régime général (hors SLM) en raison de l'absence de certaines informations pour les autres régimes, comme la date de décès par exemple.

## 4.2. Résumé

*Blotière P-O, Miranda S, Weill A, et al. Risk of early neurodevelopmental outcomes associated with prenatal exposure to the antiepileptic drugs most commonly used during pregnancy. Jama Neurol 2019 (article soumis).*

**Objectif.** Estimer l'association entre l'exposition *in utero* en monothérapie à chacun des antiépileptiques les plus prescrits pendant la grossesse et le risque de troubles neuro-développementaux précoces.

**Méthodes.** Une étude de cohorte historique a été menée au niveau national.

**Population.** Tous les enfants nés vivants entre 2011 et 2014 étaient éligibles à l'inclusion dans la cohorte. Ils ont été identifiés grâce à l'algorithme d'identification des grossesses, objet du premier travail de thèse. Étaient exclus les naissances gémellaires, les enfants qui n'ont pas pu être chaînés à leur mère, les enfants dont l'identifiant ne permettait pas leur suivi, les enfants dont l'âge gestationnel et le poids de naissance étaient inconnus et les enfants avec un diagnostic de malformation cérébrale à la naissance. Enfin, pour chaque femme, seule la première naissance sur la période d'inclusion était retenue. Les enfants étaient suivis jusqu'au premier des événements suivants : survenue de l'événement d'intérêt, perte de vue (définie comme 12 mois sans remboursement), décès ou fin du suivi au 31 décembre 2016.

**Exposition.** Un enfant était considéré comme exposé *in utero* à un antiépileptique en monothérapie en cas de délivrance d'antiépileptiques entre le mois précédant la grossesse et la fin de la grossesse et en l'absence de délivrance d'un autre antiépileptique sur cette même période. Une dose moyenne journalière était également calculée. Pour les comparaisons, le groupe de référence était constitué des enfants exposés *in utero* à la lamotrigine.

**Événements.** Les troubles du développement de l'enfant étaient mesurés à l'aide des diagnostics d'hospitalisation et d'ALD codés F70 à F98. Les troubles envahissants du développement (F84), incluant principalement l'autisme mais également d'autres troubles, et le retard mental (F70 à F79) étaient étudiés séparément. Les troubles de la communication étaient également approchés à l'aide du recours à un proxy, le remboursement de séances d'orthophonie.

**Analyses statistiques.** L'ajustement sur les facteurs de confusion potentiels a été réalisé en utilisant l'inverse de la probabilité de traitement mesurée grâce à un score de propension propre à chacun des antiépileptiques. Ces facteurs de confusion potentiels inclus dans le score de propension comprenaient l'âge de la mère à l'accouchement, l'affiliation à la CMU-C, la supplémentation en acide folique, l'exposition aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) pendant la grossesse, des antécédents de maladie psychiatrique et d'exposition à des médicaments psychotropes, des proxys de la consommation d'alcool et de tabac, l'âge gestationnel, le poids de naissance et sexe de l'enfant. Les poids ainsi calculés étaient tronqués aux 0,1 et 99,9 percentiles. Enfin des hazard ratios (HR) et leur intervalle de confiance à 95% étaient calculés à l'aide de modèles de Cox. Les antiépileptiques pouvant être prescrits dans diverses indications, une analyse de sensibilité a été menée en restreignant la population d'étude aux femmes identifiées comme étant épileptiques.

**Résultats.** La cohorte incluait 9 034 enfants exposés *in utero* à un antiépileptique en monothérapie parmi les 1 721 990 enfants remplissant les critères d'inclusion et d'exclusion. Parmi ces 9 034 enfants, 2 916 étaient exposés à la lamotrigine, 1 627 à la prégabaline, 1 246 au clonazépam, 991 à l'acide valproïque, 621 au lévétiracétam, 502 à la carbamazépine, 477 au topiramate, 378 à la gabapentine, 143 à l'oxcarbazépine et 133 à d'autres antiépileptiques

utilisés en monothérapie. La durée de suivi médiane était de 3,7 ans. L'exposition *in utero* à l'acide valproïque était associée à une augmentation du risque de chacun des événements étudiés : troubles du développement (HR=2,7, IC 95% [1,8-4,0]), en particulier troubles envahissants du développement (HR=4,4, IC 95% [2,1-9,3]) et retard mental (HR=3,1, IC 95% [1,5-6,2]), ainsi qu'au recours aux séances d'orthophonie (HR=1,5, IC 95% [1,1-1,9]). Une relation dose-effet était observée pour chacun des événements, dont le risque global de troubles du développement (< 700 mg: HR=1,3, IC 95% [0,6-2,8], [700-1500 mg[: HR=2,1, IC 95% [1,3-3,5], ≥ 1500 mg: HR=7,0, IC 95% [4,3-11,5]). Aucun autre antiépileptique n'était associé à une augmentation du risque de chacun des événements étudiés *versus* lamotrigine. Lorsque la population d'étude était restreinte aux femmes identifiées comme épileptiques, l'exposition *in utero* à l'acide valproïque restait associée à une augmentation du risque de chacun des événements d'intérêt, avec une augmentation de la force de l'association en ce qui concerne le risque global de troubles neuro-développementaux (HR=3,2, IC 95% [2,0-4,9]) et le risque de troubles envahissants du développement (HR=4,9, IC 95% [2,0-11,8]).

**Conclusion.** Cette étude retrouve une association entre l'exposition *in utero* à l'acide valproïque et l'augmentation du risque de divers troubles neuro-développementaux précoces chez l'enfant, avec une relation dose-effet, par rapport à l'exposition *in utero* à la lamotrigine. Néanmoins, la durée de suivi médiane étant de 3,7 ans, un suivi plus long des enfants est nécessaire afin d'évaluer la sécurité des antiépileptiques à plus long terme.

### 4.3. Article

#### **Risk of early neurodevelopmental outcomes associated with prenatal exposure to the antiepileptic drugs most commonly used during pregnancy**

Authors: Pierre-Olivier Blotière, MSc<sup>1,2</sup>; Sara Miranda, PharmD<sup>3</sup>; Alain Weill, MD<sup>1</sup>; Yann Mikaeloff, MD, PhD<sup>4</sup>; Hugo Peyre, MD, PhD<sup>5,6,7</sup>; Franck Ramus, PhD<sup>5</sup>; Mahmoud Zureik, MD, PhD<sup>3,8</sup>; Joël Coste, MD, PhD<sup>1,9</sup>; Rosemary Dray-Spira, MD, PhD<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Public Health Studies, French National Health Insurance (CNAM), Paris, France

<sup>2</sup> Université de Lorraine, Université Paris-Descartes, Apemac, EA 4360, Nancy, France

<sup>3</sup> Department of Epidemiology of Health Products, French National Agency for Medicines and Health Products Safety, Saint-Denis, France

<sup>4</sup> Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Bicêtre, Unité de Rééducation Neurologique Infantile, Bicêtre; CESP, Faculté de médecine-Université Paris-Sud, Faculté de médecine-UVSQ, INSERM, Université Paris-Saclay, 94805, Villejuif

<sup>5</sup> Laboratoire de Sciences Cognitives et Psycholinguistique, Ecole Normale Supérieure, EHESS, CNRS, PSL University, Paris, France

<sup>6</sup> INSERM UMR 1141, Paris Diderot University, Paris, France

<sup>7</sup> Department of Child and Adolescent Psychiatry, Robert Debré Hospital, APHP, Paris, France

<sup>8</sup> Versailles Saint-Quentin University

<sup>9</sup> Biostatistics and Epidemiology Unit, Hôtel-Dieu Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, and Paris Descartes University, Paris, France

Corresponding Author:

Pierre-Olivier Blotière

French National Health Insurance (CNAM)

50 Avenue du Professeur André Lemierre

75986 Paris Cedex 20, France.

Phone +33172601982

pierre-olivier.blotiere@assurance-maladie.fr

Email addresses of all co-authors:

Sara Miranda: saracorreiamiranda@gmail.com

Alain Weill: alain.weill@assurance-maladie.fr

Yann Mikaeloff: yann.mikaeloff@aphp.fr

Hugo Peyre: peyrehugo@yahoo.fr

Franck Ramus: franck.ramus@ens.fr

Mahmoud Zureik: Mahmoud.ZUREIK@ansm.sante.fr

Joël Coste: joel.coste@aphp.fr

Rosemary Dray-Spira: Rosemary.DRAY-SPIRA@ansm.sante.fr

Manuscript word count: 2,880

## Key Points

**Question:** Is prenatal exposure to monotherapy with individual antiepileptic drugs (AEDs) associated with an increased risk of neurodevelopmental disorders compared to lamotrigine?

**Findings:** In this cohort study, of all AEDs investigated, only prenatal exposure to valproic acid was found to be associated with an increased risk of neurodevelopmental disorders (HR=2.7[1.8-4.0]), with a dose-response relationship.

**Meaning:** These results are in line with previous findings and AEDs for which available data are still limited, such as levetiracetam, was not associated with any increased risk of neurodevelopmental disorders. However, longer follow-up is necessary to confirm these findings.

## Abstract

**Importance:** Valproic acid has been associated with poor neurodevelopmental outcomes, but only limited evidence is available for most other antiepileptic drugs (AEDs).

**Objective:** To assess the association between prenatal exposure to monotherapy with the AEDs most commonly used during pregnancy and the risk of various neurodevelopmental outcomes compared to lamotrigine.

**Design:** Nationwide population-based cohort study.

**Setting:** This observational study was based on the French national health care databases.

**Participants:** The study population included children born alive between 2011 and 2014 and prenatally exposed to AED monotherapy. Children were followed until outcome, loss to follow-up, death or 31 December 2016.

**Exposure:** Women were considered to be exposed to an AED during the 30 days following each dispensing and average daily doses were calculated. The reference group comprised children prenatally exposed to lamotrigine.

**Main Outcomes and Measures:** Outcomes included neurodevelopmental disorders (NDD), defined according to long-term disease and hospital discharge diagnoses with ICD-10 codes F70 to F98 – pervasive developmental disorders (PDD, F84) and mental retardation (MR, F70-F79) were studied separately – and visits to speech therapists. We performed inverse probability of treatment weighting analyses using the propensity score, which included maternal (age, socioeconomic status, psychiatric history, comedications) and infant (gender, gestational age and birth weight) characteristics. Hazard ratios (HRs) were calculated using Cox models.

**Results:** The cohort comprised 9,034 exposed children, with a median follow-up of 3.7 years, including 2,916 children exposed to lamotrigine, 1,627 exposed to pregabalin, 1,246 exposed to clonazepam, 991 exposed to valproic acid (VPA), 621 exposed to levetiracetam, 502 exposed to carbamazepine, 477 exposed to topiramate, 378 exposed to gabapentin and 143 exposed to oxcarbazepine. Compared to lamotrigine, exposure to VPA was associated with increased risks of NDDs (HR=2.7[1.8-4.0]), PDD (HR=4.4[2.1-9.3]), MR (HR=3.1[1.5-6.2])) and visits to a speech therapist (HR=1.5[1.1-1.9]), with a dose-response relationship. No other AEDs were associated with increased risks of neurodevelopmental outcomes.

**Conclusions and Relevance:** Prenatal exposure to VPA was found to be associated with an increased risk of various neurodevelopmental outcomes compared to lamotrigine, with a dose-response relationship. Longer follow-up is necessary to confirm these findings.

## Introduction

Antiepileptic drugs are commonly prescribed during pregnancy to treat epilepsy and various other conditions, such as neuropathic pain syndromes, psychiatric disorders and chronic migraine<sup>1</sup>: between 0.4 and 0.7% of women are exposed to AEDs during pregnancy in Europe<sup>2,3</sup>, while this prevalence is as high as 2% in the US<sup>4</sup>.

Some of these AEDs are known to be teratogens<sup>5</sup>. Of all AEDs, prenatal exposure to valproic acid has been most clearly associated with poor neurodevelopmental outcomes<sup>6</sup>, which led the US Food and Drug Administration to issue a warning in 2011<sup>7</sup> and stringent guidance in 2013 for clinicians prescribing valproic acid to pregnant women or women of childbearing potential<sup>8</sup>. The European Medicines Agency also strengthened warnings on the use of valproate-containing medicines in women and girls in 2014<sup>9</sup> and issued a ban in 2018 on the use of such medicines during pregnancy for migraine or bipolar disorder, and for epilepsy except when no other effective treatment is available<sup>10</sup>.

Lamotrigine has generally been associated with favorable neurodevelopmental outcomes. Discordant but mainly reassuring data have been published for carbamazepine, while evidence for the other AEDs remains limited<sup>6</sup>. Furthermore, most of the studies conducted to date have been based on small sample sizes and may be prone to selection bias.

We therefore conducted a large-scale nationwide cohort study using the French health care databases to assess various early neurodevelopmental outcomes among children prenatally exposed to monotherapy with individual AEDs compared to lamotrigine-exposed children.

## Methods

### Study design and data sources

The French national health insurance database (SNIIRAM) and the French hospital discharge database (PMSI) linked by a unique patient identifier<sup>11</sup> were used to conduct this cohort study.

The DCIR database contains all individualized and anonymous health care claims reimbursed by French National Health Insurance, in particular all dispensed drugs and medical procedures in the outpatient setting. The DCIR database also collects patient data such as age, gender, vital status and eligibility for complementary universal health insurance (CMU-C), which provides free access to health care for low-income people<sup>12</sup>. Eligibility for 100% health insurance coverage for serious and costly long-term diseases (LTD) is also recorded in the DCIR database.

The PMSI database provides detailed medical information on all admissions to public and private hospitals in France, including primary, related and associated discharge diagnoses, medical procedures and data related to pregnancy such as gestational ages and birth weights. Drugs are coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and medical procedures are coded according to the French medical classification of clinical procedures (CCAM). LTD and hospital discharge diagnoses are coded according to the International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10).

This linkage has previously been used to conduct epidemiological studies in pregnancy research<sup>3,13–15</sup>.

## Study population

All live births between January 2011 and December 2014 were eligible for inclusion. These live births were identified by using a published algorithm based on discharge diagnoses and medical procedures indicative of completion of pregnancy<sup>3</sup>.

The mother had to be enrolled in the national health insurance general scheme (75% of the French population), during the penultimate year before pregnancy. Pregnancies that could not be linked to neonatal data and twin pregnancies were excluded, as well as pregnancies for which the child had no valid identifier allowing follow-up and pregnancies for which gestational ages or birth weights were not available. Children with a hospital discharge diagnosis of brain malformation documented at birth were also excluded (see eTable 1 in the Supplement for ICD-10 codes). For each woman, only the first birth occurring during the study period was considered. Finally, only pregnancies exposed to AED monotherapy were included in the study population.

## Exposure

All AEDs were studied (eTable 2 in the Supplement). Women were considered to be exposed during the 30 days following dispensing of an AED, as AED prescriptions are dispensed with a 30-day supply in France. Women were therefore exposed during pregnancy when an AED had been dispensed between 30 days before the beginning of pregnancy and the end of pregnancy. Monotherapy was defined as the absence of any other AED dispensed during the same period. Results related to AEDs rarely used as monotherapy during pregnancy (< 100 exposed pregnancies) were not reported. The reference group included pregnant women exposed to lamotrigine monotherapy for the following reason: active-comparator designs minimize confounding by indication compared to the use of an unexposed control group ; lamotrigine is the most commonly used AED in France for the treatment of epilepsy ; prenatal exposure to lamotrigine has been mostly shown to be associated with favorable neurodevelopmental outcomes ; comparing all individual AEDs to lamotrigine addresses a clinically relevant question: which is the safest AED?

Mean daily doses were calculated by dividing cumulative doses by the number of days covered. Cumulative doses were assessed by equally distributing the dose of AED dispensed over the 30 days following dispensing and then by adding these daily doses overlapping with the pregnancy period.

## Outcomes

Four outcomes were considered: (1) hospitalization or LTD for neurodevelopmental disorders defined by ICD-10 diagnosis codes F70 to F98; (2) two specific subcategories: pervasive developmental disorders (F84) and mental retardation (F70-F79); (3) visits to a speech therapist as a proxy for communication-related disorders.

## Follow-up

Children were followed from birth until any of the predefined outcomes, loss to follow-up (more than one year with no reimbursement), death from any cause or end of the study period defined as the 31<sup>st</sup> December 2016, whichever came first.

## Covariates

Potential confounders related to the mother and considered in this study included sociodemographic covariates (maternal age at birth and eligibility for CMU-C), as well as comedications and

comorbidities. Comedications included (1) pre-conception folic acid supplementation, defined as at least one dispensing between one month before pregnancy and 3 months after the start of pregnancy, (2) exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) during pregnancy, (3) exposure to antipsychotics in the year before pregnancy, (4) a proxy for severity of mental disorders (the number of 5<sup>th</sup> level ATC classes of psychiatric medications dispensed in the year before pregnancy). History of mental and behavioral disorders not related to alcohol or smoking was also considered to be potential confounder. Alcohol intake and smoking were not directly available in the databases and proxies were calculated using modified versions of previously published algorithms<sup>16</sup>. Potential confounders related to the child and considered in this study were gender, gestational age and birth weight.

All drugs and ICD-10 codes related to hospital discharge and LTD diagnoses used to define covariates are presented in eTable 1 in the Supplement.

### Statistical analyses

Baseline covariates were compared between pregnancies exposed to each AED studied and lamotrigine-exposed pregnancies using  $\chi^2$  tests. Number of events, crude event rates and crude incidence rate ratios (IRRs) were calculated. Potential confounders were controlled for by performing inverse probability of treatment weighting (IPTW) analyses using the propensity score. These analyses were conducted separately according to the type of AED. Propensity scores were determined by using logistic regression models including the covariates listed above, with maternal age as a categorical variable ( $\leq 25$  years, [25 - 30[, [30 - 35[ and  $\geq 35$ ). Weights were trimmed at the 0.1 and 99.9 percentiles. Absolute standardized differences were calculated to assess the balance in baseline covariates before and after weighting. Groups were considered to be balanced when standardized differences were less than 0.1<sup>17</sup>. Cox models with robust sandwich estimates were used to calculate hazard ratios (HR) and their 95% confidence intervals.

As AEDs can be prescribed for a wide range of medical conditions other than epilepsy, a first sensitivity analysis in which the study population was restricted to women considered to be treated for epilepsy (see eTable 1 in the Supplement for definition) was conducted. In this sensitivity analysis, HRs were further adjusted for hospitalization (primary and related diagnoses only) for epilepsy during pregnancy. A second sensitivity analysis, requiring at least one dispensing during pregnancy to consider a woman to be exposed, was also conducted to account for possible misclassification of exposure at the beginning of pregnancy. In a third sensitivity analysis, two other propensity scores were calculated: one excluding proxies for alcohol intake and smoking and another one excluding gestational age and birth weight.

Data extraction and statistical analysis were performed by using SAS Enterprise Guide 4.3 software (SAS Institute, Inc., Cary, NC). Graphics were performed by using R 3.5 statistical software.

## **Results**

### *Main analysis*

From a total of 1,721,990 births satisfying all inclusion and exclusion criteria, 9,034 children were prenatally exposed to AED monotherapy (Figure 1), 32 (0.4%) of whom were censored at death and 1,224 (13.5%) were lost to follow-up. The median follow-up was 3.7 years (interquartile range, 2.7-4.7 years). Of these 9,034 children, 2,916 were exposed to lamotrigine, 1,627 were exposed to pregabalin, 1,246 were exposed to clonazepam, 991 were exposed to valproic acid, 621 were exposed to levetiracetam, 502 were exposed to carbamazepine, 477 were exposed to topiramate,

378 were exposed to gabapentin, 143 were exposed to oxcarbazepine and 133 were exposed to another AED monotherapy (Table 1).

Table 1 also reports baseline patient characteristics according to the type of AED prior to IPTW, showing some significant differences between the various AEDs studied and lamotrigine. Before weighting, across all variables included in the propensity score and all AEDs studied, the absolute standardized differences ranged from 0.00 to 0.94. After weighting, all standardized differences were less than 0.1, indicating a good balance between treatment groups (Figure 2).

Table 2 presents the number of events, crude event rates, IRRs and adjusted HRs for the four outcomes and each of the AEDs studied. Compared to prenatal exposure to lamotrigine, valproic acid was associated with an increased risk of visits to a speech therapist (HR=1.5[1.1-1.9]) and neurodevelopmental disorders (HR=2.7[1.8-4.0]), particularly pervasive developmental disorders (HR=4.4[2.1-9.3]) and mental retardation (HR=3.1[1.5-6.2]). Prenatal exposures to the other AEDs studied were not found to be associated with an increased risk of any of these four outcomes.

### *Sensitivity analyses*

In the first sensitivity analysis restricting the study population to women considered to be treated for epilepsy, only results related to carbamazepine, levetiracetam and valproic acid are reported. The number of women considered to be treated for epilepsy and exposed to monotherapy with each of the other AEDs was less than 100. Baseline patient characteristics and absolute standardized differences are available in eTable 3 and eFigure 1 in the Supplement, respectively. Prenatal exposure to valproic acid remained associated with all four outcomes and carbamazepine was associated with a decreased risk of visits to a speech therapist (HR=0.2[0.1-0.7]) (Table 3).

The results of the second (see eFigure 2 in the Supplement for standardized differences) and third sensitivity analyses were comparable to those of the main analysis (see eTable 4 and eTable 5 in the Supplement, respectively).

### *Dose*

Baseline patient characteristics according to the dose of valproic acid dispensed during pregnancy are reported in eTable 6 in the Supplement. A dose-response relationship was observed for the association between prenatal exposure to valproic acid and the risks of visits to a speech therapist (< 700 mg: HR=0.6[0.3-1.0], [700-1500 mg]: HR=1.6[1.2-2.1], ≥ 1500 mg: HR=2.6[1.7-4.0]) and neurodevelopmental disorders (< 700 mg: HR=1.3[0.6-2.8], [700-1500 mg]: HR=2.1[1.3-3.5], ≥ 1500 mg: HR=7.0[4.3-11.5]), including pervasive developmental disorders (< 700 mg: HR=2.2[0.5-8.5], [700-1500 mg]: HR=2.7[1.0-7.1], ≥ 1500 mg: HR=14.7[6.2-34.7]). The highest HR of mental retardation was also observed for the highest mean daily dose (≥ 1500 mg: HR=7.3[3.0-17.7]). Comparable results were observed when the study population was limited to women with epilepsy (Table 4).

## **Discussion**

### *Main Findings*

In this nationwide observational study based on the French health care databases, prenatal exposure to valproic acid was associated with increased risks of all early neurodevelopmental outcomes investigated compared to lamotrigine, ranging from pervasive mental disorders to possible communication-related disorders. A dose-response relationship was observed for most of these outcomes. Prenatal exposures to carbamazepine, levetiracetam, pregabalin, oxcarbazepine and

topiramate were not associated with an increased risk of any of the neurodevelopmental outcomes investigated compared to lamotrigine.

#### Comparison with Previous Studies

Prenatal exposure to lamotrigine has been mostly shown not to be associated with poorer neurodevelopmental outcomes, although limited data are available, with no dose-response relationship<sup>6</sup>. Only three studies have shown that children prenatally exposed to lamotrigine had very specific impaired outcomes compared to unexposed children<sup>18–20</sup>.

