

Épilepsie et utilisation des anticonvulsivants pendant la grossesse

par Anne-Marie Laberge

L'épilepsie est une maladie qui touche environ 1 % de la population générale et de 0,5 % à 1 % de toutes les femmes enceintes. Il faut toujours tenir compte des effets des anticonvulsivants sur la mère et sur le fœtus avant, pendant et après la grossesse.

ANNIE, 27 ans, vous consultez pour obtenir des renseignements sur son traitement médicamenteux actuel. Elle est inquiète, car elle vient tout juste d'apprendre qu'elle est enceinte. Elle souffre d'épilepsie, mais n'a pas fait de crise depuis un an. Elle est présentement sous carbamazépine par voie orale (Tegretol CR®), à raison de 400 mg, deux fois par jour.

Épilepsie et grossesse

Parmi les femmes épileptiques en âge de procréer, moins de 50 % seulement se souviennent qu'on leur ait parlé de la nécessité de planifier une grossesse ou de la tératogénicité des anticonvulsivants¹. En outre, plus de la moitié des grossesses chez les femmes épileptiques ne sont pas planifiées². D'ailleurs, les contraceptifs oraux sont moins efficaces s'ils sont pris avec un anticonvulsivant inducteur des enzymes hépatiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, éthosuximide, topiramate)^{3,4}. Pour pallier cette diminution d'efficacité, on recommande de prescrire aux femmes sous anticonvulsivants des contraceptifs oraux contenant au moins 50 µg d'oestrogènes⁵. Malheureusement, moins de 5 % des neurologues et obstétriciens interrogés sur ce sujet connaissaient cet effet des anticonvulsivants³.

Si une femme épileptique n'a pas eu de convulsions au cours des deux à cinq dernières années, le médecin traitant peut envisager de cesser le traitement en prévision d'une grossesse. Le risque de récurrence des convulsions est maxi-

mal pendant les six premiers mois qui suivent l'arrêt du traitement. Si la femme doit être traitée, il est conseillé d'utiliser la dose minimale efficace d'anticonvulsivant et de s'en tenir, si possible, à une monothérapie⁶. Il faut toujours choisir le traitement en fonction de la patiente et de son type d'épilepsie d'abord. Aucun anticonvulsivant n'est considéré comme exempt de risques⁵ en cas de grossesse. Malgré tout, chez les femmes épileptiques, plus de 90 % des grossesses se dérouleront sans problèmes⁶.

Pendant la grossesse, la fréquence des convulsions augmentera chez 35 % des femmes épileptiques, restera stable chez 55 % d'entre elles et diminuera chez 10 %⁴. Il faut éviter de changer d'anticonvulsivant pendant la grossesse, car le remplacement d'un médicament par un autre pourrait déclencher des convulsions qui risqueraient de provoquer une perte fœtale, par trauma ou par hypoxie utéroplacentaire. De plus, le fœtus est alors exposé à un nouvel anticonvulsivant comportant de nouveaux risques. Par ailleurs, les facteurs de risque de convulsion, comme le stress, le manque de sommeil, l'alcool et les drogues, doivent être évités. Chez la femme enceinte, les nausées, les autres médicaments (antiacide, acide folique) et les changements de volume intravasculaire peuvent modifier les concentrations sériques de l'anticonvulsivant. Les concentrations totales du médicament sont souvent diminuées, tandis que la fraction libre est souvent augmentée, ce qui rend difficile l'interprétation des dosages sériques.

Depuis 1999, l'American Academy of Pediatrics recommande 4 mg par jour d'acide folique pour les femmes

La D^{re} Anne-Marie Laberge, généticienne médicale et FRCPC, a exercé au Service de génétique médicale de l'Hôpital Sainte-Justine, à Montréal. Elle suit actuellement une formation complémentaire en santé publique à la University of Washington, à Seattle.

Adapté de: Laberge AM. Épilepsie et utilisation des anticonvulsivants pendant la grossesse. *Québec Pharmacie*, février 2004, 51 (2) : 99-103. Site Internet : www.quebecpharmacie.org

Suivi anténatal recommandé chez les femmes épileptiques**Avant la grossesse**

- Utiliser un contraceptif oral contenant au moins 50 µg d'œstrogènes.
- Essayer d'arrêter l'usage des anticonvulsivants ou utiliser la dose minimale efficace, idéalement en monothérapie.
- Commencer à prendre des suppléments d'acide folique par voie orale, à raison de 4 mg par jour, au moins trois mois avant la conception.