The results of the present study concerning valproic acid, carbamazepine, levetiracetam and topiramate are consistent with those of previous studies. Prenatal exposure to valproic acid has been associated with poorer cognitive outcomes<sup>18,21–23</sup> and particularly poorer executive functions and memory abilities<sup>22</sup> compared to lamotrigine. Children prenatally exposed to valproic acid also show impaired adaptive behavior<sup>24,25</sup> and school performance<sup>26</sup> compared to lamotrigine-exposed children. Impaired language skills<sup>19</sup> and autism spectrum disorder have been reported to be more frequent among children exposed to valproic acid than among unexposed children<sup>27,28</sup>. A dose-response relationship has also been observed for most of these outcomes<sup>18,19,21,22,24,25</sup>.

Few studies have directly compared prenatal exposure to carbamazepine *versus* lamotrigine and these studies did not find any differences in terms of cognitive development<sup>18,29</sup> and adaptive behavior<sup>25</sup>. Data concerning levetiracetam and topiramate are more limited and no direct comparison with lamotrigine has been published. No increased risk of neurodevelopmental outcomes was found among levetiracetam-exposed children compared to unexposed children<sup>30–32</sup> and, although prenatal exposure to topiramate was associated with poorer neurodevelopmental outcomes in one study<sup>33</sup>, this association was not confirmed by a larger study<sup>31</sup>. Little or no information is available concerning the other AEDs, particularly clonazepam, oxcarbazepine, gabapentin and pregabalin<sup>27,31,34</sup>.

#### Strengths

This nationwide cohort study based on the French health care database is the largest study to date to assess the association between AED exposure during pregnancy and neurodevelopmental outcomes in the offspring. This study investigated a wide range of AEDs, including some drugs for which little or no information is available in the literature. The strengths of this study also include the use of propensity score methods to mitigate confounding, as well as the advantages of the French health care databases, such as the independence between ascertainment of medication and outcomes, the absence of recall bias, and the possibility to study the dose-response relationship, which is a key concept in terms of teratogenicity<sup>31</sup>.

#### Limitations

Exposure misclassification constitutes a first limitation. Exposure assessment was based on pharmacy claims, which do not indicate whether the medication is actually taken. Exposure misclassification is more likely for AED classes that are often discontinued before conception<sup>35</sup>. However, the results of the sensitivity analysis regarding exposure measurement suggest that this bias is likely minimal. Although we used an active-comparator design, residual confounding by unmeasured or insufficiently well measured covariates cannot be excluded. For instance, maternal education and IQ were not available in the databases. Data related to the father could not be linked to the child, not allowing any adjustment for paternal characteristics. Lifestyle factors such as alcohol intake and smoking could also not be exhaustively assessed.

As some AEDs can be prescribed to treat conditions other than epilepsy, the analyses were replicated in a population restricted to women considered to be treated for epilepsy, providing

comparable results to those of the main analysis. However, the indication for which an AED is prescribed was not directly available in the databases. We therefore used LTD diagnoses, hospital diagnoses and specific drug reimbursements to identify women with epilepsy. Some studies<sup>32,36,37</sup>, unlike other studies<sup>18,21-23</sup>, have also reported an association between the severity of maternal epilepsy, particularly seizure type and frequency, and poorer developmental outcomes in the child. As this confounder was not available in the databases, we considered at least one admission to hospital for epilepsy during pregnancy to be a proxy for epilepsy severity. Similar results were observed whether or not this proxy was included in the propensity score.

Outcome misclassification also cannot be ruled out, as the diagnosis codes used to identify neurodevelopmental outcomes have not been externally validated. However, the PMSI database is used for planning and funding purposes and is subject to coding quality control, and LTD registration, which is requested by the patient's general practitioner, must be validated by a medical consultant of the beneficiary's health insurance scheme. Some of the outcomes studied may not have been exhaustively assessed, as data related to a large share of medical and social welfare services are not available in the French health care databases. Results related to visits to a speech therapist must also be interpreted with caution, as speech therapists can be consulted for various medical reasons, and access to speech therapists is associated with socioeconomic status<sup>38</sup>.

The short follow-up period constitutes another limitation: the median and maximum lengths of follow-up were 3.7 and 6 years, respectively. In particular, a diagnosis of autism spectrum disorders is considered to be stable at age 2<sup>39</sup> and is made at an average age of around 4 years<sup>40</sup>, but speech therapy is more frequent among school-aged children. Therefore, only early diagnoses, probably corresponding to more severe disorders, were identified. Further assessment of children at older developmental stages would be useful to study a broader range of neurodevelopmental disorders.

## **Conclusion**

Despite the limitations inherent to health care claims databases, this study, based on 9,034 exposed children, confirms that valproic acid is associated with an increased risk of various neurodevelopmental outcomes compared to lamotrigine, with a dose-response relationship, while no association was observed for the other AEDs including carbamazepine, levetiracetam or topiramate. However, this study needs to be replicated with a longer follow-up period.

## Acknowledgments:

Author Contributions: Pierre-Olivier Blotière had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Study concept and design: Pierre-Olivier Blotière, Sara Miranda, Alain Weill, Mahmoud Zureik, Joël Coste, Rosemary Dray-Spira.

Acquisition of data: Pierre-Olivier Blotière, Sara Miranda.

Statistical analysis: Pierre-Olivier Blotière.

Interpretation of data: Pierre-Olivier Blotière, Sara Miranda, Alain Weill, Yann Mikaeloff, Hugo Peyre, Franck Ramus, Mahmoud Zureik, Joël Coste, Rosemary Dray-Spira.

Drafting of the manuscript: Pierre-Olivier Blotière.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Alain Weill, Yann Mikaeloff, Hugo Peyre, Franck Ramus, Mahmoud Zureik, Joël Coste, Rosemary Dray-Spira.

Study supervision: Alain Weill, Mahmoud Zureik, Joël Coste, Rosemary Dray-Spira.

Conflict of Interest Disclosures: The authors report no disclosures relevant to the manuscript.

Funding/Support: POB and AW are employees of the French National Health Insurance (CNAM). SM, MZ, and RDS are employees of the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM), YM and JC work at Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. None of these authors received any funding. All work by HP and FR is supported by Agence Nationale de la Recherche (grants ANR-17-EURE-0017 and ANR-10-IDEX-0001-02).

Parts of this work have been previously presented at the 34<sup>th</sup> International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management in Prague, Czech Republic (August 2018).

The authors thank François Alla and Géric Maura for assistance in revising the manuscript for intellectual content and Anthony Saul, medical translator, for assistance in editing the manuscript.

## References

1. Spina E, Perugi G. Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2004;6(2):57-75.
2. Charlton R, Garne E, Wang H, et al. Antiepileptic drug prescribing before, during and after pregnancy: a study in seven European regions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(11):1144-1154. doi:10.1002/pds.3847
3. Blotière P-O, Weill A, Dalichampt M, et al. Development of an algorithm to identify pregnancy episodes and related outcomes in health care claims databases: An application to antiepileptic drug use in 4.9 million pregnant women in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. May 2018. doi:10.1002/pds.4556
4. Bobo WV, Davis RL, Toh S, et al. Trends in the use of antiepileptic drugs among pregnant women in the US, 2001-2007: a medication exposure in pregnancy risk evaluation program study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26(6):578-588. doi:10.1111/ppe.12004
5. Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Finnell RH. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(6):943-959. doi:10.1586/ern.10.57
6. Bromley RL, Baker GA. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes. *Seizure*. 2017;44:225-231. doi:10.1016/j.seizure.2016.10.006
7. US Food and Drug administration. FDA Drug Safety Communication: Children born to mothers who took Valproate products while pregnant may have impaired cognitive development. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm261543.htm>. Accessed January 14, 2019.
8. US Food and Drug administration. FDA Drug Safety Communication: Valproate Anti-seizure Products Contraindicated for Migraine Prevention in Pregnant Women due to Decreased IQ Scores in Exposed Children. <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm350684.htm>. Accessed August 6, 2018.
9. European Medicines Agency. Valproate and related substances. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate-related-substances>. Accessed January 14, 2019.
10. European Medicines Agency. Valproate and related substances. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate\\_and\\_related\\_substances/human\\_referral\\_prac\\_000066.jsp&mid=WCOb01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_000066.jsp&mid=WCOb01ac05805c516f). Accessed July 23, 2018.
11. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2017;65 Suppl 4:S149-S167. doi:10.1016/j.respe.2017.05.004
12. Presentation de la CMU-C. <https://www.cmu.fr/cmu-complementaire.php>. Accessed July 12, 2018.
13. Blotière P-O, Raguideau F, Weill A, et al. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to ten antiepileptic drugs. *Neurology*.
14. Raguideau F, Mezzarobba M, Zureik M, Weill A, Ricordeau P, Alla F. Compliance with pregnancy prevention plan recommendations in 8672 French women of childbearing potential exposed to acitretin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(5):526-533. doi:10.1002/pds.3763
15. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*. 2017;60(4):636-644. doi:10.1007/s00125-017-4206-6
16. Maura G, Billionnet C, Alla F, Gagne JJ, Pariente A. Comparison of Treatment Persistence with Dabigatran or Rivaroxaban versus Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients: A Competing Risk Analysis in the French National Health Care Databases. *Pharmacotherapy*. 2018;38(1):6-18. doi:10.1002/phar.2046

17. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med*. 2015;34(28):3661-3679. doi:10.1002/sim.6607
18. Bromley RL, Mawer G, Love J, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia*. 2010;51(10):2058-2065. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02668.x
19. 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;76(8):719-726. doi:10.1212/WNL.0b013e31820d62c7
20. Rihtman T, Parush S, Ornoy A. Developmental outcomes at preschool age after fetal exposure to valproic acid and lamotrigine: cognitive, motor, sensory and behavioral function. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2013;41:115-125. doi:10.1016/j.reprotox.2013.06.001
21. Baker GA, Bromley RL, Briggs M, et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology*. 2015;84(4):382-390. doi:10.1212/WNL.0000000000001182
22. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12(3):244-252. doi:10.1016/S1474-4422(12)70323-X
23. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 2009;360(16):1597-1605. doi:10.1056/NEJMoa0803531
24. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav*. 2013;29(2):308-315. doi:10.1016/j.yebeh.2013.08.001
25. Deshmukh U, Adams J, Macklin EA, et al. Behavioral outcomes in children exposed prenatally to lamotrigine, valproate, or carbamazepine. *Neurotoxicol Teratol*. 2016;54:5-14. doi:10.1016/j.ntt.2016.01.001
26. Elkjær LS, Bech BH, Sun Y, Laursen TM, Christensen J. Association Between Prenatal Valproate Exposure and Performance on Standardized Language and Mathematics Tests in School-aged Children. *JAMA Neurol*. February 2018. doi:10.1001/jamaneurol.2017.5035
27. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA*. 2013;309(16):1696-1703. doi:10.1001/jama.2013.2270
28. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, et al. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(6):637-643. doi:10.1136/jnnp-2012-304270
29. Bromley R, Weston J, Adab N, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD010236. doi:10.1002/14651858.CD010236.pub2
30. Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, et al. Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology*. 2011;76(4):383-389. doi:10.1212/WNL.0b013e3182088297
31. Bromley RL, Calderbank R, Cheyne CP, et al. Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology*. 2016;87(18):1943-1953. doi:10.1212/WNL.0000000000003157
32. Shallcross R, Bromley RL, Cheyne CP, et al. In utero exposure to levetiracetam vs valproate: development and language at 3 years of age. *Neurology*. 2014;82(3):213-221. doi:10.1212/WNL.0000000000000030
33. Rihtman T, Parush S, Ornoy A. Preliminary findings of the developmental effects of in utero exposure to topiramate. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2012;34(3):308-311. doi:10.1016/j.reprotox.2012.05.038

34. Miškov S, Gjergja Juraški R, Mikula I, et al. The Croatian Model of Integrative Prospective Management of Epilepsy and Pregnancy. *Acta Clin Croat*. 2016;55(4):535-548. doi:10.20471/acc.2016.55.04.02
35. Grzeskowiak LE, Gilbert AL, Morrison JL. Exposed or not exposed? Exploring exposure classification in studies using administrative data to investigate outcomes following medication use during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):459-467. doi:10.1007/s00228-011-1154-9
36. Adab N, Kini U, Vinten J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(11):1575-1583. doi:10.1136/jnnp.2003.029132
37. Vinten J, Adab N, Kini U, et al. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology*. 2005;64(6):949-954. doi:10.1212/01.WNL.0000154514.82948.69
38. Morgan PL, Hammer CS, Farkas G, et al. Who Receives Speech/Language Services by 5 Years of Age in the United States? *Am J Speech Lang Pathol*. 2016;25(2):183-199. doi:10.1044/2015\_AJSLP-14-0201
39. Kleinman JM, Ventola PE, Pandey J, et al. Diagnostic stability in very young children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2008;38(4):606-615. doi:10.1007/s10803-007-0427-8
40. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ*. 2018;67(6):1-23. doi:10.15585/mmwr.ss6706a1

Table 1. Baseline characteristics according to AED use during pregnancy

		Lamotrigine	Carbamazepine	Clonazepam	Gabapentin	Levetiracetam		
Number of exposed pregnancies		2916	502	1246	378	621		
Maternal age at birth (years)	< 25	431 (14.8)	51 (10.2)	118 (9.5)	32 (8.5)	119 (19.2)		
	[25 - 30[	927 (31.8)	119 (23.7)	302 (24.2)	90 (23.8)	212 (34.1)	*	
	[30 - 35[	980 (33.6)	168 (33.5)	380 (30.5)	125 (33.1)	181 (29.1)		
	≥ 35	578 (19.8)	164 (32.7)	446 (35.8)	131 (34.7)	109 (17.6)		
Eligibility for CMU-C		461 (15.8)	98 (19.5)	303 (24.3)	82 (21.7)	134 (21.6)	**	
History of mental and behavioral disorders		368 (12.6)	104 (20.7)	216 (17.3)	43 (11.4)	51 (8.2)	*	
Proxy for alcohol intake		35 (1.2)	7 (1.4)	35 (2.8)	6 (1.6)	13 (2.1)	NS	
Proxy for smoking		311 (10.7)	59 (11.8)	165 (13.2)	66 (17.5)	69 (11.1)	NS	
Folic acid supplementation		2,026 (69.5)	281 (56.0)	360 (28.9)	139 (36.8)	396 (63.8)	*	
SSRIs during pregnancy		210 (7.2)	42 (8.4)	201 (16.1)	42 (11.1)	23 (3.7)	*	
History of antipsychotic use		227 (7.8)	64 (12.7)	123 (9.9)	24 (6.3)	15 (2.4)	***	
Number of psychiatric medications <sup>a</sup>	0	1,641 (56.3)	265 (52.8)	492 (39.5)	157 (41.5)	366 (58.9)		
	1	669 (22.9)	107 (21.3)	283 (22.7)	91 (24.1)	138 (22.2)		
	2	258 (8.8)	42 (8.4)	149 (12.0)	49 (13.0)	54 (8.7)	NS	
	3-4	211 (7.2)	52 (10.4)	183 (14.7)	54 (14.3)	39 (6.3)		
	≥ 5	137 (4.7)	36 (7.2)	139 (11.2)	27 (7.1)	24 (3.9)		
Gestational age (weeks after LMP)	< 32	11 (0.4)	3 (0.6)	10 (0.8)	2 (0.5)	7 (1.1)		
	[32 - 35[	42 (1.4)	8 (1.6)	28 (2.2)	23 (6.1)	11 (1.8)		
	[35 - 37[	129 (4.4)	14 (2.8)	55 (4.4)	21 (5.6)	33 (5.3)	NS	
	≥ 37	2,734 (93.8)	477 (95.0)	1,153 (92.5)	332 (87.8)	570 (91.8)		
Gender (male)		1,524 (52.3)	265 (52.8)	597 (47.9)	206 (54.5)	292 (47.0)	*	
Birth weight	< 2,500	179 (6.1)	35 (7.0)	105 (8.4)	47 (12.4)	60 (9.7)		
	[2,500 - 3,000[	630 (21.6)	110 (21.9)	278 (22.3)	73 (19.3)	152 (24.5)	**	
	[3,000 - 3,500[	1,196 (41.0)	182 (36.3)	485 (38.9)	140 (37.0)	251 (40.4)		
	≥ 3,500	911 (31.2)	175 (34.9)	378 (30.3)	118 (31.2)	158 (25.4)		

Table 1. Baseline characteristics according to AED use during pregnancy (continued)

		Oxcarbazepine	Pregabalin	Topiramate	Valproic acid
Number of exposed pregnancies		143	1627	477	991
Maternal age at birth (years)	< 25	23 (16.1)	139 (8.5)	66 (13.8)	137 (13.8)
	[25 - 30[	32 (22.4)	414 (25.4)	144 (30.2)	259 (26.1)
	[30 - 35[	52 (36.4)	495 (30.4)	153 (32.1)	310 (31.3)
	≥ 35	36 (25.2)	579 (35.6)	114 (23.9)	285 (28.8)
Eligibility for CMU-C		36 (25.2)	404 (24.8)	79 (16.6)	311 (31.4)
History of mental and behavioral disorders		36 (25.2)	169 (10.4)	54 (11.3)	96 (9.7)
Proxy for alcohol intake		1 (0.7)	21 (1.3)	7 (1.5)	22 (2.2)
Proxy for smoking		13 (9.1)	257 (15.8)	43 (9.0)	136 (13.7)
Folic acid supplementation		89 (62.2)	440 (27.0)	179 (37.5)	525 (53.0)
SSRIs during pregnancy		22 (15.4)	172 (10.6)	55 (11.5)	33 (3.3)
History of antipsychotic use		31 (21.7)	79 (4.9)	30 (6.3)	49 (4.9)
Number of psychiatric medications <sup>a</sup>	0	65 (45.5)	701 (43.1)	217 (45.5)	653 (65.9)
	1	33 (23.1)	355 (21.8)	92 (19.3)	180 (18.2)
	2	14 (9.8)	227 (14.0)	69 (14.5)	67 (6.8)
	3-4	9 (6.3)	216 (13.3)	68 (14.3)	45 (4.5)
	≥ 5	22 (15.4)	128 (7.9)	31 (6.5)	46 (4.6)
Gestational age (weeks after LMP)	< 32	1 (0.7)	12 (0.7)	7 (1.5)	7 (0.7)
	[32 - 35[	3 (2.1)	37 (2.3)	10 (2.1)	19 (1.9)
	[35 - 37[	6 (4.2)	61 (3.7)	19 (4.0)	45 (4.5)
	≥ 37	133 (93.0)	1,517 (93.2)	441 (92.5)	920 (92.8)
Gender (male)		65 (45.5)	847 (52.1)	254 (53.2)	496 (50.1)
Birth weight	< 2,500	12 (8.4)	118 (7.3)	32 (6.7)	88 (8.9)
	[2,500 - 3,000[	30 (21.0)	324 (19.9)	90 (18.9)	227 (22.9)
	[3,000 - 3,500[	60 (42.0)	630 (38.7)	203 (42.6)	389 (39.3)
	≥ 3,500	41 (28.7)	555 (34.1)	152 (31.9)	287 (29.0)

Abbreviations: AED = antiepileptic drug; CMU- C = complementary universal health insurance for low-income people; SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors; LMP = last menstrual period

Figures are N (%).

<sup>a</sup> Number of 5th level ATC classes of psychiatric medications to whom mothers were exposed in the year before pregnancy

\*\*\*  $p < 0.0001$ ; \*\*  $p < 0.001$ ; \*  $p < 0.05$ ; NS: Not Significant

Table 2. Number of events, crude event rates (per 1,000), crude IRRs and adjusted HRs for the four outcomes and each of the AEDs studied - main analysis

	Events	Crude event rates	IRR	HR [95% CI]
<i>Neurodevelopmental disorders</i>				
Lamotrigine	51	4.9		
Carbamazepine	13	7.0	1.4 [0.8 - 2.6]	1.2 [0.6 - 2.2]
Clonazepam	28	5.1	1.0 [0.6 - 1.6]	0.6 [0.4 - 1.1]
Gabapentin	4	3.1	0.6 [0.2 - 1.7]	0.4 [0.1 - 1.3]
Levetiracetam	8	3.7	0.8 [0.4 - 1.6]	0.7 [0.3 - 1.5]
Oxcarbazepine	3	5.6	1.1 [0.4 - 3.7]	0.8 [0.2 - 3.2]
Pregabalin	28	5.0	1.0 [0.6 - 1.6]	0.6 [0.4 - 1.0]
Topiramate	7	4.1	0.8 [0.4 - 1.8]	0.8 [0.4 - 1.9]
<b>Valproic acid</b>	<b>50</b>	<b>13.5</b>	<b>2.7 [1.9 - 4.0]</b>	<b>2.7 [1.8 - 4.0]</b>
<i>Pervasive developmental disorders</i>				
Lamotrigine	11	1.1		
Carbamazepine	3	1.6	1.5 [0.4 - 5.4]	1.3 [0.3 - 5.0]
Clonazepam	8	1.4	1.4 [0.5 - 3.4]	0.8 [0.3 - 2.1]
Gabapentin	3	2.3	2.2 [0.6 - 7.9]	1.8 [0.4 - 7.0]
Levetiracetam	4	1.8	1.8 [0.6 - 5.5]	1.6 [0.5 - 5.4]
Oxcarbazepine	1	1.9	1.8 [0.2 - 13.6]	2.0 [0.3 - 13.8]
Pregabalin	7	1.2	1.2 [0.5 - 3.1]	1.1 [0.4 - 3.0]
Topiramate	1	0.6	0.6 [0.1 - 4.3]	0.3 [0.0 - 4.9]
<b>Valproic acid</b>	<b>17</b>	<b>4.5</b>	<b>4.3 [2.0 - 9.1]</b>	<b>4.4 [2.1 - 9.3]</b>
<i>Mental retardation</i>				
Lamotrigine	15	1.4		
Carbamazepine	2	1.1	0.7 [0.2 - 3.2]	0.6 [0.1 - 2.9]
Clonazepam	3	0.5	0.4 [0.1 - 1.3]	0.3 [0.1 - 1.2]
Gabapentin	0	0.0	N/A	N/A
Levetiracetam	1	0.5	0.3 [0.0 - 2.4]	0.3 [0.0 - 2.5]
Oxcarbazepine	0	0.0	N/A	N/A
Pregabalin	7	1.2	0.9 [0.4 - 2.1]	0.6 [0.2 - 1.8]
Topiramate	2	1.2	0.8 [0.2 - 3.5]	0.5 [0.1 - 3.3]
<b>Valproic acid</b>	<b>15</b>	<b>4.0</b>	<b>2.8 [1.3 - 5.6]</b>	<b>3.1 [1.5 - 6.2]</b>
<i>Visits to a speech therapist</i>				
Lamotrigine	157	15.2		
Carbamazepine	31	16.7	1.1 [0.8 - 1.6]	0.9 [0.6 - 1.4]
Clonazepam	97	17.7	1.2 [0.9 - 1.5]	0.8 [0.6 - 1.0]
Gabapentin	11	8.5	0.6 [0.3 - 1.0]	0.7 [0.4 - 1.2]
Levetiracetam	22	10.2	0.7 [0.4 - 1.1]	0.7 [0.5 - 1.1]
Oxcarbazepine	13	24.6	1.6 [0.9 - 2.9]	1.3 [0.7 - 2.5]
<b>Pregabalin</b>	<b>61</b>	<b>11.0</b>	<b>0.7 [0.5 - 1.0]</b>	<b>0.7 [0.5 - 1.0]</b>
Topiramate	33	19.4	1.3 [0.9 - 1.9]	1.2 [0.8 - 1.8]

<b>Valproic acid</b>	<b>93</b>	<b>25.1</b>	<b>1.7 [1.3 - 2.1]</b>	<b>1.5 [1.1 - 1.9]</b>
----------------------	-----------	-------------	------------------------	------------------------

Abbreviations: AED = antiepileptic drug; IRR = incidence rate ratio; HR = hazard ratio; N/A = not applicable

Lines marked in bold correspond to HRs for which the 95% CI does not include 1.

Table 3. Number of events, crude event rates (per 1,000), crude IRRs and adjusted HRs for the four outcomes and each of the AEDs studied - study population limited to women with epilepsy

	Events	Crude event rates	IRR	HR <sup>a</sup> [95% CI]	HR <sup>b</sup> [95% CI]
<i>Neurodevelopmental disorders</i>					
Lamotrigine	32	4.2			
Carbamazepine <sup>c</sup>	1	1.5	0.4 [0.0 - 2.7]	0.2 [0.0 - 2.7]	0.2 [0.0 - 2.7]
Levetiracetam	8	3.7	0.9 [0.4 - 1.9]	0.8 [0.4 - 1.8]	0.8 [0.4 - 1.8]
<b>Valproic acid</b>	<b>50</b>	<b>13.5</b>	<b>3.2 [2.0 - 5.0]</b>	<b>3.2 [2.0 - 4.9]</b>	<b>3.5 [2.3 - 5.4]</b>
<i>Pervasive developmental disorders</i>					
Lamotrigine	7	0.9			
Carbamazepine <sup>c</sup>	0	0.0	N/A	N/A	N/A
Levetiracetam	4	1.8	2.0 [0.6 - 6.8]	1.8 [0.5 - 6.6]	1.8 [0.5 - 6.6]
<b>Valproic acid</b>	<b>17</b>	<b>4.5</b>	<b>4.9 [2.0 - 11.8]</b>	<b>4.9 [2.0 - 11.8]</b>	<b>4.7 [1.9 - 11.4]</b>
<i>Mental retardation</i>					
Lamotrigine	10	1.3			
Carbamazepine <sup>c</sup>	0	0.0	N/A	N/A	N/A
Levetiracetam	1	0.5	0.3 [0.0 - 2.7]	0.4 [0.1 - 2.9]	0.4 [0.1 - 2.9]
<b>Valproic acid</b>	<b>15</b>	<b>4.0</b>	<b>3.0 [1.4 - 6.7]</b>	<b>3.1 [1.4 - 7.0]</b>	<b>4.0 [1.9 - 8.6]</b>
<i>Visits to a speech therapist</i>					
Lamotrigine	122	16.2			
<b>Carbamazepine<sup>c</sup></b>	<b>4</b>	<b>6.1</b>	<b>0.4 [0.1 - 1.0]</b>	<b>0.2 [0.1 - 0.7]</b>	<b>0.2 [0.1 - 0.7]</b>
Levetiracetam	22	10.2	0.6 [0.4 - 1.0]	0.7 [0.4 - 1.1]	0.7 [0.4 - 1.1]
<b>Valproic acid</b>	<b>93</b>	<b>25.1</b>	<b>1.6 [1.2 - 2.0]</b>	<b>1.4 [1.1 - 1.8]</b>	<b>1.5 [1.1 - 1.9]</b>

Abbreviations: AED = antiepileptic drug; IRR = incidence rate ratio; HR = hazard ratio; N/A = not applicable

Lines marked in bold correspond to HRs for which the 95% CI does not include 1.

<sup>a</sup> adjusted for all covariates except hospitalization for epilepsy during pregnancy

<sup>b</sup> adjusted for all covariates including hospitalization for epilepsy during pregnancy

<sup>c</sup> no possible adjustment for the proxy for alcohol

Table 4. Number of events, crude event rates (per 1,000), crude IRRs and adjusted HRs for the four outcomes according to the dose of valproic acid dispensed during pregnancy - main analysis and sensitivity analysis restricted to women with epilepsy

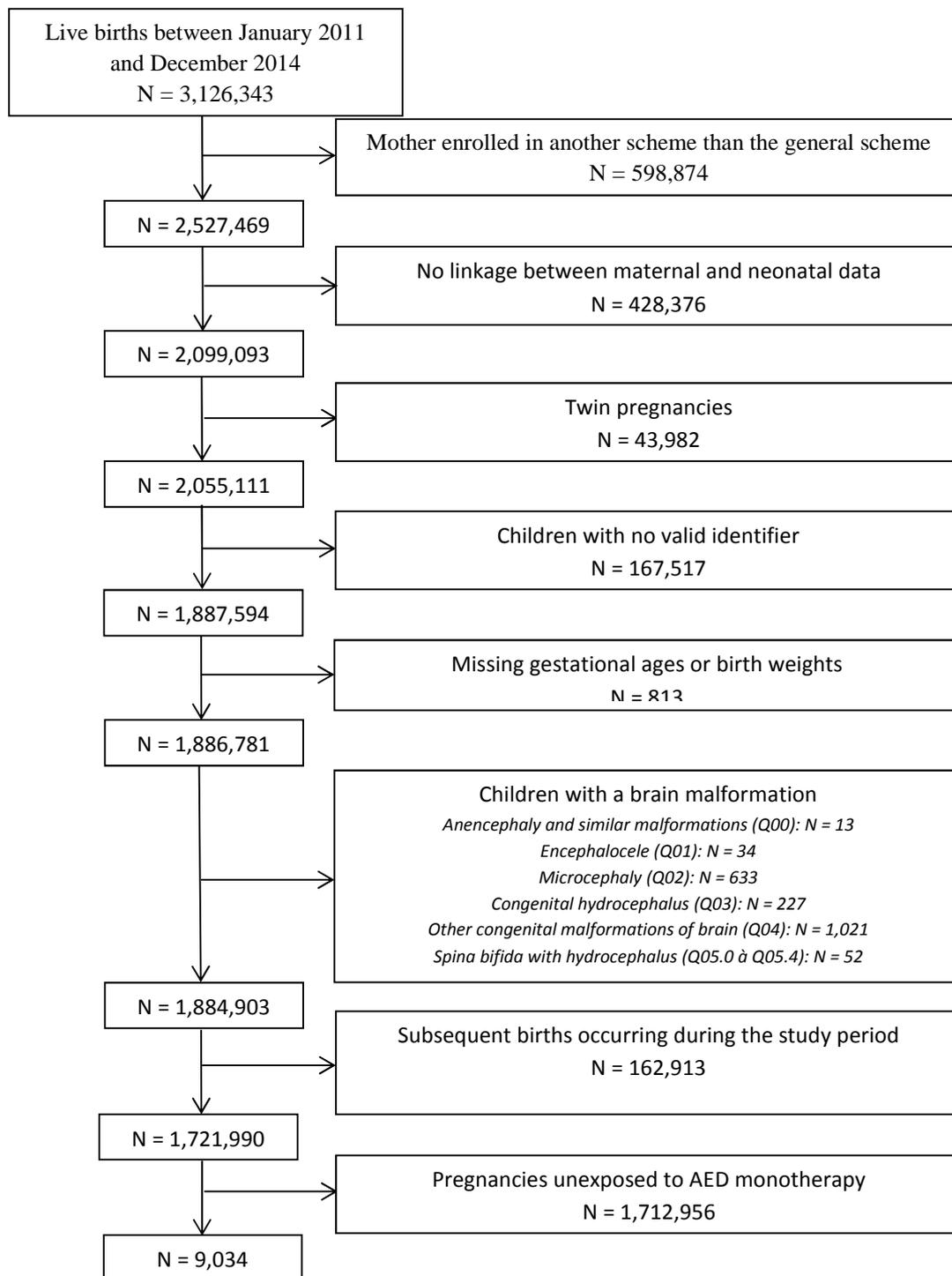
		Events	Crude event rates	Main analysis		Women with epilepsy		
				IRR	HR <sup>a</sup> [95% CI]	IRR	HR <sup>a</sup> [95% CI]	HR <sup>b</sup> [95% CI]
Neuro-developmental disorders	< 700 mg	7	6.3	1.3 [0.6 - 2.8]	1.3 [0.6 - 2.8]	1.5 [0.7 - 3.4]	1.6 [0.7 - 3.6]	1.6 [0.7 - 3.6]
	[700-1500 mg[	23	11.5	2.3 [1.4 - 3.8]	2.1 [1.3 - 3.5]	2.7 [1.6 - 4.6]	2.5 [1.5 - 4.3]	2.7 [1.6 - 4.6]
	≥ 1500 mg]	20	33.5	6.8 [4.1 - 11.5]	7.0 [4.3 - 11.5]	7.9 [4.5 - 13.8]	8.6 [5.1 - 14.5]	8.7 [5.2 - 14.6]
Pervasive developmental disorders	< 700 mg	2	1.8	1.7 [0.4 - 7.6]	2.2 [0.5 - 8.5]	1.9 [0.4 - 9.3]	2.9 [0.7 - 11.6]	2.7 [0.7 - 11.4]
	[700-1500 mg[	7	3.4	3.3 [1.3 - 8.4]	2.7 [1.0 - 7.1]	3.7 [1.3 - 10.7]	3.1 [1.1 - 9.0]	3.0 [1.0 - 8.9]
	≥ 1500 mg]	8	12.8	12.2 [4.9 - 30.4]	14.7 [6.2 - 34.7]	14.0 [5.1 - 38.5]	17.0 [6.5 - 44.6]	15.4 [5.7 - 41.1]
Mental retardation	< 700 mg	5	4.4	3.1 [1.1 - 8.5]	1.5 [0.4 - 5.9]	3.4 [1.2 - 9.9]	1.8 [0.4 - 7.0]	1.6 [0.4 - 6.7]
	[700-1500 mg[	5	2.5	1.7 [0.6 - 4.7]	1.8 [0.7 - 4.9]	1.9 [0.6 - 5.5]	1.9 [0.7 - 5.7]	2.6 [1.0 - 6.7]
	≥ 1500 mg]	5	7.9	5.5 [2.0 - 15.2]	7.3 [3.0 - 17.7]	6.0 [2.1 - 17.6]	7.1 [2.7 - 18.7]	8.4 [3.4 - 20.4]
Visits to a speech therapist	< 700 mg	13	11.6	0.8 [0.4 - 1.3]	0.6 [0.3 - 1.0]	0.7 [0.4 - 1.3]	0.6 [0.3 - 1.0]	0.5 [0.3 - 0.9]
	[700-1500 mg[	54	27.3	1.8 [1.3 - 2.5]	1.6 [1.2 - 2.1]	1.7 [1.2 - 2.3]	1.5 [1.1 - 2.0]	1.5 [1.1 - 2.1]
	≥ 1500 mg]	26	43.4	2.9 [1.9 - 4.3]	2.6 [1.7 - 4.0]	2.7 [1.8 - 4.1]	2.6 [1.7 - 4.0]	2.7 [1.8 - 4.1]

Abbreviations: IRR = incidence rate ratio; HR = hazard ratio

<sup>a</sup> adjusted for all covariates except hospitalization for epilepsy during pregnancy

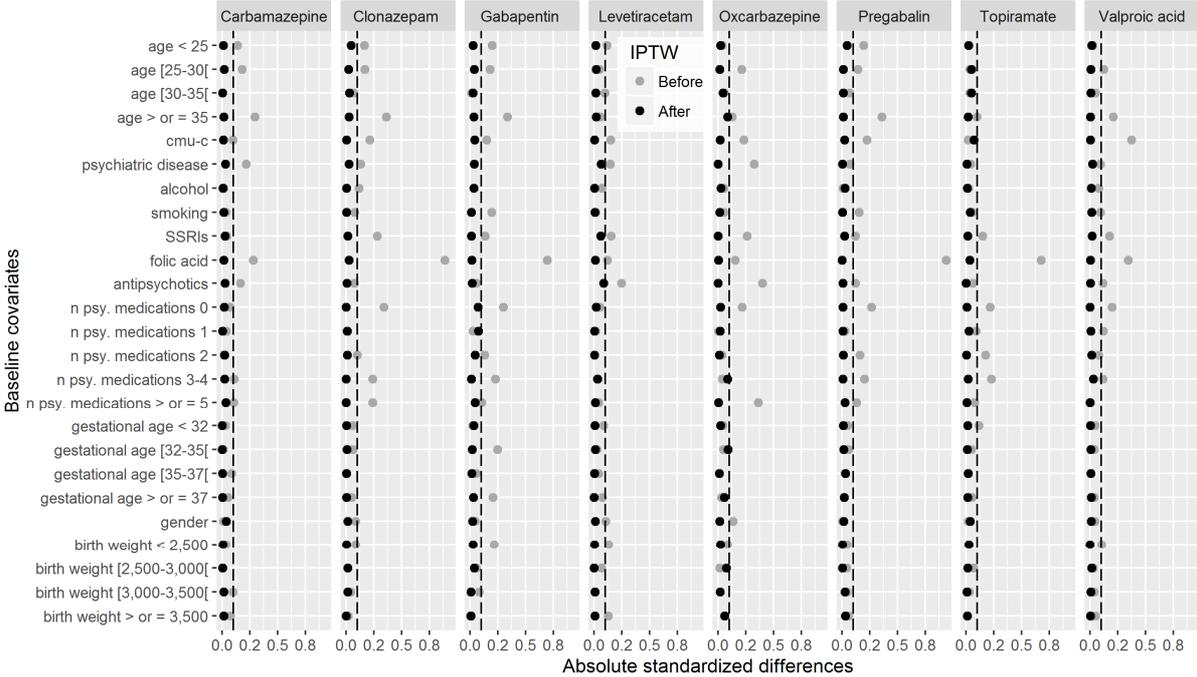
<sup>b</sup> adjusted for all covariates including hospitalization for epilepsy during pregnancy

Figure 1. Inclusion flow chart



Abbreviation: AED = antiepileptic drug

Figure 2. Differences in baseline covariates between children exposed to lamotrigine (reference group) and children exposed to the other AEDs studied before (grey dots) and after IPTW (black dots)



Abbreviations: AED = antiepileptic drug; IPTW = inverse probability of treatment weighting; cmu-c = complementary universal health insurance; n.psy. medications = number of ATC classes of psychiatric medications.

eTable 1. Hospital discharge diagnoses, LTD diagnoses and ATC codes used to identify comorbidities and comedICATIONS

	Hospital discharge diagnoses (PD, RD and AD)	LTD	Specific drug reimbursements
<b>Exclusion criterion</b>			
Brain malformation	Q00-04, Q05.0-05.4 <sup>a</sup>		
<b>Comorbidities</b>			
History of mental and behavioral disorders	F00-99 (except F10, F17) <sup>b</sup>	F00-99 (except F10, F17) <sup>c</sup>	
Proxy for alcohol intake	E24.4, F10, G31.2, G62.1, G72.1, I42.6, K29.2, K70, K86.0, P04.3, Q86.0, R78.0, T51, X45, X65, Y15, Y57.3, Z50.2, Z71.4, Z72.1 <sup>d</sup>	F10, K70 <sup>e</sup>	Disulfiram, Acamprosate, Naltrexone, Nalmefene <sup>d</sup>
Proxy for smoking	F17, I73.1, J41-44, P04.2, T65.2, Z71.6, Z72.0 <sup>d</sup>	F17, J41-44 <sup>e</sup>	Nicotine replacement therapy Indacaterol, olodaterol, tiotropium bromide, umeclidinium bromide, glycopyrronium bromide <sup>d</sup>
<b>Indication</b>			
Epilepsy	G40, G41 <sup>d</sup>	G40, G41 <sup>e</sup>	Valproic acid as an AED, eslicarbazepine, ethosuximide, lacosamide, levetiracetam, perampanel, phenobarbital, phenytoin, retigabine, rufinamide, stiripentol, vigabatrin, zonisamide or lamotrigine, oxcarbazepine, primidone prescribed by a neurologist <sup>d</sup>
<b>Comedications</b>			
Folic acid supplementation			Reimbursed folic acid treatments <sup>f</sup>
SSRIs			Fluoxetine, citalopram, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, escitalopram <sup>g</sup>
Antipsychotics			First- and second-generation antipsychotics <sup>b</sup>
Proxy for severity of mental disorder			Hypnotics, anxiolytics, antidepressants, antipsychotics <sup>b</sup>

Abbreviations: PD = primary diagnosis; RD = related diagnosis; AD = associated diagnosis; LTD = long-term disease; SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors  
<sup>a</sup> during the birth stay

<sup>b</sup> in the year before pregnancy

<sup>c</sup> beginning before pregnancy

<sup>d</sup> in the year before or during pregnancy

<sup>e</sup> beginning before birth

<sup>f</sup> between one month before pregnancy and 3 months after the start of pregnancy

<sup>g</sup> during pregnancy

eTable 2. Study drugs

Drug name	ATC code
Carbamazepine	N03AF01
Clonazepam	N03AE01
Eslicarbazepine	N03AF04
Ethosuximide	N03AD01
Gabapentin	N03AX12
Lacosamide	N03AX18
Lamotrigine	N03AX09
Levetiracetam	N03AX14
Oxcarbazepine	N03AF02
Perampanel	N03AX22
Phenobarbital	N03AA02
Phenytoin	N03AB02
Pregabalin	N03AX16
Primidone	N03AA03
Retigabine	N03AX21
Rufinamide	N03AF03
Stiripentol	N03AX17
Tiagabine	N03AG06
Topiramate	N03AX11
Valproic acid <sup>a</sup>	N03AG01
Vigabatrin	N03AG04
Zonisamide	N03AX15

Abbreviation: ATC code = anatomical therapeutic chemical code

<sup>a</sup>Divalproex sodium and valpromide are only indicated for the treatment of bipolar disorder in France and are therefore not considered to be AEDs.

eTable 3. Baseline characteristics according to AED use during pregnancy - study population limited to women considered to be treated for epilepsy

	Lamotrigine	Carbamazepine	Levetiracetam	Valproic acid
Number of exposed pregnancies	2,108	176	621	991
Maternal age at birth (years)				
< 25	349 (16.6)	21 (11.9)	119 (19.2)	137 (13.8)
[25 - 30[	715 (33.9)	42 (23.9)	212 (34.1)	259 (26.1)
[30 - 35[	679 (32.2)	60 (34.1)	181 (29.1)	310 (31.3)
≥ 35	365 (17.3)	53 (30.1)	109 (17.6)	285 (28.8)
Eligibility for CMU-C	340 (16.1)	30 (17.0)	134 (21.6)	311 (31.4)
Hospitalization for epilepsy	171 (8.1)	13 (7.4)	43 (6.9)	22 (2.2)
History of mental and behavioral disorders	150 (7.1)	18 (10.2)	51 (8.2)	96 (9.7)
Proxy for alcohol intake	18 (0.9)	0 (0.0)	13 (2.1)	22 (2.2)
Proxy for smoking	204 (9.7)	21 (11.9)	69 (11.1)	136 (13.7)
Folic acid supplementation	1,537 (72.9)	133 (75.6)	396 (63.8)	525 (53.0)
SSRIs during pregnancy	55 (2.6)	5 (2.8)	23 (3.7)	33 (3.3)
History of antipsychotic use	40 (1.9)	4 (2.3)	15 (2.4)	49 (4.9)
Number of psychiatric medications <sup>a</sup>				
0	1,286 (61.0)	105 (59.7)	366 (58.9)	653 (65.9)
1	522 (24.8)	51 (29.0)	138 (22.2)	180 (18.2)
2	167 (7.9)	11 (6.3)	54 (8.7)	67 (6.8)
3-4	91 (4.3)	4 (2.3)	39 (6.3)	45 (4.5)
≥ 5	42 (2.0)	5 (2.8)	24 (3.9)	46 (4.6)
Gestational age (weeks after LMP)				
< 32	8 (0.4)	2 (1.1)	7 (1.1)	7 (0.7)
[32 - 35[	32 (1.5)	2 (1.1)	11 (1.8)	19 (1.9)
[35 - 37[	91 (4.3)	5 (2.8)	33 (5.3)	45 (4.5)
≥ 37	1,977 (93.8)	167 (94.9)	570 (91.8)	920 (92.8)
Gender (male)	1,115 (52.9)	96 (54.5)	292 (47.0)	496 (50.1)
Birth weight				
< 2,500	128 (6.1)	14 (8.0)	60 (9.7)	88 (8.9)
[2,500 - 3,000[	460 (21.8)	42 (23.9)	152 (24.5)	227 (22.9)
[3,000 - 3,500[	872 (41.4)	63 (35.8)	251 (40.4)	389 (39.3)
≥ 3,500	648 (30.7)	57 (32.4)	158 (25.4)	287 (29.0)

Abbreviations: AED = antiepileptic drug; CMU- C = complementary universal health insurance for low-income people; SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors; LMP = last menstrual period  
 Figures are N (%)

<sup>a</sup> Number of 5th level ATC classes of psychiatric medications to whom mothers were exposed in the year before pregnancy

\*\*\* p < 0.0001; \*\* p < 0.001; \* p < 0.05; NS: Not Significant

eTable 4. Number of children, number of events, crude event rates (per 1,000), crude IRRs and adjusted HRs for the four outcomes and each of the AEDs studied - exposure limited to dispensing during pregnancy