Premier trimestre

- Continuer à prendre des suppléments d'acide folique par voie orale, à raison de 4 mg par jour, jusqu'à la fin du premier trimestre.
- Se soumettre à une échographie entre les 11^e et 14^e semaines.

Deuxième trimestre

- Se soumettre au dosage sérique des alphafœtoprotéines entre les 14^e et 16^e semaines.
- Se soumettre à une échographie détaillée (de niveau II) entre les 18^e et 20^e semaines.

Troisième trimestre

- Prendre un supplément de vitamine K, à raison de 10 mg par jour, par voie orale (solution orale élaborée à partir de la forme injectable) durant le dernier mois de la grossesse (intervention controversée).

prenant un anticonvulsivant associé à un risque accru d'anomalies du tube neural (carbamazépine, acide valproïque)⁷. Selon une étude cas-témoins⁵, l'exposition anténatale à un antagoniste de l'acide folique pendant le premier trimestre a été près de trois fois plus fréquente chez les bébés présentant une anomalie du tube neural que chez ceux ayant d'autres malformations qui ne peuvent être prévenues par la prise d'acide folique⁸. La consommation simultanée d'acide folique semblerait diminuer le risque d'anomalies du tube neural associées à la prise d'antagonistes de l'acide folique. On ne dispose cependant pas de données montrant que l'acide folique diminue le risque qui découle précisément de la prise de carbamazépine ou d'acide valproïque. Pour cette raison, certains spécialistes pensent que la dose d'acide folique destinée aux femmes sous anticonvulsivants devrait être identique à celle qui est prévue pour le reste de la population, soit 0,4 mg par jour⁵.

À cause des risques associés aux anticonvulsivants, on recommande une surveillance anténatale particulière, dont les étapes sont résumées dans le *tableau*. On recommande une échographie détaillée (de niveau II) entre la 18^e et la 20^e semaine de gestation. Selon l'anticonvulsivant utilisé, des anomalies spécifiques peuvent être recherchées. Une amniocentèse visant le dosage des alphafœtoprotéines

dans le liquide amniotique est rarement nécessaire. Pendant l'accouchement, le traitement anticonvulsivant doit être maintenu, par voie parentérale si nécessaire. De 1 % à 2 % des femmes manifesteront des convulsions durant le travail ou pendant le *post-partum* immédiat⁹.

Effets tératogènes des anticonvulsivants**Effets de tous les anticonvulsivants en général**

De nombreuses études ont été effectuées sur les effets tératogènes des anticonvulsivants. Certaines ont évalué des médicaments ou des effets en particulier. En raison de la diversité des méthodes utilisées et des populations étudiées, les résultats obtenus sont parfois contradictoires ou difficilement comparables.

Selon une méta-analyse, le risque relatif de malformations majeures après exposition à un anticonvulsivant est de 2,3 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,2-4,7)¹⁰. Une étude, menée chez 1411 enfants exposés à des anticonvulsivants pendant le premier trimestre et chez 2000 enfants témoins dont les mères n'étaient pas épileptiques, a montré que le risque relatif de malformations augmente avec le nombre d'anticonvulsivants utilisés, passant de 2,4 (IC 95 % : 1,4-3,9) pour une monothérapie, à 3,3 ; 3,1 et 5,9 pour des traitements à base de 2, 3 et 4 anticonvulsivants ou plus respectivement¹¹. Une autre étude effectuée chez 452 femmes

épileptiques enceintes, suivies dès le premier trimestre, a révélé des malformations chez 9,7 % des nouveau-nés¹².

La prise d'anticonvulsivants augmente le risque de base de malformations congénitales majeures, le faisant passer de 2 %-3 % à 4 %-6 %^{4,13}. On observe également une hausse du risque de malformations mineures, touchant de 6 % à 20 % des enfants exposés. Le risque s'accroît avec le nombre d'anticonvulsivants pris et les doses utilisées, avec l'utilisation d'une polythérapie ainsi qu'avec le moment et la durée de l'exposition. Des données récentes laissent entendre que l'augmentation du risque de malformations chez les enfants de mères épileptiques serait associée à l'exposition aux anticonvulsivants et non pas à la présence de l'épilepsie elle-même, bien que cette observation demeure controversée^{12,14}.