	Children	Events	Crude event rates	IRR	HR [95% CI]
<b>Neurodevelopmental disorders</b>					
Lamotrigine	2,832	49	4.9		
Carbamazepine	431	11	6.9	1.4 [0.7 - 2.7]	1.1 [0.6 - 2.3]
Clonazepam	876	21	5.4	1.1 [0.7 - 1.9]	0.7 [0.4 - 1.3]
Gabapentin	273	3	3.2	0.7 [0.2 - 2.1]	0.4 [0.1 - 1.7]
Levetiracetam	595	8	3.9	0.8 [0.4 - 1.7]	0.7 [0.3 - 1.6]
Oxcarbazepine	128	3	6.4	1.3 [0.4 - 4.2]	0.9 [0.2 - 3.6]
Pregabalin	951	19	5.8	1.2 [0.7 - 2.0]	0.7 [0.4 - 1.3]
Topiramate	338	6	4.9	1.0 [0.4 - 2.4]	1.0 [0.4 - 2.4]
<b>Valproic acid</b>	<b>911</b>	<b>49</b>	<b>14.4</b>	<b>3.0 [2.0 - 4.4]</b>	<b>2.8 [1.9 - 4.2]</b>
<b>Pervasive developmental disorders</b>					
Lamotrigine	2,832	10	1.0		
Carbamazepine	431	3	1.8	1.9 [0.5 - 6.8]	1.6 [0.4 - 6.3]
Clonazepam	876	5	1.3	1.3 [0.4 - 3.8]	0.8 [0.3 - 2.6]
Gabapentin	273	2	2.2	2.2 [0.5 - 10.0]	2.0 [0.4 - 9.3]
Levetiracetam	595	4	1.9	2.0 [0.6 - 6.2]	1.8 [0.5 - 6.2]
Oxcarbazepine	128	1	2.1	2.1 [0.3 - 16.6]	2.2 [0.3 - 16.9]
Pregabalin	951	5	1.5	1.5 [0.5 - 4.5]	1.5 [0.5 - 4.5]
Topiramate	338	0	0.0	N/A	N/A
<b>Valproic acid</b>	<b>911</b>	<b>16</b>	<b>4.6</b>	<b>4.7 [2.1 - 10.4]</b>	<b>4.4 [2.0 - 9.6]</b>
<b>Mental retardation</b>					
Lamotrigine	2,832	14	1.4		
Carbamazepine	431	2	1.2	0.9 [0.2 - 3.9]	0.6 [0.1 - 3.5]
Clonazepam	876	3	0.8	0.6 [0.2 - 1.9]	0.4 [0.1 - 1.7]
Gabapentin	273	0	0.0	N/A	N/A
Levetiracetam	595	1	0.5	0.3 [0.0 - 2.7]	0.4 [0.1 - 2.8]
Oxcarbazepine	128	0	0.0	N/A	N/A
Pregabalin	951	4	1.2	0.9 [0.3 - 2.7]	0.5 [0.1 - 2.2]
Topiramate	338	1	0.8	0.6 [0.1 - 4.5]	0.4 [0.0 - 4.7]
<b>Valproic acid</b>	<b>911</b>	<b>14</b>	<b>4.0</b>	<b>2.9 [1.4 - 6.2]</b>	<b>3.0 [1.4 - 6.3]</b>
<b>Visits to a speech therapist</b>					
Lamotrigine	2,832	152	15.1		
Carbamazepine	431	27	16.9	1.1 [0.7 - 1.7]	1.0 [0.6 - 1.5]
Clonazepam	876	63	16.3	1.1 [0.8 - 1.4]	0.8 [0.6 - 1.1]
Gabapentin	273	9	9.8	0.6 [0.3 - 1.3]	0.7 [0.4 - 1.3]
Levetiracetam	595	22	10.7	0.7 [0.5 - 1.1]	0.7 [0.5 - 1.2]
Oxcarbazepine	128	13	27.9	1.8 [1.0 - 3.3]	1.7 [1.0 - 3.1]
<b>Pregabalin</b>	<b>951</b>	<b>38</b>	<b>11.6</b>	<b>0.8 [0.5 - 1.1]</b>	<b>0.6 [0.4 - 0.9]</b>

eTable 4. Number of children, number of events, crude event rates (per 1,000), crude IRRs and adjusted HRs for the four outcomes and each of the AEDs studied - exposure limited to dispensing during pregnancy (continued)

	Children	Events	Crude event rates	IRR	HR [95% CI]
Topiramate	338	25	20.8	1.4 [0.9 - 2.1]	1.5 [0.9 - 2.2]
<b><i>Valproic acid</i></b>	<b><i>911</i></b>	<b><i>85</i></b>	<b><i>25.1</i></b>	<b><i>1.7 [1.3 - 2.2]</i></b>	<b><i>1.5 [1.1 - 1.9]</i></b>

Abbreviations: AED = antiepileptic drug; IRR = incidence rate ratio; HR = hazard ratio; N/A = not applicable  
 Lines marked in bold and italics correspond to HRs for which the 95% CI does not include 1.

eTable 5. HRs for the four outcomes and each of the AEDs studied - propensity score excluding proxies for alcohol intake and smoking or gestational age and birth weight

	HR <sup>a</sup> [95% CI]	HR <sup>b</sup> [95% CI]
<b>Neurodevelopmental disorders</b>		
Carbamazepine	1.2 [0.6 - 2.2]	1.2 [0.6 - 2.3]
Clonazepam	0.7 [0.4 - 1.1]	0.7 [0.4 - 1.1]
Gabapentin	0.4 [0.1 - 1.3]	0.4 [0.1 - 1.4]
Levetiracetam	0.7 [0.3 - 1.5]	0.7 [0.3 - 1.5]
Oxcarbazepine	0.9 [0.2 - 3.3]	0.8 [0.2 - 3.2]
Pregabalin	0.6 [0.4 - 1.0]	0.7 [0.4 - 1.1]
Topiramate	0.8 [0.4 - 1.8]	0.8 [0.4 - 1.8]
<b><i>Valproic acid</i></b>	<b><i>2.7 [1.9 - 4.0]</i></b>	<b><i>2.7 [1.9 - 4.0]</i></b>
<b>Pervasive developmental disorders</b>		
Carbamazepine	1.3 [0.3 - 5.0]	1.4 [0.4 - 5.3]
Clonazepam	0.8 [0.3 - 2.1]	0.8 [0.3 - 2.1]
Gabapentin	1.7 [0.4 - 7.0]	1.5 [0.4 - 6.7]
Levetiracetam	1.5 [0.4 - 5.3]	1.7 [0.5 - 5.7]
Oxcarbazepine	2.1 [0.3 - 14.0]	2.0 [0.3 - 13.9]
Pregabalin	1.3 [0.5 - 3.3]	1.2 [0.5 - 3.1]
Topiramate	0.3 [0.0 - 4.8]	0.3 [0.0 - 4.5]
<b><i>Valproic acid</i></b>	<b><i>4.4 [2.1 - 9.2]</i></b>	<b><i>4.5 [2.1 - 9.6]</i></b>
<b>Mental retardation</b>		
Carbamazepine	0.6 [0.1 - 2.9]	0.6 [0.1 - 3.0]
Clonazepam	0.3 [0.1 - 1.2]	0.3 [0.1 - 1.2]
Gabapentin	N/A	N/A
Levetiracetam	0.3 [0.0 - 2.5]	0.4 [0.0 - 2.6]
Oxcarbazepine	N/A	N/A
Pregabalin	0.6 [0.2 - 1.8]	0.6 [0.2 - 1.7]
Topiramate	0.5 [0.1 - 3.3]	0.5 [0.1 - 3.3]
<b><i>Valproic acid</i></b>	<b><i>3.0 [1.5 - 6.1]</i></b>	<b><i>3.1 [1.5 - 6.2]</i></b>
<b>Visits to a speech therapist</b>		
Carbamazepine	0.9 [0.6 - 1.4]	1.0 [0.6 - 1.4]
Clonazepam	0.8 [0.6 - 1.0]	0.8 [0.6 - 1.1]
Gabapentin	0.7 [0.4 - 1.2]	0.7 [0.4 - 1.2]
Levetiracetam	0.7 [0.4 - 1.1]	0.7 [0.5 - 1.1]
Oxcarbazepine	1.3 [0.7 - 2.4]	1.3 [0.7 - 2.5]
<b><i>Pregabalin</i></b>	<b><i>0.7 [0.5 - 0.9]</i></b>	<b><i>0.7 [0.5 - 1.0]</i></b>
Topiramate	1.2 [0.8 - 1.8]	1.2 [0.8 - 1.8]
<b><i>Valproic acid</i></b>	<b><i>1.5 [1.2 - 1.9]</i></b>	<b><i>1.5 [1.2 - 1.9]</i></b>

Abbreviations: AED = antiepileptic drug; HR = hazard ratio; N/A = not applicable

Lines marked in bold and italics correspond to HRs for which the 95% CI does not include 1.

<sup>a</sup> adjusted for all covariates except proxies for smoking and alcohol

<sup>b</sup> adjusted for all covariates except gestational age and birth weight

eTable 6. Baseline characteristics according to the dose of valproic acid dispensed during pregnancy - main analysis and sensitivity analysis restricted to women considered to be treated for epilepsy

	Lamotrigine - all indications	Lamotrigine - epilepsy	Valproic acid								
			[0-700 mg[			[700-1500 mg[			≥1500 mg		
	N (%)	N (%)	N (%)	Chi <sup>2</sup> <sup>a</sup>	Chi <sup>2</sup> <sup>b</sup>	N (%)	Chi <sup>2</sup> <sup>a</sup>	Chi <sup>2</sup> <sup>b</sup>	N (%)	Chi <sup>2</sup> <sup>a</sup>	Chi <sup>2</sup> <sup>b</sup>
Number of exposed pregnancies	2,916	2,108	308			520			163		
Maternal age at birth (years)											
< 25	431 (14.8)	349 (16.6)	38 (12.3)			83 (16.0)			16 (9.8)		
[25 - 30[	927 (31.8)	715 (33.9)	81 (26.3)	*	**	135 (26.0)	**	***	43 (26.4)	***	***
[30 - 35[	980 (33.6)	679 (32.2)	107 (34.7)			160 (30.8)			43 (26.4)		
≥ 35	578 (19.8)	365 (17.3)	82 (26.6)			142 (27.3)			61 (37.4)		
Eligibility for CMU-C	461 (15.8)	340 (16.1)	94 (30.5)	***	***	162 (31.2)	***	***	55 (33.7)	***	***
Hospitalization for epilepsy	N/A	171 (8.1)	5 (1.6)	N/A	***	12 (2.3)	N/A	***	5 (3.1)	N/A	*
History of mental and behavioral disorders	368 (12.6)	150 (7.1)	28 (9.1)	NS	NS	49 (9.4)	*	NS	19 (11.7)	NS	*
Proxy for alcohol intake	35 (1.2)	18 (0.9)	4 (1.3)	NS	NS	12 (2.3)	*	*	6 (3.7)	*	**
Proxy for smoking	311 (10.7)	204 (9.7)	33 (10.7)	NS	NS	69 (13.3)	NS	*	34 (20.9)	***	***
Folic acid supplementation	2,026 (69.5)	1,537 (72.9)	137 (44.5)	***	***	300 (57.7)	***	***	88 (54.0)	***	***
SSRIs during pregnancy	210 (7.2)	55 (2.6)	8 (2.6)	*	NS	15 (2.9)	*	NS	10 (6.1)	NS	*
History of antipsychotic use	227 (7.8)	40 (1.9)	16 (5.2)	NS	**	22 (4.2)	*	*	11 (6.7)	NS	***
Number of psychiatric medications <sup>c</sup>											
0	1,641 (56.3)	1,286 (61.0)	209 (67.9)			351 (67.5)			93 (57.1)		
1	669 (22.9)	522 (24.8)	50 (16.2)			95 (18.3)			35 (21.5)		
2	258 (8.8)	167 (7.9)	26 (8.4)	*	*	28 (5.4)	***	***	13 (8.0)	NS	**
3-4	211 (7.2)	91 (4.3)	14 (4.5)			21 (4.0)			10 (6.1)		
≥ 5	137 (4.7)	42 (2.0)	9 (2.9)			25 (4.8)			12 (7.4)		

eTable 6. Baseline characteristics according to the dose of valproic acid dispensed during pregnancy - main analysis and sensitivity analysis restricted to women considered to be treated for epilepsy (continued)

		Lamotrigine - all indications	Lamotrigine - epilepsy	Valproic acid								
				[0-700 mg[		[700-1500 mg[			>=1500 mg			
				N (%)	N (%)	N (%)	Chi <sup>2a</sup>	Chi <sup>2b</sup>	N (%)	Chi <sup>2a</sup>	Chi <sup>2b</sup>	N (%)
Gestational age (weeks after LMP)	< 32	11 (0.4)	8 (0.4)	1 (0.3)			4 (0.8)			2 (1.2)		
	[32 - 35[	42 (1.4)	32 (1.5)	8 (2.6)	NS	NS	8 (1.5)	NS	NS	3 (1.8)	NS	NS
	[35 - 37[	129 (4.4)	91 (4.3)	13 (4.2)			23 (4.4)			9 (5.5)		
	≥ 37	2,734 (93.8)	1,977 (93.8)	286 (92.9)			485 (93.3)			149 (91.4)		
Gender (male)	1,524 (52.3)	1,115 (52.9)	161 (52.3)	NS			NS			257 (49.4)		
Birth weight	< 2,500	179 (6.1)	128 (6.1)	21 (6.8)	NS	NS	48 (9.2)	*	*	19 (11.7)	*	*
	[2,500 - 3,000[	630 (21.6)	460 (21.8)	71 (23.1)			119 (22.9)			37 (22.7)		
	[3,000 - 3,500[	1,196 (41.0)	872 (41.4)	112 (36.4)			212 (40.8)			65 (39.9)		
	≥ 3,500	911 (31.2)	648 (30.7)	104 (33.8)			141 (27.1)			42 (25.8)		

Abbreviations: AED = antiepileptic drug; Chi<sup>2</sup> = Chi-squared test; CMU- C = complementary universal health insurance for low-income people; SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors; LMP = last menstrual period; N/A = not applicable

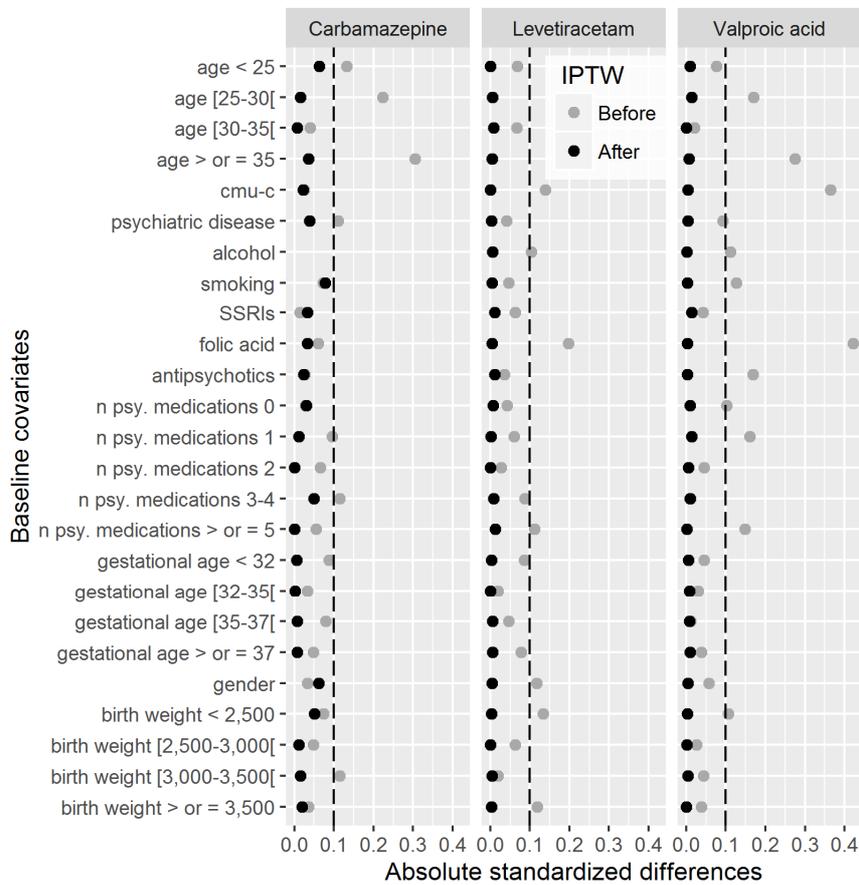
<sup>a</sup> compared to women exposed to lamotrigine regardless of indication

<sup>b</sup> compared to women exposed to lamotrigine and considered to be treated for epilepsy

<sup>c</sup> number of 5th level ATC classes of psychiatric medications to whom mothers were exposed in the year before pregnancy

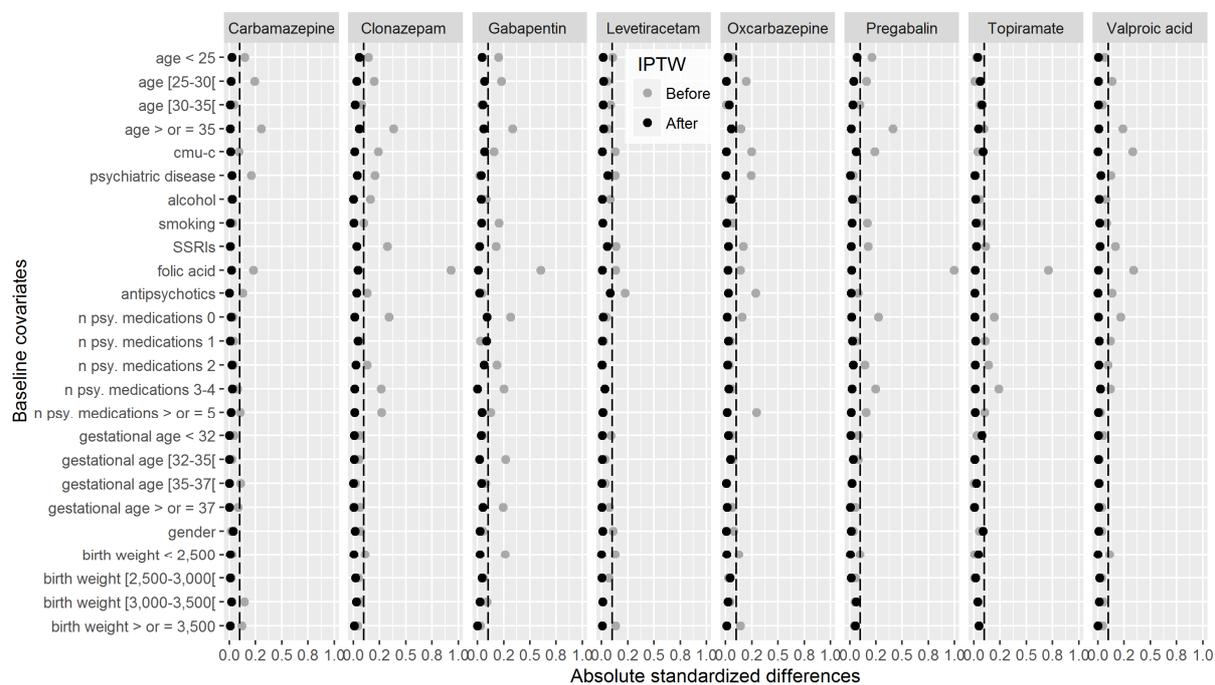
\*\*\* p <0.0001; \*\* p <0.001; \* p <0.05; NS: Not Significant

eFigure 1. Differences in baseline covariates between children exposed to lamotrigine (reference group) and children exposed to the other AEDs studied before (grey dots) and after IPTW (black dots) - women considered to be treated for epilepsy



Abbreviations: AED = antiepileptic drug; IPTW = inverse probability of treatment weighting; cmu-c = complementary universal health insurance; n.psy. medications = number of ATC classes of psychiatric medications

eFigure 2. Differences in baseline covariates between children exposed to lamotrigine (reference group) and children exposed to the other AEDs studied before (grey dots) and after IPTW (black dots) - exposure limited to dispensing during pregnancy



Abbreviations: AED = antiepileptic drug; IPTW = inverse probability of treatment weighting; cmu-c = complementary universal health insurance; n.psy. medications = number of ATC classes of psychiatric medications

## 4.4. Discussion

Comme la plupart des autres études, cette étude a retrouvé que, par rapport à l'exposition *in utero* à la lamotrigine, l'exposition *in utero* à l'acide valproïque était associée à une augmentation du risque de troubles neuro-développementaux précoces, en particulier de troubles envahissants du développement, de retard mental et de troubles de la communication, approchés à l'aide du recours aux séances d'orthophonie. Une relation dose-effet était également observée pour chacun de ces événements. Aucun des autres antiépileptiques étudiés n'était associé à une augmentation du risque de troubles neuro-développementaux investigués. Néanmoins, certains de ces antiépileptiques comme l'oxcarbazépine étant peu utilisés pendant la grossesse en France, il n'est pas possible de conclure de manière définitive à une absence de sur-risque. Pour beaucoup de ces antiépileptiques, peu d'informations relatives au risque de troubles neuro-développementaux chez l'enfant existaient dans la littérature (cf. paragraphe 1.3.2.2).

### Suivi de long terme

Le système d'assurance maladie français étant obligatoire et universel, le taux de sorties des BDMA françaises est négligeable, contrairement à d'autres bases de données de santé informatisées comme celle de Medicaid et celles des assurances de santé privées aux Etats-Unis par exemple<sup>157</sup>. Un suivi de long terme, en particulier pour les enfants, est donc possible en théorie grâce à l'identifiant SNIIRAM. Cependant, ce suivi n'est pas possible pour environ 10% des naissances vivantes car l'identifiant de l'enfant enregistré dans son séjour de naissance dans le PMSI n'est pas retrouvé dans le DCIR<sup>10</sup>. De plus, un même enfant peut percevoir des remboursements sous un identifiant SNIIRAM lié alternativement au NIR du père ou de la mère, pouvant créer des coupures artificielles dans son suivi. Mais la généralisation du recueil du NIR unique du bénéficiaire dans le DCIR depuis 2010 tend à résoudre ce problème. Le chaînage entre la mère et son enfant étant possible depuis 2011, le suivi maximal était de 6 ans au moment de la réalisation de cette étude. Dans celle-ci, dont la population était constituée d'enfants nés entre 2011 et 2014 et suivis jusqu'à fin 2016, la durée médiane du suivi était de 3,7 ans. Cette durée s'avère insuffisante pour l'étude de beaucoup de troubles neuro-développementaux, dont seuls les plus précoces ont pu être identifiés.

Indépendamment de la limite liée à la durée du suivi, certains enfants avec troubles neuro-développementaux n'ont pas pu être identifiés. C'est le cas des enfants suivis exclusivement en ambulatoire dans les centres médico-psychopédagogiques (CMPP), les centres d'action médico-sociale précoce (CAMSP) ou les instituts médico-éducatifs (IME), c'est-à-dire s'ils n'ont jamais été pris en charge en hospitalisation à temps complet ou partiel, ou en ambulatoire dans les CMP ou CATTP, dont les informations sont enregistrées dans le PMSI RIM-P. Enfin, les consultations d'orthophonie, de plus en plus fréquentes chez les enfants, pouvaient refléter des problèmes de santé autres que les troubles sur lesquels porte l'étude. L'événement d'intérêt « recours aux séances d'orthophonie » doit donc être considéré comme un événement complémentaire aux événements mesurant les troubles neuro-développementaux à l'aide des ALD et hospitalisations.

### Facteurs de confusion

Dans cette étude, la stratégie d'ajustement sur les facteurs de confusion potentiels mesurés a consisté à utiliser la pondération sur l'inverse de la probabilité de traitement grâce

au calcul d'un score de propension<sup>244</sup>. Bien que fréquemment utilisées dans les études observationnelles pour ajuster les résultats sur les facteurs de confusion mesurés, les méthodes de score de propension ont rarement été utilisées dans les études observationnelles liées à la grossesse<sup>58</sup>. Ces méthodes possèdent un certain nombre d'avantages sur les méthodes d'ajustement directes, en particulier dans les situations où les événements sont rares et les expositions plutôt fréquentes comme dans cette étude<sup>245</sup>. En revanche, nous n'avons pas pu prendre en compte un certain nombre de facteurs de confusion potentiels en raison de leur absence ou de leur recueil incomplet dans les BDMA françaises.

En effet, comme dans beaucoup de bases de données de santé informatisées, l'indication pour laquelle un traitement est prescrit n'est pas renseignée dans les BDMA françaises, et les facteurs de confusion potentiels sont parfois absents ou mesurés de manière imprécise. Il est donc important de choisir un groupe comparateur permettant de réduire cette confusion non mesurée. Ceci est d'autant plus vrai dans le cas de l'étude de l'association entre l'exposition *in utero* aux antiépileptiques et le risque de troubles neuro-développementaux. En effet, comme mentionné en introduction, les différentes indications des antiépileptiques chez la mère sont susceptibles d'être liées à la survenue de troubles neuro-développementaux chez l'enfant (cf. paragraphe 1.3.3), de même que les comorbidités psychiatriques très fréquentes chez les patients épileptiques (cf. paragraphe 1.1.2.1). La lamotrigine étant l'antiépileptique le plus prescrit pendant la grossesse en France d'après le premier travail de cette thèse, elle peut être considérée à la lumière des connaissances actuelles sur son profil de sécurité en terme de troubles neuro-développementaux<sup>109</sup> comme un bon groupe comparateur. Enfin, comparer les différents antiépileptiques à la lamotrigine répond à la question la plus intéressante dans un contexte de pratique clinique, à savoir la sécurité comparative des différents antiépileptiques.

Néanmoins, la lamotrigine n'est pas uniquement prescrite pour le traitement de l'épilepsie mais aussi des troubles bipolaires. Certains antiépileptiques ont également d'autres indications encore (cf. paragraphe 1.1.2.2). Pour cette raison, une analyse de sensibilité dans le sous-groupe de femmes identifiées comme épileptiques à l'aide de remboursements de traitements spécifiques ou de diagnostics d'hospitalisation ou d'ALD a été réalisée. Cette analyse de sensibilité ne concerne néanmoins que trois antiépileptiques, les effectifs retrouvés pour les autres étant insuffisants. D'ailleurs, bien que les intervalles de confiance soient larges, l'augmentation de la force de l'association entre l'exposition *in utero* à l'acide valproïque et le risque global de troubles neuro-développementaux et le risque de troubles envahissants du développement par rapport à l'analyse principale peut s'expliquer par l'exclusion des femmes traitées pour un trouble bipolaire, lui-même associé aux événements d'intérêt (cf. paragraphe 1.3.3).

Il semble d'autant plus important d'utiliser un comparateur actif comme la lamotrigine que d'autres facteurs de confusion n'étaient pas disponibles, ou bien de façon possiblement incomplète. Ainsi le niveau d'éducation de la mère n'a pas pu être inclus dans le score de propension car les BDMA françaises ne recueillent pas cette information, qui a pourtant été associée à une augmentation de risque de troubles du comportement chez l'enfant<sup>246</sup>. Le QI de la mère, pourtant lié à celui de son enfant<sup>90</sup> et à d'autres événements liés à la cognition<sup>83</sup>, n'était pas non plus disponible. Les résultats ont néanmoins été ajustés sur le niveau socio-économique de la mère par l'intermédiaire de l'affiliation à la CMU-C. Les facteurs liés aux habitudes de vie comme la consommation d'alcool ou de tabac n'ont pu être mesurés que de façon incomplète. En revanche, la supplémentation en acide folique, comme décrit dans la discussion du deuxième article, semble largement enregistrée dans le DCIR. Contrairement aux malformations congénitales, certaines études ont montré que la supplémentation en acide

folique entre le mois précédant la grossesse et la fin du premier trimestre de grossesse a été associée à une diminution du risque de retard du langage<sup>247</sup> et de traits autistiques<sup>248</sup> chez les enfants nés de mères épileptiques utilisant des antiépileptiques.

### Valorisation des résultats

Les résultats présentés dans cette partie sont issus d'un travail plus large, dont l'objectif était de répondre au troisième volet du programme d'études pharmaco-épidémiologiques Cnam/ANSM. Ce travail a donné lieu à la publication d'un rapport intitulé « Risque de troubles neuro-développementaux précoces (avant l'âge de 6 ans) associé à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie en France : étude de cohorte à partir des données du SNDS ». Comme les deux premiers rapports, celui-ci a été rendu public simultanément sur les sites internet de la Cnam<sup>249</sup> et de l'ANSM<sup>250</sup>. La publication de ces rapports a été accompagnée d'un communiqué de presse, largement relayé dans la presse nationale<sup>251,252</sup>.

Un article issu des travaux présentés dans cette partie a été soumis à la revue *Jama Neurology*. Pour les raisons évoquées plus haut, le groupe comparateur utilisé dans cet article était le groupe des enfants exposés *in utero* à la lamotrigine alors que les analyses principales du rapport prenaient pour groupe comparateur l'ensemble des grossesses non exposées. De plus, contrairement aux analyses du rapport qui utilisaient comme méthode d'ajustement l'ajustement direct, des méthodes de score de propension ont été utilisées dans cet article. Un autre article, n'entrant pas dans le cadre de cette thèse et reprenant exactement les résultats du rapport, doit être soumis en mai 2019 au *British Medical Journal*.



## 5. Discussion générale

### Synthèse des résultats et conséquences en termes de santé publique

Avant la crise sanitaire française liée aux conséquences de l'exposition *in utero* à l'acide valproïque chez l'enfant ayant conduit la Cnam et l'ANSM à proposer leur programme d'études, aucune information sur la prévalence au niveau national de l'exposition pendant la grossesse à l'acide valproïque et *a fortiori* aux autres antiépileptiques n'était disponible en France. Les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux associés à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque et aux autres antiépileptiques n'avaient pas non plus été étudiés spécifiquement en France.

Les travaux inclus dans cette thèse ont permis pour la première fois de quantifier le nombre de femmes enceintes exposées à l'acide valproïque en France, mais aussi à chacun des autres antiépileptiques. Entre 2007 et 2014, parmi les femmes incluses dans l'étude d'utilisation, plus de 8 200 avaient été exposées à une spécialité à base d'acide valproïque indiquée dans le traitement de l'épilepsie, soit une prévalence de 1,1‰. En incluant les spécialités à base d'acide valproïque indiquées dans le traitement des troubles bipolaires, le nombre de femmes exposées pendant leur grossesse s'élevait à environ 14 000, soit une prévalence de 1,9‰. Au cours de la période d'étude, l'utilisation des antiépileptiques de première génération, considérés pour beaucoup comme tératogènes, diminuait au profit des antiépileptiques de deuxième génération, dont le profil de risque malformatif est plus favorable mais pour lesquels les données sont encore limitées pour certains d'entre eux. La prévalence de l'utilisation de l'acide valproïque indiqué dans le traitement de l'épilepsie avait diminué de 55% depuis 2007, pour atteindre 0,7‰ en 2014.

Les deuxième et troisième travaux de cette thèse ont évalué pour la première fois en France l'association entre l'exposition *in utero* aux antiépileptiques et, respectivement, le risque de malformations congénitales et le risque de troubles neuro-développementaux. Dans le deuxième travail, l'exposition *in utero* à l'acide valproïque a été retrouvée associée à une augmentation du risque d'un grand nombre des 23 MCM étudiées et l'exposition *in utero* au topiramate à une augmentation du risque de fentes labiales et labio-palatines. La tératogénicité de l'acide valproïque était déjà connue depuis de nombreuses années et nos résultats venaient confirmer les quelques études qui avaient déjà mis en évidence le risque de fentes oro-faciales associé à l'exposition *in utero* au topiramate. L'utilisation des BDMA françaises a donc non seulement permis de retrouver des associations déjà identifiées par les registres de malformations ou par les grandes cohortes de femmes exposées établies à partir des années 1990, avec des forces d'association du même ordre de grandeur en général, mais aussi d'identifier certains autres signaux. Ces signaux, relatifs à la prégabaline, au clonazépam, au phénobarbital mais aussi à l'acide valproïque pour certaines MCM spécifiques qui ne lui avaient jamais été associées auparavant, doivent néanmoins être étudiés plus en détail à l'aide d'études *ad hoc*. Dans le troisième travail, l'exposition *in utero* à l'acide valproïque a été retrouvée associée à une augmentation du risque de chacun des événements neuro-développementaux étudiés *versus* lamotrigine, avec une relation dose-effet, conformément aux données de la littérature obtenues à partir de populations d'étude de plus faible effectif. Aucun des autres antiépileptiques étudiés n'a été retrouvé associé à une augmentation du risque de troubles neuro-développementaux *versus* lamotrigine. Les spécialités à base de divalproate de sodium et de valpromide n'étant pas incluses dans les travaux de cette thèse, les résultats obtenus concernant l'acide valproïque ne peuvent pas être généralisés à l'indication liée aux troubles bipolaires.

Ces travaux ont aussi été l'occasion d'évaluer la disponibilité et la qualité des informations permettant l'identification des grossesses dans les BDMA françaises, qu'il s'agisse de la datation des épisodes de grossesse ou de la caractérisation de leur issue. La formalisation et la publication d'un algorithme spécifiquement adapté aux BDMA françaises et permettant d'identifier ces épisodes de grossesse ont constitué un prérequis à la réalisation des études d'utilisation et de sécurité de cette thèse. Au cours de ce travail, tous les types d'issues de grossesse ont pu être identifiés. Si les naissances vivantes étaient identifiables de façon quasi-exhaustive, ce n'était pas le cas des fausses couches spontanées. De plus, les IVG prises en charge de manière anonyme, ne pouvaient pas être chaînées aux autres données de remboursement. Le recueil exhaustif dans le PMSI du terme de la grossesse depuis mars 2010 ou mars 2012 selon les issues de grossesse, ainsi que la disponibilité des dates exactes de fin de grossesse pour la quasi-totalité des issues depuis 2009 a permis de dater précisément les épisodes de grossesse identifiés avec l'algorithme. Enfin, le chaînage mère-enfant, qui conditionne la possibilité d'étudier l'association entre l'exposition *in utero* à un médicament et le risque d'un événement indésirable chez l'enfant, est possible depuis 2011 et concernait en 2015 95% des grossesses d'au moins 22 SA.

Les travaux de cette thèse ont été rendus possibles grâce à la disponibilité et à la richesse des données recueillies dans les BDMA françaises. L'utilisation de ces données a permis d'informer les autorités sanitaires sur l'utilisation et la sécurité des antiépileptiques pendant la grossesse, de manière rapide et avec des résultats les plus actualisés possibles. Il était important pour les autorités de régulation de pouvoir apporter des éléments de réponse aux questions de santé publique liées à l'utilisation de l'acide valproïque pendant la grossesse. Les travaux de cette thèse ont en effet été réalisés dans le cadre d'une collaboration entre la Cnam et l'ANSM. Tous les résultats produits ont été partagés entre les deux institutions et ont pu avoir un impact en termes de régulation. Ainsi, s'appuyant sur les résultats du premier volet du programme d'études Cnam/ANSM, l'ANSM avait déclenché un arbitrage auprès de l'EMA en évoquant la nécessité de contre-indiquer les médicaments à base d'acide valproïque chez les femmes enceintes et en âge de procréer sans contraception efficace dans le traitement des épisodes maniaques des troubles bipolaires. Alors que le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) n'avait pas encore finalisé la réévaluation des produits à base d'acide valproïque chez les femmes enceintes ou en âge de procréer, l'ANSM a annoncé rendre cette contre-indication effective le 7 juillet 2017 en France, avec notamment l'apposition d'un pictogramme représentant une femme enceinte barrée dans un rond rouge, accompagnées de la mention "DEPAKOTE\* [ou DEPAMIDE\*] + GROSSESSE = INTERDIT ainsi que la modification de la rubrique « mise en garde » de la notice<sup>253</sup>. La Commission européenne a étendu à l'ensemble de l'Union européenne (UE) la contre-indication de l'acide valproïque dans le traitement des épisodes maniaques des troubles bipolaires chez les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir en juin 2018<sup>254</sup>. Finalement, les médicaments à base d'acide valproïque ont fait l'objet d'une contre-indication absolue dans le traitement de la migraine et des troubles bipolaires chez les femmes enceintes, et d'une contre-indication dans le traitement de l'épilepsie sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique efficace. Les médicaments à base d'acide valproïque ont également été contre-indiqués chez les filles, adolescentes et femmes en âge de procréer si toutes les conditions du plan de prévention de la grossesse n'étaient pas respectées (information complète de la patiente sur les risques, réévaluation annuelle de l'intérêt du traitement, tests de grossesse, prise d'au moins une contraception efficace et signature annuelle de l'accord de soins)<sup>255</sup>. En France, la mise en garde « VALPROATE + GROSSESSE = INTERDIT » a donc été étendue aux spécialités à base d'acide valproïque indiquées dans l'épilepsie<sup>254</sup>. Les notices et résumés

des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments à base d'acide valproïque reflètent dorénavant ces nouvelles mesures. Très récemment, l'ANSM a rendu publique, pour chacun des antiépileptiques commercialisés en France, une analyse des données disponibles sur le risque de malformations et de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés pendant la grossesse. Cette analyse permet notamment de hiérarchiser les antiépileptiques en fonction du niveau de risque de malformations<sup>44</sup>.

Outre ces évolutions en termes de prise en charge des patientes, la Cnam et l'ANSM ont mis en place un dispositif pour informer chacun des médecins libéraux et établissements de santé qui avaient prescrit des médicaments à base d'acide valproïque à leurs patientes enceintes ou en âge de procréer, ainsi que ces femmes elles-mêmes<sup>256</sup>. Ainsi, en parallèle des travaux réalisés dans le cadre de cette thèse, nous avons estimé le nombre de médecins, d'établissements et de femmes concernés afin d'avoir une idée du nombre de courriers à envoyer. Ces médecins, établissements et femmes ont ensuite été identifiés à l'aide de requêtes réalisées localement. Les courriers ont été adressés en janvier 2017 à 29 000 médecins et 50 000 femmes<sup>257</sup>. Les courriers envoyés aux médecins et aux établissements indiquaient en particulier le nombre et l'identité de leurs patientes en âge de procréer ou enceintes auxquelles avaient été prescrites des spécialités à base d'acide valproïque. Ils les invitaient également à contacter ces femmes si les nouvelles conditions de prescription de ces produits décidées en mai 2015 n'avaient pas été respectées. Les courriers envoyés aux femmes les invitaient à consulter au plus vite leur médecin spécialiste ou leur médecin traitant si elles étaient enceintes ou envisageaient de l'être.

### Utilisation des BDMA françaises en pharmaco-épidémiologie

Au-delà de la réponse à la question de santé publique liée à l'utilisation de l'acide valproïque pendant la grossesse, les travaux de cette thèse constituent un autre cas d'utilisation des BDMA françaises dans le domaine de la pharmaco-épidémiologie. En effet, 60% des études conduites entre 2007 et 2016 à partir des BDMA françaises étaient des études pharmaco-épidémiologiques<sup>174</sup>. De même que les travaux de cette thèse, certaines de ces études avaient auparavant montré l'intérêt des BDMA françaises en tant qu'outil d'aide à la décision en santé publique en ce qui concerne la surveillance de l'utilisation et la sécurité des médicaments. Parmi les études ayant joué un rôle dans certaines décisions de santé publique, on peut citer celles ayant conduit au retrait du marché des spécialités à base de benfluorex<sup>258</sup>, à la suspension de l'AMM de la pioglitazone<sup>259</sup>, ou encore au déremboursement des spécialités à base d'olmesartan<sup>260</sup>. Dans le domaine de la grossesse, les BDMA françaises avaient déjà été utilisées une fois en tant qu'outil d'aide à la décision publique en matière de produits de santé. Une étude évaluant le respect des mesures de prévention de grossesse chez les femmes en âge de procréer débutant un traitement par acitrétine<sup>193</sup> avait conduit l'ANSM à renforcer ses conditions de prescription<sup>261</sup> en 2014.

Les études pharmaco-épidémiologiques sur la grossesse réalisées à partir des BDMA françaises restaient pourtant rares à l'initiation de ces travaux de thèse, malgré ses potentialités déjà évoquées, dans le domaine de l'utilisation et de la sécurité des médicaments pendant la grossesse. L'utilisation fréquente des médicaments pendant la grossesse, particulièrement en France, serait un argument pour davantage utiliser les BDMA françaises, de même que les autres bases de données disponibles, dans ce domaine. En effet d'après une méta-analyse publiée en 2011, les françaises étaient les femmes les plus exposées aux médicaments pendant leur grossesse, avec entre 93% et 99% de femmes exposées contre 44% à 57% dans les pays scandinaves par exemple, et plus de 10 principes actifs différents contre

moins de 4 dans tous les autres pays étudiés<sup>262</sup>. Des études françaises plus récentes ont retrouvé des chiffres comparables. Dans une étude réalisée chez 374 femmes en 2011 et prenant en compte les médicaments en vente libre, 86% d'entre elles avaient déclaré avoir pris au moins un médicament pendant la grossesse, à l'exclusion des suppléments minéraux, des vitamines et du fer<sup>263</sup>, et d'après la base de données Efemeris, 10 principes actifs différents en moyenne avaient été délivrés aux femmes pendant leur grossesse<sup>264</sup>. Enfin, une étude réalisée à partir de l'EGB a retrouvé une médiane de 9 principes actifs différents ainsi qu'une prévalence d'utilisation non négligeable de médicaments foeto-toxiques, avec par exemple 5,1% des femmes exposées aux anti-inflammatoires non stéroïdiens pendant le premier trimestre de grossesse, 1,2% pendant le deuxième trimestre et 0,4% pendant le troisième trimestre<sup>265</sup>.

En revanche, les bases de données de santé informatisées françaises ont été largement utilisées ces dernières années pour réaliser non seulement des études pharmaco-épidémiologiques, mais aussi des études dans d'autres domaines comme la recherche en services de santé (évaluation des politiques, régulation médico-économique...) ou l'épidémiologie et la surveillance sanitaire : entre 2007 et 2016, tous types d'étude confondus, plus de 400 études ont été identifiées dans la base de données Medline<sup>174</sup>. Le nombre de ces études augmentaient d'année en année : 23 ont été comptabilisées en 2007 contre 80 en 2016. Les assouplissements des conditions d'accès aux bases de données de santé informatisées françaises introduits avec la création du SNDS devraient encore accroître le nombre d'études réalisées à partir de ces données. En effet, auparavant réservés aux organismes à but non lucratif de recherche<sup>175</sup>, des accès ponctuels et sur projet sont maintenant également possibles pour toute personne ou structure à but lucratif si le projet d'étude présente un intérêt public dans le domaine de la santé<sup>266</sup>. Ils sont accordés par l'Institut national des données de santé (INDS) après autorisation de la Cnil. Deux finalités sont interdites : la promotion des produits de santé auprès des professionnels de santé et des établissements de santé et l'exclusion de garanties d'assurance ou la modification du montant des cotisations. La transformation de l'INDS en "Plateforme des données de santé", votée à l'Assemblée nationale le 25 mars 2019 et traduisant la mise en place du *Health Data Hub*, devrait encore élargir les possibilités d'utilisation des données du SNDS<sup>267</sup>. Le processus législatif concernant la création du *Health Data Hub* est cependant toujours en cours.

Néanmoins, les BDMA françaises présentent certaines limites inhérentes aux bases de données de santé informatisées, les principales étant sa complexité, conséquence des caractéristiques du système de remboursement et de leur évolution, l'absence de certains facteurs de confusion et l'absence de validation des événements d'intérêt. Même si des études de validation de diagnostics d'hospitalisation ont été menées au niveau régional<sup>233,268,269</sup>, celles-ci restent rares, notamment au niveau national en raison de la double pseudonymisation de l'identifiant des individus. L'enrichissement des BDMA françaises par des sources de données externes peut apparaître comme une solution à l'absence de certains facteurs de confusion et de validation des événements d'intérêt<sup>270</sup>, bien que ces enrichissements soient la plupart du temps limités à un échantillon ou une zone géographique donnée à cause de contraintes financières ou organisationnelles. On peut citer à ce titre plusieurs exemples<sup>270</sup>. La cohorte CONSTANCES, dont l'objet principal est l'étude des déterminants professionnels et sociaux de santé, est issue du chaînage entre le SNIIRAM, les causes de décès du Cepi-DC, des données recueillies lors de bilans de santé réalisés dans des centres d'examen de santé de la Sécurité Sociale et des données obtenues à l'aide de questionnaires remplis par le patient. L'étude CANARI, dont l'objectif est d'étudier le risque de cancer de la prostate de haut grade chez les patients traités par inhibiteurs de la 5 alpha-réductase pour hypertrophie bénigne de la

prostate, enrichit les données du SNIIRAM des scores Gleason issues des laboratoires d'anatomopathologie bretons. L'étude ISO-PSY, dont l'objectif est l'étude du risque suicidaire chez les sujets exposés à l'isotrétinoïne orale, chaîne les données du SNIIRAM, du Cepi-DC et du système de surveillance des urgences OSCOUR®. On peut aussi citer le chaînage des données du SNIIRAM aux données de l'étude EPI-GETBO-III, dont l'objectif est d'estimer l'incidence des maladies thromboemboliques veineuses, afin de valider un algorithme d'identification des maladies thromboemboliques veineuses. Un appariement avec les données du SNIIRAM est également prévu pour les cohortes ELFE et EPIPAGE 2. La cohorte ELFE, qui a inclus plus de 18 000 enfants nés en France métropolitaine en 2011, a pour objectif de suivre ces enfants de la naissance à l'âge adulte afin de mieux comprendre comment leur environnement impacte, de la période intra-utérine à l'adolescence, leur développement, leur santé mais aussi leur socialisation<sup>271</sup>. La cohorte Epipage 2 s'intéresse quant à elle au devenir des enfants prématurés dans 21 des 22 régions de France métropolitaine et dans 4 régions d'outremer. La cohorte inclut 7 804 enfants nés entre 28 Mars au 31 décembre 2011<sup>272</sup>. En ce qui concerne l'évaluation de la sécurité des médicaments pendant la grossesse, on peut citer la base de données Efemeris, déjà évoquée en introduction. Celle-ci possède un certain nombre d'avantages sur les BDMA françaises, comme le recueil des malformations majeures et mineures relatives à toutes les interruptions médicales de grossesse grâce aux données des CPDPN ou l'enregistrement d'informations détaillées sur la mère (caractéristiques, pathologies pendant la grossesse...) et l'enfant à 9 et 24 mois (poids, taille, score d'Apgar, pathologies néonatales, développement psychomoteur, malformations congénitales...) grâce aux données des certificats de santé. La base de données Efemeris étant limitée au département de Haute-Garonne, avec 128 053 paires mère-enfant au 31 décembre 2016<sup>150</sup>, la constitution de bases de données identiques dans d'autres départements aurait pu permettre d'étudier des événements rares comme les MCM lorsque les expositions médicamenteuses le sont également. La base de données Efemeris a néanmoins été utilisée dans des coopérations au niveau international, avec par exemple les registres du Danemark, de Norvège et de Suède pour étudier le risque d'événements indésirables chez l'enfant et en particulier de malformation congénitale associé à l'exposition *in utero* aux inhibiteurs de la neuraminidase<sup>273</sup>.

Un autre moyen de prendre en compte l'absence de facteurs de confusion potentiels dans les BDMA françaises peut être méthodologique. Il aurait en effet pu être envisagé d'utiliser des méthodes prenant en compte les facteurs de confusion non mesurés, comme la méthode des variables instrumentales, les *sibling comparison studies*<sup>58</sup> ou les études *case-crossover*. La méthode des variables instrumentales a néanmoins rarement été utilisée dans les études de sécurité des médicaments pendant la grossesse en raison de la difficulté de trouver un instrument suffisamment fort et satisfaisant aux conditions de la méthode. Les *sibling comparison studies* consistent à créer une cohorte d'enfants appariés à leurs propres frères ou sœurs, voire jumeaux. Cette méthode permet d'éliminer les biais dus aux facteurs de confusion non mesurés quand ils sont communs aux frères et sœurs, comme les facteurs socioéconomiques et génétiques. En revanche, elle s'avère difficile à mettre en œuvre à partir des BDMA françaises dans la mesure où, au moment de l'étude, les couples mère-enfant n'étaient identifiables qu'entre 2011 et 2016, si bien que peu d'enfants pouvaient être appariés à un frère ou une sœur. D'après le diagramme d'inclusion figurant dans l'article correspondant au troisième travail de thèse, c'était le cas de 8,6% des enfants (exposés ou non exposés aux antiépileptiques). Cette méthode est de plus en plus utilisée, en particulier pour étudier la sécurité des antidépresseurs, de manière à distinguer les effets des composantes génétique et familiale de la dépression des effets du traitement par antidépresseur<sup>58</sup>. Une autre méthode permettant de prendre en compte les facteurs de confusion non mesurés sont les

études *case-crossover*, dans lesquelles les sujets sont utilisés comme leur propre témoin. A l'inverse des facteurs de confusion dépendant du temps, les facteurs de confusion fixes sont contrôlés par la nature même de ces études. En revanche, ces études sont applicables dans des situations très spécifiques : les événements doivent être aigus et les expositions transitoires. Ainsi, les traitements de maladie chronique comme les médicaments antiépileptiques sont difficilement étudiables dans ce type d'étude. Une dernière condition est que les taux d'exposition au traitement ne doivent pas changer au cours de la période d'étude. Si tel n'est pas le cas, il est nécessaire d'utiliser un schéma « case-time-control »<sup>274</sup>. L'intérêt de ces études dans l'évaluation de la sécurité du médicament pendant la grossesse a été étudié par Hernández-Díaz *et al.* en ce qui concerne les malformations congénitales<sup>275</sup>. Si les malformations peuvent être considérées comme des événements aigus, la condition de stabilité de la prévalence de l'exposition au cours de la période d'étude est rarement vérifiée : on observe en effet fréquemment une diminution de l'utilisation des médicaments après la conception, ou bien même une évolution inverse pour les médicaments avec indications liées à la grossesse (nausées, vomissements). Dans ce cas, un schéma « case-time-control » est donc nécessaire, ce qui impose la sélection d'un groupe contrôle valide et réduit donc l'intérêt de ce type de méthode par rapport à une étude cas-témoins classique : le coût et la complexité de la mise en œuvre de l'étude ne sont pas réduits, et les facteurs de confusion fixes au cours du temps ne sont plus automatiquement contrôlés dans un schéma « case-time-control »<sup>276</sup>. Ceci peut expliquer pourquoi cette méthode a été peu utilisée dans les études de sécurité pendant la grossesse<sup>277,278</sup>.

### Perspectives en termes de recherche

En ce qui concerne la thématique de cette thèse, plusieurs développements pourraient être envisagés. La poursuite de l'étude du risque de troubles neuro-développementaux de l'enfant exposés *in utero* aux antiépileptiques avec un suivi de plus long terme des enfants semble nécessaire car la durée de suivi médiane de 3,7 ans dans le dernier travail de cette thèse s'avère insuffisante pour étudier certains troubles pouvant être diagnostiqués plus tardivement. En outre, les signaux identifiés au cours du deuxième travail de cette thèse concernant notamment de possibles associations entre l'exposition *in utero* à la prégabaline et le risque de coarctation de l'aorte, et entre l'exposition *in utero* au clonazépam et le risque de microcéphalie, pourraient également faire l'objet d'études *ad hoc* basées sur de plus grands effectifs. Enfin, ces travaux de thèse ont permis d'étudier certains antiépileptiques de deuxième génération pour lesquels les données concernant leur utilisation pendant la grossesse en termes de tératogénicité ou de risque de trouble du développement de l'enfant étaient parfois limitées, comme le lévétiracétam, la prégabaline ou la gabapentine. Mais la sécurité des antiépileptiques commercialisés plus récemment n'a pas pu être étudiée au cours des travaux de cette thèse. En effet, l'exposition à ces derniers pendant la grossesse était encore rare en France, les plus utilisés étant le lacosamide et le zonisamide, avec moins de 300 femmes exposées pendant leur grossesse entre 2007 et 2014 parmi les femmes incluses dans le premier travail de cette thèse. De plus, ils étaient prescrits à plus de 85% en association avec d'autres antiépileptiques<sup>236</sup>, rendant impossible l'étude de la sécurité de leur utilisation en monothérapie. Si l'augmentation de leur utilisation pendant la grossesse observée entre 2007 et 2014 se confirmait, la sécurité de leur utilisation pendant la grossesse pourrait être étudiée à partir des BDMA françaises, d'autant plus que la prise en charge de ces deux antiépileptiques a été étendue à la monothérapie dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire en 2015 pour le zonisamide<sup>279</sup> et en 2018 pour le lacosamide<sup>280</sup>.

En ce qui concerne l'utilisation des BDMA françaises pour l'étude de l'utilisation et de la sécurité des médicaments pendant la grossesse, la publication de l'algorithme d'identification des grossesses pourrait constituer une aide pour les personnes désireuses de réaliser de telles études et donc développer l'utilisation des BDMA françaises dans ce domaine. A ce jour, une étude réalisée au sein du département des études en santé publique (DESP) de la Cnam a été construite à partir de cet algorithme. Elle avait pour objectif de décrire la prévalence de l'utilisation des biothérapies pendant la grossesse. Parmi les 854 709 grossesses incluses dans la population d'étude, 10,3% étaient exposées à une des 151 biothérapies commercialisées en France sur la période d'étude. L'article issu de ce travail a été soumis à la revue *Pharmacoepidemiology and drug safety* et est actuellement en cours de relecture. Un travail décrivant l'ensemble des médicaments utilisés pendant la grossesse, du même type que celui réalisé à partir de l'EGB<sup>265</sup>, est également en cours au sein de la direction de la stratégie, des études et des statistiques (DSES) de la Cnam, avec un éclairage particulier sur les médicaments tératogènes et foeto-toxiques. Au-delà de la reprise de cet algorithme, l'utilisation des BDMA françaises pour la réalisation d'études pharmaco-épidémiologiques sur la grossesse semble se développer : au cours des trois années de cette thèse, une étude d'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse<sup>226</sup> et une étude sur la sécurité de l'exposition *in utero* aux anti-TNF $\alpha$ <sup>229</sup> réalisées à partir des BDMA françaises ont été publiées, sans compter les travaux initiés par d'autres équipes et actuellement en cours. En effet, les classes de médicament dont l'étude serait pertinente en ce qui concerne l'exposition chez la femme enceinte et ses conséquences chez la mère ou l'enfant sont nombreuses, qu'il s'agisse de traitements de pathologies chroniques (asthme, dépression, diabète, VIH...) ou des traitements par antibiotiques notamment.



## REFERENCES

1. 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; **81**: 1–13. doi:10.1016/j.eplepsyres.2008.04.022.
2. Meador KJ, Baker GA, Browning N, *et al.* Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009; **360**: 1597–1605. doi:10.1056/NEJMoa0803531.
3. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA, On behalf of the Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008; **71**: 1923–1924. doi:10.1212/01.wnl.0000339399.64213.1a.
4. 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; **96**: 643–647. doi:10.1136/adc.2009.176990.
5. 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; **13**: 229–236. doi:10.1016/j.yebeh.2008.01.010.
6. European Medicines Agency (EMA). CMDh agrees to strengthen warnings on the use of valproate medicines in women and girls. 2014: 4.
7. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse - Lettre aux professionnels. Available at: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-de-valproate-et-derives-Depakine-R-Depakote-R-Depamide-R-Micropakine-R-et-generiques-du-fait-des-risques-lies-a-leur-utilisation-pendant-la-grossesse-Lettre-aux-professionnels-de-sante>. Accessed March 27, 2019.
8. APMnews - Grossesse sous Dépakine\*: l'ANSM et la Cnamts réfléchissent à une étude pharmaco-épidémiologique. Available at: <https://www.apmnews.com/depeche/56979/262421/grossesse-sous-depakine-l-anism-et-la-cnamts-reflechissent-a-une-etude-pharmaco-epidemiologique>. Accessed April 1, 2019.
9. Traitement de l'épilepsie : un nouveau scandale sanitaire? - 22/06/2015 - ladepeche.fr. *La dépêche.fr* 2015. Available at: <https://www.ladepeche.fr/article/2015/06/22/2129560-traitement-de-l-epilepsie-un-nouveau-scandale-sanitaire.html>. Accessed April 30, 2019.
10. Inspection générale des affaires sociales (IGAS). Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium. 2016. Available at: <http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2015-094R.pdf>.

11. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ* 2014; **348**: g254. doi:10.1136/bmj.g254.
12. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 446–456. doi:10.1016/S1474-4422(11)70047-3.
13. Société française de neurologie. Recommandations de bonne pratique. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. Available at: <https://www.sf-neuro.org/files/files/recommandations.pdf>.
14. Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Épilepsie. *Inserm - Sci Pour Santé*. Available at: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epilepsie>. Accessed April 9, 2019.
15. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet Lond Engl* 2019; **393**: 689–701. doi:10.1016/S0140-6736(18)32596-0.
16. Collège des enseignants de Neurologie. Sémiologie des crises épileptiques. *Collège Enseign Neurol* 2016. Available at: <https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/semiologie-analytique/syndrome-myogene-myopathique/semiologie-crisis-epileptiques>. Accessed April 9, 2019.
17. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (Cnam). Cartographie. Fiche pathologie. Personnes prises en charge pour épilepsie en 2016. Available at: [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Epilepsie.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Epilepsie.pdf).
18. Seidenberg M, Pulsipher DT, Hermann B. Association of epilepsy and comorbid conditions. *Future Neurol* 2009; **4**: 663–668. doi:10.2217/fnl.09.32.
19. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2016; **15**: 106–115. doi:10.1016/S1474-4422(15)00225-2.
20. Ministère des affaires sociale et de la santé. Base de données publique des médicaments. Available at: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.
21. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Rivotril® (clonazépam) : Modification des conditions de prescription et de délivrance - Point d'information. 2011. Available at: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rivotril-R-clonazepam-Modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-Point-d-information>. Accessed April 23, 2019.
22. Tan EK, Tan EL. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013; **27**: 791–802. doi:10.1016/j.bpobgyn.2013.08.001.
23. Boregowda G, Shehata HA. Gastrointestinal and liver disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013; **27**: 835–853. doi:10.1016/j.bpobgyn.2013.07.006.
24. Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiac structure and function in normal pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; **24**: 413–421. doi:10.1097/GCO.0b013e328359826f.

25. Lohr JM, Bush RL. Venous disease in women: epidemiology, manifestations, and treatment. *J Vasc Surg* 2013; **57**: 37S-45S. doi:10.1016/j.jvs.2012.10.121.
26. ESHRE Capri Workshop Group. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk. *Hum Reprod Update* 2013; **19**: 471–482. doi:10.1093/humupd/dmt028.
27. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol* 2014; **5**: 65. doi:10.3389/fphar.2014.00065.
28. Centre de référence sur les agents tératogènes. Médicaments et grossesse. Les grandes lignes du raisonnement. 2017. Available at: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=24](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=24). Accessed April 9, 2019.
29. Elefant E, Beghin D. Le passage transplacentaire des médicaments. *Académie Natl Médecine Une Inst Dans Son Temps* 2019. Available at: <http://www.academie-medecine.fr/le-passage-transplacentaire-des-medicaments/>. Accessed April 9, 2019.
30. Burton GJ, Jauniaux E. Maternal vascularisation of the human placenta: does the embryo develop in a hypoxic environment? *Gynecol Obstet Fertil* 2001; **29**: 503–508.
31. Gude NM, Roberts CT, Kalionis B, King RG. Growth and function of the normal human placenta. *Thromb Res* 2004; **114**: 397–407. doi:10.1016/j.thromres.2004.06.038.
32. Ganapathy V, Smith SB, Prasad PD. SLC19: the folate/thiamine transporter family. *Pflugers Arch* 2004; **447**: 641–646. doi:10.1007/s00424-003-1068-1.
33. Halestrap AP, Meredith D. The SLC16 gene family—from monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond. *Pflugers Arch* 2004; **447**: 619–628. doi:10.1007/s00424-003-1067-2.
34. Eshkoli T, Sheiner E, Ben-Zvi Z, Holcberg G. Drug transport across the placenta. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; **12**: 707–714.
35. Gil S, Saura R, Forestier F, Farinotti R. P-glycoprotein expression of the human placenta during pregnancy. *Placenta* 2005; **26**: 268–270. doi:10.1016/j.placenta.2004.05.013.
36. Chung W. Teratogens and Their Effects. In: *Teratogens and Their Effects*. Vol Chapter 23. New York: Columbia University Medical Center, 2004; 23–1 – 23–8.
37. Moore KL, Reid G. *The developing human: clinically oriented embryology*. Philadelphia, Pa: Saunders, 1982.
38. Stephen LJ, Harden C, Tomson T, Brodie MJ. Management of epilepsy in women. *Lancet Neurol* 2019. doi:10.1016/S1474-4422(18)30495-2.
39. Dupont S. Grossesse chez la femme épileptique. *EMC - Neurologie*. 2017;15(1):1–7.
40. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006; **66**: 354–360. doi:10.1212/01.wnl.0000195888.51845.80.

41. 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; **66**: 979–984. doi:10.1001/archneurol.2009.142.
42. Haute Autorité de Santé (HAS). Fiche mémo. Filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant une épilepsie : spécialités à base de valproate et alternatives médicamenteuses. 2018. Available at: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2882733/fr/fiche-memo-filles-adolescentes-femmes-en-age-de-procreer-et-femmes-enceintes-ayant-une-epilepsie-specialites-a-base-de-valproate-et-alternatives-medicamenteuses#toc](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2882733/fr/fiche-memo-filles-adolescentes-femmes-en-age-de-procreer-et-femmes-enceintes-ayant-une-epilepsie-specialites-a-base-de-valproate-et-alternatives-medicamenteuses#toc). Accessed April 9, 2019.
43. Centre de référence sur les agents tératogènes. Antiépileptiques et grossesse. 2018. Available at: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=652](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=652). Accessed April 9, 2019.
44. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Antiépileptiques au cours de la grossesse : Etat actuel des connaissances sur les risques de malformations et de troubles neuro-développementaux - Point d'information. 2019. Available at: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Antiepileptiques-au-cours-de-la-grossesse-Etat-actuel-des-connaissances-sur-les-risques-de-malformations-et-de-troubles-neuro-developpementaux-Point-d-information>. Accessed April 25, 2019.
45. Kjaer D, Horvath-Puhó E, Christensen J, *et al.* Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2008; **115**: 98–103. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01552.x.
46. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, *et al.* Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 2018. doi:10.1016/S1474-4422(18)30107-8.
47. Ban L, Fleming KM, Doyle P, *et al.* Congenital Anomalies in Children of Mothers Taking Antiepileptic Drugs with and without Periconceptional High Dose Folic Acid Use: A Population-Based Cohort Study. *PloS One* 2015; **10**: e0131130. doi:10.1371/journal.pone.0131130.
48. Campbell E, Kennedy F, Russell A, *et al.* Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; **85**: 1029–1034. doi:10.1136/jnnp-2013-306318.
49. Thomas SV, Jose M, Divakaran S, Sankara Sarma P. Malformation risk of antiepileptic drug exposure during pregnancy in women with epilepsy: Results from a pregnancy registry in South India. *Epilepsia* 2017; **58**: 274–281. doi:10.1111/epi.13632.
50. Kinney MO, Morrow J. Epilepsy in pregnancy. *BMJ* 2016; **353**: i2880. doi:10.1136/bmj.i2880.
51. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Global Overview of Birth Defects. Available at: <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/surveillancemanual/resource-library/downloads.html#presentations>. Accessed April 2, 2019.

52. Holmes LB. Need for inclusion and exclusion criteria for the structural abnormalities recorded in children born from exposed pregnancies. *Teratology* 1999; **59**: 1–2. doi:10.1002/(SICI)1096-9926(199901)59:1<1::AID-TERA1>3.0.CO;2-L.
53. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, *et al.* The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1132–1138. doi:10.1056/NEJM200104123441504.
54. Andrews EB, Tennis P. Promise and pitfalls of administrative data in evaluating pregnancy outcomes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; **16**: 1181–1183. doi:10.1002/pds.1499.
55. EUROCAT. EUROCAT Guide 1.4: Instruction for the registration of congenital anomalies. EUROCAT Central Registry, University of Ulster. 2013. Available at: [http://www.eurocat-network.eu/content/Full%20Guide%201%204%20version%2028\\_DEC2018.pdf](http://www.eurocat-network.eu/content/Full%20Guide%201%204%20version%2028_DEC2018.pdf).
56. Thapar A, Cooper M, Rutter M. Neurodevelopmental disorders. *Lancet Psychiatry* 2017; **4**: 339–346. doi:10.1016/S2215-0366(16)30376-5.
57. Jeste SS. Neurodevelopmental behavioral and cognitive disorders. *Contin Minneap Minn* 2015; **21**: 690–714. doi:10.1212/01.CON.0000466661.89908.3c.
58. Wood ME, Lapane KL, van Gelder MMHJ, Rai D, Nordeng HME. Making fair comparisons in pregnancy medication safety studies: An overview of advanced methods for confounding control. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018; **27**: 140–147. doi:10.1002/pds.4336.
59. Manson JM, McFarland B, Weiss S. Use of an automated database to evaluate markers for early detection of pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001; **154**: 180–187.
60. Tomson T, Battino D, Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 2019; **32**: 246–252. doi:10.1097/WCO.0000000000000659.
61. Laganà AS, Triolo O, D'Amico V, *et al.* Management of women with epilepsy: from preconception to post-partum. *Arch Gynecol Obstet* 2016; **293**: 493–503. doi:10.1007/s00404-015-3968-7.
62. Weston J, Bromley R, Jackson CF, *et al.* Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **11**: CD010224. doi:10.1002/14651858.CD010224.pub2.
63. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, *et al.* Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med* 2017; **15**: 95. doi:10.1186/s12916-017-0845-1.
64. Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet Lond Engl* 1982; **2**: 937.
65. Jentink J, Loane MA, Dolk H, *et al.* Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010; **362**: 2185–2193. doi:10.1056/NEJMoa0907328.

66. Jentink J, Dolk H, Loane MA, *et al.* Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ* 2010; **341**: c6581. doi:10.1136/bmj.c6581.
67. Morrow J, Russell A, Guthrie E, *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**: 193–198. doi:10.1136/jnnp.2005.074203.
68. Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Finnell RH. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother* 2010; **10**: 943–959. doi:10.1586/ern.10.57.
69. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, *et al.* Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012; **78**: 1692–1699. doi:10.1212/WNL.0b013e3182574f39.
70. Ornoy A. Neuroteratogens in man: an overview with special emphasis on the teratogenicity of antiepileptic drugs in pregnancy. *Reprod Toxicol Elmsford N* 2006; **22**: 214–226. doi:10.1016/j.reprotox.2006.03.014.
71. 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; **128**: 228–234. doi:10.1111/ane.12115.
72. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol* 2014; **261**: 579–588. doi:10.1007/s00415-013-7239-x.
73. Lin AE, Peller AJ, Westgate M-N, Houde K, Franz A, Holmes LB. Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; **70**: 534–536. doi:10.1002/bdra.20051.
74. de Jong J, Garne E, de Jong-van den Berg LTW, Wang H. The Risk of Specific Congenital Anomalies in Relation to Newer Antiepileptic Drugs: A Literature Review. *Drugs - Real World Outcomes* 2016; **3**: 131–143. doi:10.1007/s40801-016-0078-1.
75. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA* 2011; **305**: 1996–2002. doi:10.1001/jama.2011.624.
76. Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, *et al.* Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **207**: 405.e1–7. doi:10.1016/j.ajog.2012.07.008.
77. Mines D, Tennis P, Curkendall SM, *et al.* Topiramate use in pregnancy and the birth prevalence of oral clefts. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; **23**: 1017–1025. doi:10.1002/pds.3612.
78. Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Desai RJ, *et al.* Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts: A pregnancy cohort study. *Neurology* 2018; **90**: e342–e351. doi:10.1212/WNL.0000000000004857.
79. Tennis P, Chan KA, Curkendall SM, *et al.* Topiramate use during pregnancy and major congenital malformations in multiple populations. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015; **103**: 269–275. doi:10.1002/bdra.23357.

80. Mostacci B, Bisulli F, Poluzzi E, *et al.* Emilia-Romagna Study on Pregnancy and Exposure to Antiepileptic drugs (ESPEA): a population-based study on prescription patterns, pregnancy outcomes and fetal health. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; **89**: 983–988. doi:10.1136/jnnp-2017-317833.
81. Winterfeld U, Merlob P, Baud D, *et al.* Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology* 2016; **86**: 2251–2257. doi:10.1212/WNL.0000000000002767.
82. Patorno E, Bateman BT, Huybrechts KF, *et al.* Pregabalin use early in pregnancy and the risk of major congenital malformations. *Neurology* 2017. doi:10.1212/WNL.0000000000003959.
83. Bromley RL, Calderbank R, Cheyne CP, *et al.* Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology* 2016; **87**: 1943–1953. doi:10.1212/WNL.0000000000003157.
84. Bromley RL, Mawer G, Love J, *et al.* Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010; **51**: 2058–2065. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02668.x.
85. Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, *et al.* Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology* 2011; **76**: 383–389. doi:10.1212/WNL.0b013e3182088297.
86. Adab N, Kini U, Vinten J, *et al.* The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75**: 1575–1583. doi:10.1136/jnnp.2003.029132.
87. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, *et al.* Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004; **62**: 28–32.
88. 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* 2010; **33**: 73–79. doi:10.2165/11317640-000000000-00000.
89. Meador KJ, Baker GA, Browning N, *et al.* Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. *Neurology* 2012; **78**: 1207–1214. doi:10.1212/WNL.0b013e318250d824.
90. Meador KJ, Baker GA, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; **12**: 244–252. doi:10.1016/S1474-4422(12)70323-X.
91. 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; **39**: 251–259.
92. 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; **76**: 719–726. doi:10.1212/WNL.0b013e31820d62c7.

93. Veiby G, Daltveit AK, Schjølberg S, *et al.* Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia* 2013; **54**: 1462–1472. doi:10.1111/epi.12226.
94. Kantola-Sorsa E, Gaily E, Isoaho M, Korkman M. Neuropsychological outcomes in children of mothers with epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc JINS* 2007; **13**: 642–652. doi:10.1017/S1355617707070804.
95. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. *Epilepsy Behav EB* 2013; **29**: 308–315. doi:10.1016/j.yebeh.2013.08.001.
96. Deshmukh U, Adams J, Macklin EA, *et al.* Behavioral outcomes in children exposed prenatally to lamotrigine, valproate, or carbamazepine. *Neurotoxicol Teratol* 2016; **54**: 5–14. doi:10.1016/j.ntt.2016.01.001.
97. Vinten J, Bromley RL, Taylor J, *et al.* The behavioral consequences of exposure to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav EB* 2009; **14**: 197–201. doi:10.1016/j.yebeh.2008.10.011.
98. Lacey AS, Pickrell WO, Thomas RH, Kerr MP, White CP, Rees MI. Educational attainment of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018. doi:10.1136/jnnp-2017-317515.
99. Elkjær LS, Bech BH, Sun Y, Laursen TM, Christensen J. Association Between Prenatal Valproate Exposure and Performance on Standardized Language and Mathematics Tests in School-aged Children. *JAMA Neurol* 2018. doi:10.1001/jamaneurol.2017.5035.
100. Baker GA, Bromley RL, Briggs M, *et al.* IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology* 2015; **84**: 382–390. doi:10.1212/WNL.0000000000001182.
101. Adab N, Jacoby A, Smith D, Chadwick D. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; **70**: 15–21.
102. Viinikainen K, Eriksson K, Mönkkönen A, *et al.* The effects of valproate exposure in utero on behavior and the need for educational support in school-aged children. *Epilepsy Behav EB* 2006; **9**: 636–640. doi:10.1016/j.yebeh.2006.08.007.
103. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, *et al.* Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; **309**: 1696–1703. doi:10.1001/jama.2013.2270.
104. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, *et al.* The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; **84**: 637–643. doi:10.1136/jnnp-2012-304270.
105. Wood AG, Nadebaum C, Anderson V, *et al.* Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia* 2015; **56**: 1047–1055. doi:10.1111/epi.13007.

106. Rasalam AD, Hailey H, Williams JHG, *et al.* Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Dev Med Child Neurol* 2005; **47**: 551–555.
107. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, *et al.* Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2017; **7**: e017248. doi:10.1136/bmjopen-2017-017248.
108. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA Netw Open* 2019; **2**: e186606. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.6606.
109. Bromley RL, Baker GA. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes. *Seizure* 2017; **44**: 225–231. doi:10.1016/j.seizure.2016.10.006.
110. Ornoy A, Cohen E. Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch Dis Child* 1996; **75**: 517–520.
111. Rihtman T, Parush S, Ornoy A. Developmental outcomes at preschool age after fetal exposure to valproic acid and lamotrigine: cognitive, motor, sensory and behavioral function. *Reprod Toxicol Elmsford N* 2013; **41**: 115–125. doi:10.1016/j.reprotox.2013.06.001.
112. Shallcross R, Bromley RL, Cheyne CP, *et al.* In utero exposure to levetiracetam vs valproate: development and language at 3 years of age. *Neurology* 2014; **82**: 213–221. doi:10.1212/WNL.0000000000000030.
113. Rihtman T, Parush S, Ornoy A. Preliminary findings of the developmental effects of in utero exposure to topiramate. *Reprod Toxicol Elmsford N* 2012; **34**: 308–311. doi:10.1016/j.reprotox.2012.05.038.
114. Miškov S, Gjergja Juraški R, Mikula I, *et al.* The Croatian model of integrative prospective management of epilepsy and pregnancy. *Acta Clin Croat* 2016; **55**: 535–548. doi:10.20471/acc.2016.55.04.02.
115. Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MIS, *et al.* Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs—a population-based study. *Epilepsia* 2014; **55**: 1714–1721. doi:10.1111/epi.12758.
116. Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, *et al.* Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. *Ann Neurol* 2017; **82**: 457–465. doi:10.1002/ana.25031.
117. Pennell PB, Klein AM, Browning N, *et al.* Differential effects of antiepileptic drugs on neonatal outcomes. *Epilepsy Behav EB* 2012; **24**: 449–456. doi:10.1016/j.yebeh.2012.05.010.
118. Almgren M, Källén B, Lavebratt C. Population-based study of antiepileptic drug exposure in utero—influence on head circumference in newborns. *Seizure* 2009; **18**: 672–675. doi:10.1016/j.seizure.2009.09.002.

119. Borthen I. Obstetrical complications in women with epilepsy. *Seizure* 2015; **28**: 32–34. doi:10.1016/j.seizure.2015.02.018.
120. Finnell RH, Bielec B, Nau H. Anticonvulsant drugs: mechanisms and pathogenesis of teratogenicity. In: Kavlock RJ, Daston GP (eds.) *Drug Toxicity in Embryonic Development II*. Vol 124 / 2. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1997; 121–159. doi:10.1007/978-3-642-60447-8\_3.
121. Fried S, Kozer E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf* 2004; **27**: 197–202. doi:10.2165/00002018-200427030-00004.
122. Bromfield EB, Dworetzky BA, Wyszynski DF, Smith CR, Baldwin EJ, Holmes LB. Valproate teratogenicity and epilepsy syndrome. *Epilepsia* 2008; **49**: 2122–2124. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01696.x.
123. Kaneko S, Battino D, Andermann E, *et al.* Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999; **33**: 145–158.
124. 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; **83**: 955–960.
125. Holmes LB, Rosenberger PB, Harvey EA, Khoshbin S, Ryan L. Intelligence and physical features of children of women with epilepsy. *Teratology* 2000; **61**: 196–202. doi:10.1002/(SICI)1096-9926(200003)61:3<196::AID-TERA7>3.0.CO;2-T.
126. 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; **50**: 117–122. doi:10.1111/j.1469-8749.2007.02020.x.
127. Vinten J, Adab N, Kini U, *et al.* Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology* 2005; **64**: 949–954. doi:10.1212/01.WNL.0000154514.82948.69.
128. Nicolai J, Vles JSH, Aldenkamp AP. Neurodevelopmental delay in children exposed to antiepileptic drugs in utero: a critical review directed at structural study-bias. *J Neurol Sci* 2008; **271**: 1–14. doi:10.1016/j.jns.2008.03.004.
129. Bodén R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Andersen M, Kieler H. Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study. *BMJ* 2012; **345**: e7085. doi:10.1136/bmj.e7085.
130. Thorup AAE, Laursen TM, Munk-Olsen T, *et al.* Incidence of child and adolescent mental disorders in children aged 0-17 with familial high risk for severe mental illness - A Danish register study. *Schizophr Res* 2017. doi:10.1016/j.schres.2017.11.009.
131. Chang K, Steiner H, Ketter T. Studies of offspring of parents with bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003; **123C**: 26–35. doi:10.1002/ajmg.c.20011.

132. Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, *et al.* Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; **32**: 1426–1438. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.05.019.
133. Hirshfeld-Becker DR, Biederman J, Henin A, *et al.* Psychopathology in the young offspring of parents with bipolar disorder: a controlled pilot study. *Psychiatry Res* 2006; **145**: 155–167. doi:10.1016/j.psychres.2005.08.026.
134. Henin A, Biederman J, Mick E, *et al.* Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: a controlled study. *Biol Psychiatry* 2005; **58**: 554–561. doi:10.1016/j.biopsych.2005.06.010.
135. Bushnell CD, Jamison M, James AH. Migraines during pregnancy linked to stroke and vascular diseases: US population based case-control study. *BMJ* 2009; **338**: b664. doi:10.1136/bmj.b664.
136. Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, *et al.* Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study. *Cephalalgia Int J Headache* 2009; **29**: 286–292. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01704.x.
137. Bánhidly F, Acs N, Horváth-Puhó E, Czeizel AE. Pregnancy complications and delivery outcomes in pregnant women with severe migraine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; **134**: 157–163. doi:10.1016/j.ejogrb.2006.08.025.
138. Grossman TB, Robbins MS, Govindappagari S, Dayal AK. Delivery Outcomes of Patients with Acute Migraine in Pregnancy: A Retrospective Study. *Headache* 2017; **57**: 605–611. doi:10.1111/head.13023.
139. Chen H-M, Chen S-F, Chen Y-H, Lin H-C. Increased risk of adverse pregnancy outcomes for women with migraines: a nationwide population-based study. *Cephalalgia Int J Headache* 2010; **30**: 433–438. doi:10.1111/j.1468-2982.2009.01935.x.
140. Wainscott G, Sullivan FM, Volans GN, Wilkinson M. The outcome of pregnancy in women suffering from migraine. *Postgrad Med J* 1978; **54**: 98–102.
141. Arruda MA, Guidetti V, Galli F, Albuquerque RCAP, Bigal ME. Frequency of headaches in children is influenced by headache status in the mother. *Headache* 2010; **50**: 973–980. doi:10.1111/j.1526-4610.2010.01677.x.
142. Arruda MA, Bigal ME. Migraine and behavior in children: influence of maternal headache frequency. *J Headache Pain* 2012; **13**: 395–400. doi:10.1007/s10194-012-0441-x.
143. Lin H-C, Chen S-F, Lin H-C, Chen Y-H. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis* 2010; **69**: 715–717. doi:10.1136/ard.2008.105262.
144. Wallenius M, Salvesen KÅ, Daltveit AK, Skomsvoll JF. Rheumatoid arthritis and outcomes in first and subsequent births based on data from a national birth registry. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; **93**: 302–307. doi:10.1111/aogs.12324.

145. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, *et al.* Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritides with a specific focus on first birth. *Arthritis Rheum* 2011; **63**: 1534–1542. doi:10.1002/art.30210.
146. Nørgaard M, Larsson H, Pedersen L, *et al.* Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. *J Intern Med* 2010; **268**: 329–337. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02239.x.
147. Chen JS, Ford JB, Roberts CL, Simpson JM, March LM. Pregnancy outcomes in women with juvenile idiopathic arthritis: a population-based study. *Rheumatol Oxf Engl* 2013; **52**: 1119–1125. doi:10.1093/rheumatology/kes428.
148. Higgins KS, Birnie KA, Chambers CT, *et al.* Offspring of parents with chronic pain: a systematic review and meta-analysis of pain, health, psychological, and family outcomes. *Pain* 2015; **156**: 2256–2266. doi:10.1097/j.pain.0000000000000293.
149. Montastruc J-L, Sommet A, Montastruc F, *et al.* [Pharmacoepidemiology: definition, methods and applications]. *Bull Acad Natl Med* 2015; **199**: 263–273; discussion 273.
150. Benevent J, Araujo M, Hurault-Delarue C, *et al.* Pharmacoepidemiology in pregnancy. *Therapie* 2019. doi:10.1016/j.therap.2018.11.014.
151. Vial T, Gouraud A, Bernard N. [Terappel: description of a computerised database and examples of studies]. *Therapie* 2014; **69**: 31–38. doi:10.2515/therapie/2014013.
152. LeMonde.fr. Un scandale qui a renforcé la pharmacovigilance. [https://www.lemonde.fr/planete/article/2010/04/09/un-scandale-qui-a-renforce-la-pharmacovigilance\\_1331285\\_3244.html](https://www.lemonde.fr/planete/article/2010/04/09/un-scandale-qui-a-renforce-la-pharmacovigilance_1331285_3244.html). Published April 9, 2010. Accessed April 24, 2019.
153. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. *Lancet Lond Engl* 2004; **363**: 1802–1811. doi:10.1016/S0140-6736(04)16308-3.
154. Dolk H, Jentink J, Loane M, Morris J, de Jong-van den Berg LTW, EUROCAT Antiepileptic Drug Working Group. Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? *Neurology* 2008; **71**: 714–722. doi:10.1212/01.wnl.0000316194.98475.d8.
155. Dolk H, Wang H, Loane M, *et al.* Lamotrigine use in pregnancy and risk of orofacial cleft and other congenital anomalies. *Neurology* 2016; **86**: 1716–1725. doi:10.1212/WNL.0000000000002540.
156. Charlton RA, McGrogan A, Snowball J, *et al.* Sensitivity of the UK Clinical Practice Research Datalink to Detect Neurodevelopmental Effects of Medicine Exposure in Utero: Comparative Analysis of an Antiepileptic Drug-Exposed Cohort. *Drug Saf* 2017; **40**: 387–397. doi:10.1007/s40264-017-0506-5.
157. Andrade SE, Bérard A, Nordeng HME, Wood ME, van Gelder MMHJ, Toh S. Administrative claims data versus augmented pregnancy data for the study of pharmaceutical treatments in pregnancy. *Curr Epidemiol Rep* 2017; **4**: 106–116. doi:10.1007/s40471-017-0104-1.

158. Charlton RA, Neville AJ, Jordan S, *et al.* Healthcare databases in Europe for studying medicine use and safety during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; **23**: 586–594. doi:10.1002/pds.3613.
159. Grzeskowiak LE, Gilbert AL, Morrison JL. Methodological challenges in using routinely collected health data to investigate long-term effects of medication use during pregnancy. *Ther Adv Drug Saf* 2013; **4**: 27–37. doi:10.1177/2042098612470389.
160. Andrade SE, Toh S, Houstoun M, *et al.* Surveillance of Medication Use During Pregnancy in the Mini-Sentinel Program. *Matern Child Health J* 2016; **20**: 895–903. doi:10.1007/s10995-015-1878-8.
161. Grzeskowiak LE, Gilbert AL, Morrison JL. Exposed or not exposed? Exploring exposure classification in studies using administrative data to investigate outcomes following medication use during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; **68**: 459–467. doi:10.1007/s00228-011-1154-9.
162. Margulis AV, Palmsten K, Andrade SE, *et al.* Beginning and duration of pregnancy in automated health care databases: review of estimation methods and validation results. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; **24**: 335–342. doi:10.1002/pds.3743.
163. Andrade SE, Davis RL, Cheetham TC, *et al.* Medication Exposure in Pregnancy Risk Evaluation Program. *Matern Child Health J* 2012; **16**: 1349–1354. doi:10.1007/s10995-011-0902-x.
164. Pedersen LH, Petersen OB, Nørgaard M, *et al.* Linkage between the Danish National Health Service Prescription Database, the Danish Fetal Medicine Database, and other Danish registries as a tool for the study of drug safety in pregnancy. *Clin Epidemiol* 2016; **8**: 91–95. doi:10.2147/CLEP.S98139.
165. Nörby U, Forsberg L, Wide K, Sjörs G, Winbladh B, Källén K. Neonatal morbidity after maternal use of antidepressant drugs during pregnancy. *Pediatrics* 2016; **138**. doi:10.1542/peds.2016-0181.
166. Ekelund CK, Kopp TI, Tabor A, Petersen OB. The Danish Fetal Medicine database. *Clin Epidemiol* 2016; **8**: 479–483. doi:10.2147/CLEP.S99477.
167. Bérard A, Sheehy O. The Quebec Pregnancy Cohort--prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *PloS One* 2014; **9**: e93870. doi:10.1371/journal.pone.0093870.
168. Benevent J, Hurault-Delarue C, Araujo M, Montastruc J-L, Lacroix I, Damase-Michel C. POMME: The New Cohort to Evaluate Long-Term Effects After Prenatal Medicine Exposure. *Drug Saf* 2019; **42**: 45–54. doi:10.1007/s40264-018-0712-9.
169. EUROMediCAT: Safety of Medication Use in Pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; **24 Suppl 2**: 1–2. doi:10.1002/pds.3865.
170. 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; **70**: 1367–1374. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4290.

171. Nordeng H, Ystrom E, Eberhard-Gran M. Medication safety in pregnancy – Results from the MoBa study. *Nor Epidemiol* 2014; **24**. doi:10.5324/nje.v24i1-2.1818.
172. Bliddal M, Broe A, Pottegård A, Olsen J, Langhoff-Roos J. The Danish Medical Birth Register. *Eur J Epidemiol* 2018; **33**: 27–36. doi:10.1007/s10654-018-0356-1.
173. Olsen J, Melbye M, Olsen SF, *et al.* The Danish National Birth Cohort - its background, structure and aim. *Scand J Public Health* 2001; **29**: 300–307.
174. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, *et al.* Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d’information interrégimes de l’Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017; **65 Suppl 4**: S149–S167. doi:10.1016/j.respe.2017.05.004.
175. ameli.fr. Le Sniiram est le système national d’information interrégimes de l’Assurance Maladie. Available at: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sniiram/finalites-du-sniiram.php>. Accessed April 1, 2019.
176. ameli.fr. Point de repère N° 25 - L’Échantillon généraliste de bénéficiaires : représentativité, portée et limites. [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/point\\_de\\_repere\\_n\\_25.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/point_de_repere_n_25.pdf). Published 2009.
177. Bezin J, Duong M, Lassalle R, *et al.* The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; **26**: 954–962. doi:10.1002/pds.4233.
178. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2010; **58**: 286–290. doi:10.1016/j.respe.2010.04.005.
179. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne* 2015; **36**: 411–417. doi:10.1016/j.revmed.2014.11.009.
180. Fonds CMU-C. Présentation de la CMU-C. Available at: <https://www.cmu.fr/cmu-complementaire.php>. Accessed July 12, 2018.
181. Ministère des solidarités et de la santé. Guide méthodologique de production des informations relatives à l’activité médicale et à sa facturation en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie. 2018. Available at: [https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bos/2018/sts\\_20180006\\_0001\\_p000.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bos/2018/sts_20180006_0001_p000.pdf).
182. Agence technique de l’information sur l’hospitalisation (ATIH). Fiche technique : FICHCOMP MED et DMIP. 2015. Available at: [https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/216/fichcomp\\_2015.pdf](https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/216/fichcomp_2015.pdf).
183. Agence technique de l’information sur l’hospitalisation (ATIH). Guide méthodologique de production du recueil d’informations médicalisé en psychiatrie. 2018. Available at: [https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3519/guide\\_methodo\\_psy\\_2019\\_version\\_provisoire\\_vdef.pdf](https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3519/guide_methodo_psy_2019_version_provisoire_vdef.pdf).

184. Ministère des solidarités et de la santé. Manuel des groupes homogènes de malades - Version 2018 de la classification. 2018. Available at: <https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3339/volume1.pdf>.
185. Aide à l'utilisation des informations de chaînage | Publication ATIH. Available at: <https://www.atih.sante.fr/aide-lutilisation-des-informations-de-chainage>. Accessed April 1, 2019.
186. Olié V, Moutengou E, Barry Y, Deneux-Tharaux C, Pessione F, Plu-Bureau G. Maladie veineuse thromboembolique pendant la grossesse et le post-partum, France, 2009-2014. *Bull Epidemiol Hebd.* 2016;(7-8):139-47.
187. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, *et al.* Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia* 2017; **60**: 636–644. doi:10.1007/s00125-017-4206-6.
188. Le Meur N, Gao F, Bayat S. Mining care trajectories using health administrative information systems: the use of state sequence analysis to assess disparities in prenatal care consumption. *BMC Health Serv Res* 2015; **15**: 200. doi:10.1186/s12913-015-0857-5.
189. Chantry AA, Deneux-Tharaux C, Bonnet M-P, Bouvier-Colle M-H. Pregnancy-related ICU admissions in France: trends in rate and severity, 2006-2009. *Crit Care Med* 2015; **43**: 78–86. doi:10.1097/CCM.0000000000000601.
190. Fernandez H, Legendre G, Blein C, Lamarsalle L, Panel P. Tubal sterilization: pregnancy rates after hysteroscopic versus laparoscopic sterilization in France, 2006-2010. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; **180**: 133–137. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.04.043.
191. Iacobelli S, Combier E, Roussot A, Cottenet J, Gouyon J-B, Quantin C. Gestational age and 1-year hospital admission or mortality: a nation-wide population-based study. *BMC Pediatr* 2017; **17**: 28. doi:10.1186/s12887-017-0787-y.
192. Goueslard K, Cottenet J, Mariet A-S, *et al.* Early cardiovascular events in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2016; **15**: 15. doi:10.1186/s12933-016-0338-0.
193. Raguideau F, Mezzarobba M, Zureik M, Weill A, Ricordeau P, Alla F. Compliance with pregnancy prevention plan recommendations in 8672 French women of childbearing potential exposed to acitretin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; **24**: 526–533. doi:10.1002/pds.3763.
194. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, *et al.* Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ* 2016; **353**: i2002.
195. Demailly R, Escolano S, Quantin C, Tubert-Bitter P, Ahmed I. Prescription drug use during pregnancy in France: a study from the national health insurance permanent sample. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; **26**: 1126–1134. doi:10.1002/pds.4265.

196. Jackson E, Glasier A. Return of ovulation and menses in postpartum nonlactating women: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2011; **117**: 657–662. doi:10.1097/AOG.0b013e31820ce18c.
197. Hornbrook MC, Whitlock EP, Berg CJ, *et al.* Development of an algorithm to identify pregnancy episodes in an integrated health care delivery system. *Health Serv Res* 2007; **42**: 908–927. doi:10.1111/j.1475-6773.2006.00635.x.
198. Hardy JR, Holford TR, Hall GC, Bracken MB. Strategies for identifying pregnancies in the automated medical records of the General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; **13**: 749–759. doi:10.1002/pds.935.
199. Devine S, West S, Andrews E, *et al.* The identification of pregnancies within the general practice research database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; **19**: 45–50. doi:10.1002/pds.1862.
200. Ailes EC, Simeone RM, Dawson AL, Petersen EE, Gilboa SM. Using insurance claims data to identify and estimate critical periods in pregnancy: An application to antidepressants. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol* 2016; **106**: 927–934. doi:10.1002/bdra.23573.
201. Naleway AL, Gold R, Kurosky S, *et al.* Identifying pregnancy episodes, outcomes, and mother-infant pairs in the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2013; **31**: 2898–2903. doi:10.1016/j.vaccine.2013.03.069.
202. Kuklina EV, Whiteman MK, Hillis SD, *et al.* An enhanced method for identifying obstetric deliveries: implications for estimating maternal morbidity. *Matern Child Health J* 2008; **12**: 469–477. doi:10.1007/s10995-007-0256-6.
203. Palmsten K, Huybrechts KF, Mogun H, *et al.* Harnessing the Medicaid Analytic eXtract (MAX) to Evaluate Medications in Pregnancy: Design Considerations. *PloS One* 2013; **8**: e67405. doi:10.1371/journal.pone.0067405.
204. Mikolajczyk RT, Kraut AA, Garbe E. Evaluation of pregnancy outcome records in the German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; **22**: 873–880. doi:10.1002/pds.3467.
205. Wentzell N, Schink T, Haug U, Ulrich S, Niemeyer M, Mikolajczyk R. Optimizing an algorithm for the identification and classification of pregnancy outcomes in German claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018. doi:10.1002/pds.4588.
206. Matcho A, Ryan P, Fife D, Gifkins D, Knoll C, Friedman A. Inferring pregnancy episodes and outcomes within a network of observational databases. *PloS One* 2018; **13**: e0192033. doi:10.1371/journal.pone.0192033.
207. Observational Health Data Sciences and Informatics. OMOP Common Data Model. 2016. Available at: <https://www.ohdsi.org/data-standardization/the-common-data-model/>. Accessed April 1, 2019.
208. Quantin C, Cottenet J, Vuagnat A, *et al.* [Quality of perinatal statistics from hospital discharge data: comparison with civil registration and the 2010 National Perinatal

- Survey]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2014; **43**: 680–690. doi:10.1016/j.jgyn.2013.09.004.
209. Blondel B, Drewniak N, Pilkington H, Zeitlin J. Out-of-hospital births and the supply of maternity units in France. *Health Place* 2011; **17**: 1170–1173. doi:10.1016/j.healthplace.2011.06.002.
210. Legifrance. Décret n°2002-799 du 3 mai 2002 relatif à la prise en charge anonyme et gratuite des interruptions volontaires de grossesse pratiquées sur des mineures sans consentement parental | Legifrance. Available at: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000226535>. Accessed November 23, 2017.
211. Charlton R, Garne E, Wang H, *et al.* Antiepileptic drug prescribing before, during and after pregnancy: a study in seven European regions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; **24**: 1144–1154. doi:10.1002/pds.3847.
212. Man S-L, Petersen I, Thompson M, Nazareth I. Antiepileptic drugs during pregnancy in primary care: a UK population based study. *PloS One* 2012; **7**: e52339. doi:10.1371/journal.pone.0052339.
213. Leong C, Raymond C, Château D, *et al.* Psychotropic Drug Use before, during, and after Pregnancy: A Population-Based Study in a Canadian Cohort (2001-2013). *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr* 2017; **62**: 543–550. doi:10.1177/0706743717711168.
214. Richards N, Reith D, Stitely M, Smith A. Antiepileptic drug exposure in pregnancy and pregnancy outcome from national drug usage data. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; **18**: 84. doi:10.1186/s12884-018-1728-y.
215. Bobo WV, Davis RL, Toh S, *et al.* Trends in the use of antiepileptic drugs among pregnant women in the US, 2001-2007: a medication exposure in pregnancy risk evaluation program study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; **26**: 578–588. doi:10.1111/ppe.12004.
216. Wen X, Meador KJ, Hartzema A. Antiepileptic drug use by pregnant women enrolled in Florida Medicaid. *Neurology* 2015; **84**: 944–950. doi:10.1212/WNL.0000000000001304.
217. Eurap Study Group. Utilization of antiepileptic drugs during pregnancy: comparative patterns in 38 countries based on data from the EURAP registry. *Epilepsia* 2009; **50**: 2305–2309. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02093.x.
218. Vajda FJE, Hollingworth S, Graham J, *et al.* Changing patterns of antiepileptic drug use in pregnant Australian women. *Acta Neurol Scand* 2010; **121**: 89–93. doi:10.1111/j.1600-0404.2009.01260.x.
219. Kinney MO, Morrow J, Patterson CC, *et al.* Changing antiepilepsy drug-prescribing trends in women with epilepsy in the UK and Ireland and the impact on major congenital malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; **89**: 1320–1323. doi:10.1136/jnnp-2017-317368.

220. 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; **21**: 1478–1482. doi:10.1016/j.jocn.2013.11.049.
221. Damase-Michel C, Pichereau J, Pathak A, Lacroix I, Montastruc JL. Perception of teratogenic and foetotoxic risk by health professionals: a survey in Midi-Pyrenees area. *Pharm Pract* 2008; **6**: 15–19.
222. Savica R, Beghi E, Mazzaglia G, *et al.* Prescribing patterns of antiepileptic drugs in Italy: a nationwide population-based study in the years 2000-2005. *Eur J Neurol* 2007; **14**: 1317–1321. doi:10.1111/j.1468-1331.2007.01970.x.
223. Tsiropoulos I, Gichangi A, Andersen M, Bjerrum L, Gaist D, Hallas J. Trends in utilization of antiepileptic drugs in Denmark. *Acta Neurol Scand* 2006; **113**: 405–411. doi:10.1111/j.1600-0404.2006.00639.x.
224. Cnam, ANSM. Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM. 2016. Available at: [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Rapport\\_ANSM-Cnamts\\_etude\\_utilisation\\_VPA\\_aout\\_2016.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Rapport_ANSM-Cnamts_etude_utilisation_VPA_aout_2016.pdf).
225. Putignano D, Clavenna A, Campi R, *et al.* Perinatal outcome and healthcare resource utilization in the first year of life after antiepileptic exposure during pregnancy. *Epilepsy Behav EB* 2019; **92**: 14–17. doi:10.1016/j.yebeh.2018.09.033.
226. Bénard-Larivière A, Pambrun E, Sutter-Dallay A-L, *et al.* Patterns of antidepressant use during pregnancy: a nationwide population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2018; **84**: 1764–1775. doi:10.1111/bcp.13608.
227. Cnam, ANSM. Acide valproïque et grossesse. Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du Sniiram. 2016. Available at: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/etudes-pharmaco-epidemiologiques/acide-valproique-et-grossesse/etude-1-aout-2016.php>. Accessed April 15, 2019.
228. Cnam, ANSM. Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du Sniiram. 2016. Available at: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/e51b5d476fa094bf5ea59f388321f6ba.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e51b5d476fa094bf5ea59f388321f6ba.pdf).
229. Luu M, Benzenine E, Doret M, *et al.* Continuous Anti-TNF $\alpha$  use throughout pregnancy: possible complications for the mother but not for the fetus. A retrospective cohort on the french national health insurance database (EVASION). *Am J Gastroenterol* 2018; **113**: 1669–1677. doi:10.1038/s41395-018-0176-7.
230. Gabbay-Benziv R, Reece EA, Wang F, Yang P. Birth defects in pregestational diabetes: Defect range, glycemic threshold and pathogenesis. *World J Diabetes* 2015; **6**: 481–488. doi:10.4239/wjd.v6.i3.481.

231. VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value. *Ann Intern Med* 2017; **167**: 268–274. doi:10.7326/M16-2607.
232. Ioannidis JPA, Tan YJ, Blum MR. Limitations and misinterpretations of e-values for sensitivity analyses of observational studies. *Ann Intern Med* 2019. doi:10.7326/M18-2159.
233. Pierron A, Revert M, Goueslard K, *et al.* [Evaluation of the metrological quality of the medico-administrative data for perinatal indicators: A pilot study in 3 university hospitals]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2015; **63**: 237–246. doi:10.1016/j.respe.2015.05.001.
234. Quantin C, Benzenine E, Ferdynus C, *et al.* Advantages and limitations of using national administrative data on obstetric blood transfusions to estimate the frequency of obstetric hemorrhages. *J Public Health Oxf Engl* 2013; **35**: 147–156. doi:10.1093/pubmed/fds057.
235. Cnam, ANSM. Communiqué de presse. Malformations congénitales chez les enfants exposés in utero au valproate et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires. 2017. Available at: [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/CP\\_etude\\_CNAM\\_ANSM\\_MC\\_M\\_20\\_avril\\_2017.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CP_etude_CNAM_ANSM_MC_M_20_avril_2017.pdf).
236. Cnam, ANSM. Exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures en France. 2017. Available at: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/etudes-pharmaco-epidemiologiques/acide-valproique-et-grossesse/etude-2-juillet-2017.php>. Accessed April 15, 2019.
237. Cnam, ANSM. Exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures en France. 2017. Available at: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/fb3faa8c4a5c5c5dedfc1423213c219d.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fb3faa8c4a5c5c5dedfc1423213c219d.pdf).
238. Dépakine : entre 2 000 et 4 000 enfants victimes. *Libération.fr* 2017. Available at: [https://www.liberation.fr/france/2017/04/20/depakine-entre-2-000-et-4-000-enfants-victimes\\_1564053](https://www.liberation.fr/france/2017/04/20/depakine-entre-2-000-et-4-000-enfants-victimes_1564053). Accessed April 18, 2019.
239. Dépakine : 2.000 à 4.000 malformations. *Echos* 2017. Available at: <https://www.lesechos.fr/2017/04/depakine-2000-a-4000-malformations-165888>. Accessed April 18, 2019.
240. Dépakine: entre 2000 et 4000 enfants nés malformés. *Le Figaro* 2017. Available at: <http://sante.lefigaro.fr/article/depakine-entre-2-000-et-4-000-enfants-nes-mal-formes/>. Accessed April 18, 2019.
241. International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy (EURAP). Available at: <http://eurapinternational.org/>. Accessed April 16, 2019.
242. UK Epilepsy & Pregnancy register. Available at: <http://www.epilepsyandpregnancy.co.uk/>. Accessed April 16, 2019.

243. North American AED Pregnancy Registry. Available at: <http://www.aedpregnancyregistry.org/>. Accessed April 16, 2019.
244. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med* 2015; **34**: 3661–3679. doi:10.1002/sim.6607.
245. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivar Behav Res* 2011; **46**: 399–424. doi:10.1080/00273171.2011.568786.
246. Grazuleviciene R, Andrusaityte S, Petraviciene I, Balseviciene B. Impact of psychosocial environment on young children’s emotional and behavioral difficulties. *Int J Environ Res Public Health* 2017; **14**. doi:10.3390/ijerph14101278.
247. Husebye ESN, Gilhus NE, Riedel B, Spigset O, Daltveit AK, Bjørk MH. Verbal abilities in children of mothers with epilepsy: Association to maternal folate status. *Neurology* 2018; **91**: e811–e821. doi:10.1212/WNL.0000000000006073.
248. Bjørk M, Riedel B, Spigset O, *et al.* Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero. *JAMA Neurol* 2017. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3897.
249. Cnam, ANSM. Acide valproïque et grossesse. Risque de troubles neuro-développementaux précoces (avant l’âge de 6 ans) associé à l’exposition in utero à l’acide valproïque et aux autres traitements de l’épilepsie en France. 2018. Available at: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/etudes-pharmaco-epidemiologiques/acide-valproique-et-grossesse/etude-3-juin-2018.php>. Accessed April 15, 2019.
250. Cnam, ANSM. Risque de troubles neuro-développementaux précoces (avant l’âge de 6 ans) associé à l’exposition in utero à l’acide valproïque et aux autres traitements de l’épilepsie en France. 2018. Available at: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5763eecfdee86fd4df5062e8838dcece.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5763eecfdee86fd4df5062e8838dcece.pdf).
251. Dépakine : 30 000 enfants atteints de troubles mentaux et du comportement ? *Le Point* 2018. Available at: [https://www.lepoint.fr/sante/depakine-30-000-enfants-atteints-de-troubles-mentaux-et-du-comportement-22-06-2018-2229764\\_40.php](https://www.lepoint.fr/sante/depakine-30-000-enfants-atteints-de-troubles-mentaux-et-du-comportement-22-06-2018-2229764_40.php). Accessed April 18, 2019.
252. LeMonde.fr. Une étude confirme l’ampleur des dégâts causés par la Dépakine. [https://www.lemonde.fr/sante/article/2018/06/22/une-etude-confirme-l-ampleur-des-degats-causes-par-la-depakine\\_5319657\\_1651302.html](https://www.lemonde.fr/sante/article/2018/06/22/une-etude-confirme-l-ampleur-des-degats-causes-par-la-depakine_5319657_1651302.html). Published June 22, 2018. Accessed April 18, 2019.
253. LeMonde.fr. L’ANSM interdit le valproate à toutes les femmes en âge de procréer. 2018. Available at: [https://www.lemonde.fr/sante/article/2018/06/12/l-ansm-interdit-le-valproate-a-toutes-les-femmes-en-age-de-procreer\\_5313818\\_1651302.html](https://www.lemonde.fr/sante/article/2018/06/12/l-ansm-interdit-le-valproate-a-toutes-les-femmes-en-age-de-procreer_5313818_1651302.html). Accessed April 23, 2019.

254. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Le valproate est interdit pendant la grossesse et ne doit plus être prescrit aux filles, adolescentes et femmes en âge de procréer (sauf circonstances exceptionnelles) - Communiqué. 2018. Available at: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiquees-Communiquees-Points-presse/Le-valproate-est-interdit-pendant-la-grossesse-et-ne-doit-plus-etre-prescrit-aux-filles-adolescentes-et-femmes-en-age-de-procreer-sauf-circonstances-exceptionnelles-Communique>. Accessed April 23, 2019.
255. European Medicines Agency (EMA). Valproate and related substances : new measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed. 2018. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate-related-substances-0>. Accessed April 23, 2019.
256. APMnews - L'ANSM et la Cnamts envisagent de contacter les médecins qui ont prescrit du valproate aux femmes enceintes en 2015. 2016. Available at: <https://www.apmnews.com/depeche/56979/294346/l-ansm-et-la-cnamts-envisagent-de-contacter-les-medecins-qui-ont-prescrit-du-valproate-aux-femmes-enceintes-en-2015>. Accessed April 23, 2019.
257. APMnews - La contre-indication du valproate pour les femmes bipolaires en âge de procréer entre en vigueur. 2017. Available at: <https://www.apmnews.com/story.php?uid=56979&objet=306246>. Accessed April 23, 2019.
258. Weill A, Païta M, Tuppin P, *et al.* Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; **19**: 1256–1262. doi:10.1002/pds.2044.
259. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012; **55**: 1953–1962. doi:10.1007/s00125-012-2538-9.
260. Basson M, Mezzarobba M, Weill A, *et al.* Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide observational cohort study. *Gut* 2016; **65**: 1664–1669. doi:10.1136/gutjnl-2015-309690.
261. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Soriatane (acitrétine) : Informations importantes sur son bon usage et sa sécurité d'emploi - Lettre aux professionnels de santé. 2014. Available at: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Soriatane-acitretine-Informations-importantes-sur-son-bon-usage-et-sa-securite-d-emploi-Lettre-aux-professionnels-de-sante>. Accessed April 23, 2019.
262. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; **20**: 895–902. doi:10.1002/pds.2184.
263. Guérin A, Rieutord A, Cuche L, Lupattelli A, Nordeng H. [Drugs and pregnancy: A survey of 374 women in France]. *Therapie* 2016; **71**: 613–623. doi:10.1016/j.therap.2016.04.005.

264. Damase-Michel C, Lacroix I, Hurault-Delarue C, Beau A-B, Montastruc J-L, les partenaires d'EFEMERIS. [Drug in pregnancy: studies in the French database EFEMERIS]. *Therapie* 2014; **69**: 91–100. doi:10.2515/therapie/2014005.
265. Demailly R, Escolano S, Quantin C, Tubert-Bitter P, Ahmed I. Prescription drug use during pregnancy in France: a study from the national health insurance permanent sample. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*: n/a-n/a. doi:10.1002/pds.4265.
266. ameli.fr. Ouverture du système national des données de santé. Available at: <https://www.ameli.fr/assure/actualites/ouverture-du-systeme-national-des-donnees-de-sante>. Accessed April 19, 2019.
267. APMnews - Les députés votent la création du Health Data Hub. Available at: <https://www.apmnews.com/depeche/56979/333570/les-deputes-votent-la-creation-du-health-data-hub>. Accessed April 19, 2019.
268. Chantry AA, Deneux-Tharoux C, Cans C, *et al.* Hospital discharge data can be used for monitoring procedures and intensive care related to severe maternal morbidity. *J Clin Epidemiol* 2011; **64**: 1014–1022. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.11.015.
269. Aboa-Eboulé C, Mengue D, Benzenine E, *et al.* How accurate is the reporting of stroke in hospital discharge data? A pilot validation study using a population-based stroke registry as control. *J Neurol* 2013; **260**: 605–613. doi:10.1007/s00415-012-6686-0.
270. Scailteux L-M, Droitcourt C, Balusson F, *et al.* French administrative health care database (SNDS): The value of its enrichment. *Therapie* 2019; **74**: 215–223. doi:10.1016/j.therap.2018.09.072.
271. Présentation de la cohorte Elfe. CNIS - Commission services publics et services au publics. 2015. Available at: [https://www.cnis.fr/wp-content/uploads/2017/09/DC\\_2016\\_2e\\_reunion\\_Com\\_serpu\\_info\\_Elfe-1.pdf](https://www.cnis.fr/wp-content/uploads/2017/09/DC_2016_2e_reunion_Com_serpu_info_Elfe-1.pdf).
272. Epipage 2 - Etude épidémiologique sur les petits âges gestationnels. Available at: <https://epipage2.inserm.fr/index.php/fr>. Accessed April 23, 2019.
273. Graner S, Svensson T, Beau A-B, *et al.* Neuraminidase inhibitors during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes and congenital malformations: population based European register study. *BMJ* 2017; **356**: j629. doi:10.1136/bmj.j629.
274. Delaney JA “Chris”, Suissa S. The case-crossover study design in pharmacoepidemiology. *Stat Methods Med Res* 2009; **18**: 53–65. doi:10.1177/0962280208092346.
275. Hernández-Díaz S, Hernán MA, Meyer K, Werler MM, Mitchell AA. Case-crossover and case-time-control designs in birth defects epidemiology. *Am J Epidemiol* 2003; **158**: 385–391.
276. Greenland S. Confounding and exposure trends in case-crossover and case-time-control designs. *Epidemiol Camb Mass* 1996; **7**: 231–239.

277. Sun Y, Wu CS, Olsen J. Trimethoprim use before pregnancy and risk of congenital malformation: reanalyzed using a case-crossover design and a case-time-control design. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; **23**: 1076–1083. doi:10.1002/pds.3691.
278. Kjaer D, Horvath-Puhó E, Christensen J, *et al.* Use of phenytoin, phenobarbital, or diazepam during pregnancy and risk of congenital abnormalities: a case-time-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; **16**: 181–188. doi:10.1002/pds.1288.
279. *Arrêté du 3 septembre 2015 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.* Available at: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031138011&dateTexte=&categorieLien=id>. Accessed April 23, 2019.
280. *Arrêté du 8 juin 2018 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.* Available at: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2018/6/8/SSAS1814257A/jo/texte/fr>. Accessed April 23, 2019.



# ANNEXE

## Articles et communications issus des travaux de thèse

### Articles acceptés

1. **Blotière P-O**, Weill A, Dalichampt M, et al. Development of an algorithm to identify pregnancy episodes and related outcomes in health care claims databases: An application to antiepileptic drug use in 4.9 million pregnant women in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018. doi:10.1002/pds.4556.
2. **Blotière P-O**, Raguideau F, Weill A, et al. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to ten antiepileptic drugs. *Neurology* 2019.

### Article soumis

3. **Blotière P-O**, Miranda S, Weill A, et al. Risk of early neurodevelopmental outcomes associated with prenatal exposure to the antiepileptic drugs most commonly used during pregnancy. *Jama Neurol* 2019.

### Communication orale

**Blotière P-O**, Raguideau F, Weill A, Zureik M, Coste J, Dray-Spira R. Risks of specific major congenital malformations associated with prenatal exposure to antiepileptic drugs: a nationwide cohort study based on the French healthcare databases. European Drug Utilisation Research Group (EuroDURG) Conference 2017, Glasgow (UK), November 15-17, 2017.

### Communications affichées avec courte présentation orale (spotlight session)

**Blotière P-O**, Raguideau F, Ehrhardt C, Coste J, Zureik M, Weill A, Dray-Spira R. Anticonvulsants and Mood Stabilizers Prescribing During Pregnancy in France Between 2007 and 2014: A Study Based on the French Healthcare Databases (837). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26(Suppl. 2): 3–636. 33<sup>rd</sup> International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management (ICPE), Montréal, Canada, August 26-30, 2017.

**Blotière P-O**, Miranda S, Weill A, Zureik M, Coste J, Dray-Spira R. Risk of early neurodevelopmental disorders associated with prenatal exposure to valproate: A nationwide cohort study based on the French health care databases (830). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018; 27(Suppl. 2): 3–636. 34<sup>th</sup> International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management (ICPE), Prague, Czech Republic, August 22-26, 2018.

### Communication affichée

**Blotière P-O**, Raguideau F, Weill A, Zureik M, Coste J, Dray-Spira R. Ability of a Cohort Study Based on the French Healthcare Databases to Detect Risks of Major Congenital Malformations Associated with Prenatal Exposure to Valproic Acid (667). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26(Suppl. 2): 3–636. 33<sup>rd</sup> International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management (ICPE), Montréal, Canada, August 26-30, 2017.

### **Articles hors thématique de thèse**

1. Laanani M, Coste J, **Blotière P-O**, Carbonnel F, Weill A. Patient, Procedure, and Endoscopist Risk Factors for Perforation, Bleeding, and Splenic Injury After Colonoscopies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 719-727.e13. doi:10.1016/j.cgh.2018.08.005.
2. Tubiana S, **Blotière P-O**, Hoen B, et al. Dental procedures, antibiotic prophylaxis, and endocarditis among people with prosthetic heart valves: nationwide population based cohort and a case crossover study. *BMJ* 2017; 358: j3776. doi:10.1136/bmj.j3776.



## **Utilisation des bases de données de l'Assurance Maladie pour l'étude de l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse et des risques associés à l'exposition *in utero* chez l'enfant**

Dans le cadre du programme commun d'études pharmaco-épidémiologiques de la caisse nationale de l'assurance maladie et de l'agence nationale de sécurité du médicament, visant à évaluer l'impact sanitaire en France de l'exposition *in utero* à l'acide valproïque à partir des bases de données médico-administratives (BDMA) françaises, l'objectif de cette thèse était d'étudier l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse et les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux associés chez l'enfant. Le premier volet de cette thèse a consisté à formaliser et publier un algorithme d'identification des grossesses spécifiquement adapté aux BDMA françaises. L'application de cet algorithme à la description de l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse a permis d'estimer à 6,7‰ la prévalence de l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse et de montrer une baisse de l'utilisation des antiépileptiques de première génération, en particulier de l'acide valproïque, au bénéfice des antiépileptiques de deuxième génération entre 2007 et 2014. Dans le deuxième volet de cette thèse, l'exposition *in utero* à l'acide valproïque a été retrouvée associée à une augmentation du risque d'un grand nombre des malformations congénitales majeures (MCM) étudiées, avec une relation dose-effet pour les MCM les plus fréquentes, et l'exposition *in utero* au topiramate à une augmentation du risque de fentes oro-faciales. Des signaux relatifs à la prégabaline, au clonazépam et au phénobarbital ont aussi été identifiés. Dans le troisième volet de cette thèse, l'exposition *in utero* à l'acide valproïque a été retrouvée associée à une augmentation du risque de chacun des événements neuro-développementaux précoces étudiés *versus* lamotrigine, avec une relation dose-effet, à l'inverse des autres antiépileptiques. La réalisation d'études pharmaco-épidémiologiques à partir des BDMA françaises a permis aux autorités sanitaires de fournir rapidement des données sur l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse en France. La réalisation de ces études a aussi permis de participer à l'enrichissement de la littérature observationnelle internationale sur les conséquences de l'exposition *in utero* aux antiépileptiques pour l'enfant à naître.

**Mots-clés :** antiépileptiques ; acide valproïque ; grossesse ; malformations congénitales ; troubles neuro-développementaux ; bases de données médico-administratives ; France

### **Antiepileptic drug prescribing during pregnancy and risks of major congenital malformations and neurodevelopmental outcomes in infants exposed *in utero*: a study based on comprehensive French health insurance data**

The works of this thesis have been carried out within a programme of pharmacoepidemiological studies initiated by the National Agency of Medicine and Health Product Safety (ANSM) and the National Health Insurance fund (Cnam) in order to evaluate the public health situation in relation to prenatal exposure to valproic acid in France on the basis of the French health care databases. The objective of this thesis was to study antiepileptic drug (AED) use during pregnancy and the risks of congenital malformations and neurodevelopmental disorders associated with prenatal exposure to these drugs. In a first study, we developed an algorithm to identify pregnancy episodes and related outcomes using the French health care claims databases and applied it to study AED use during pregnancy between 2007 and 2014. Over the study period, 6.7 per 1000 pregnancies were exposed to an AED. The use of newer AEDs increased concomitantly with the decreased use of valproic acid and the other older AEDs. In a second study, prenatal exposure to valproic acid was found to be associated with a wide range of malformations among those investigated, with a dose-response relationship for half of them, and prenatal exposure to topiramate with an increased risk of cleft lip with or without cleft palate. Signals concerning pregabalin, clonazepam and phenobarbital have also been identified. In a third study, prenatal exposure to valproic acid was found to be associated with increased risks of all early neurodevelopmental outcomes investigated compared with lamotrigine, with a dose-response relationship. Prenatal exposure to the other AEDs was not associated with an increased risk of any of these neurodevelopmental outcomes *versus* lamotrigine. Conducting pharmacoepidemiological studies based on the French health care databases enabled the health authorities to rapidly provide data on the use of AED during pregnancy in France. It also brought additional evidence to the international observational literature on the consequences of prenatal exposure to AEDs for the unborn child.

**Key words:** antiepileptic drugs; valproic acid; pregnancy; congenital malformations; neurodevelopmental disorders; health care databases; France