Phénytoïne

Une étude menée par le groupe Motherisk de Toronto chez 21 patientes exposées pendant le premier trimestre a révélé deux cas de retard de développement et quatre cas de dysmorphies mineures correspondant au syndrome d'exposition fœtale à la phénytoïne¹⁵. Ce syndrome comprend un retard de croissance, un retard mental léger, des malformations majeures ou la présence de dysmorphies mineures, comme une hypoplasie des ongles et des phalanges distales. Chez 452 femmes épileptiques enceintes, suivies dès le premier trimestre, la phénytoïne a été associée au risque de malformations le plus faible, sauf lorsqu'elle était administrée en polythérapie¹².

Phénobarbital

Bien que le phénobarbital en monothérapie n'ait pas été associé à une augmentation du risque de malformations chez 172 femmes exposées pendant le premier trimestre, son utilisation en polythérapie chez 276 femmes a été liée à un risque de malformations presque trois fois plus important¹¹. Une étude menée auprès de 299 enfants nés avec des malformations et qui ont été exposés à des anticonvulsivants a révélé que le phénobarbital était associé à une

augmentation du risque d'anomalies cardiaques (rapport de cote [RC] : 2,20 [IC à 95 % : 1,2-4,0]) et de fentes labio-palatines (RC : 3,06 [IC à 95 % : 1,7-5,5])¹⁶.

Acide valproïque

Selon une étude cas-témoins, l'exposition à l'acide valproïque pendant le premier trimestre a été au-delà de cinq fois plus fréquente chez les enfants présentant des malformations que chez ceux du groupe témoin (RC : 5,62 [IC à 95 % : 2,78-11,71]) et au-delà de quatre fois plus fréquente dans les cas d'anomalies des membres (RC : 3,95 [IC à 95 % : 1,24-13,94])¹⁷. Chez 452 femmes épileptiques enceintes, suivies dès le premier trimestre, l'acide valproïque a été associé à un risque de malformation significativement plus élevé que les autres anticonvulsivants¹².

Une étude menée chez 299 enfants nés avec des malformations et ayant été exposés à des anticonvulsivants a révélé des associations entre l'acide valproïque et des anomalies du tube neural (RC : 5,67 [IC à 95 % : 2,9-10,9]), des anomalies cardiaques (RC : 1,63 [IC à 95 % : 1,0-2,7]), l'hypospadias (RC : 2,59 [IC à 95 % : 1,4-4,7]) et des anomalies des membres (RC : 3,45 [IC à 95 % : 1,3-9,1])¹⁶. Dix-sept cas de craniosténose métopique après exposition *in utero* à l'acide valproïque ont été décrits, dont huit étaient associés à des anomalies des membres¹⁸. Le quotient intellectuel de ces enfants était plus bas, quoique ceux ayant subi une intervention chirurgicale correctrice avant l'âge de six mois aient obtenu de meilleurs résultats.

Dans le cas de l'acide valproïque, le risque relatif de malformations a été évalué à 4,9 (IC à 95 % : 1,6-15,0) et le risque absolu d'anomalies du tube neural à 3,8 %¹⁰. L'acide valproïque a été associé à un risque relatif de malformations de 4,1 chez 158 femmes sous monothérapie pendant le premier trimestre, et de 3,7 chez 136 femmes sous polythérapie¹¹.

Le syndrome d'exposition fœtale à l'acide valproïque comprend un petit poids à la naissance, un retard de développement variant de léger à modéré et des dysmorphies

Depuis 1999, l'American Academy of Pediatrics recommande 4 mg par jour d'acide folique pour les femmes prenant un anticonvulsivant associé à un risque accru d'anomalies du tube neural (carbamazépine, acide valproïque).

La prise d'anticonvulsivants augmente le risque de base de malformations congénitales majeures jusqu'à de 4 % à 6 %.

faciales ou des malformations (anomalies du tube neural, anomalies cardiaques, anomalies des membres)¹⁹.

Carbamazépine

Parmi 23 femmes enceintes exposées à la carbamazépine en monothérapie ou en polythérapie, deux cas de malformations, dont un de myéломéningocèle, ont été signalés¹⁵. Le suivi jusqu'à l'âge de six ans de 47 enfants exposés *in utero* exclusivement à la carbamazépine a révélé cinq cas d'anomalies majeures (trois cas dans le groupe témoin) et six cas de dysmorphies mineures²⁰. Dans le cas de la carbamazépine, le risque relatif de malformations est de 4,9 (IC à 95 % : 1,3-18,0) et le risque absolu d'anomalies du tube neural, de 1,0 %¹⁰.

Une méta-analyse regroupant 1255 expositions fœtales à la carbamazépine, provenant de seize études, a révélé une augmentation du risque de malformations²¹. On n'a pas observé d'augmentation des malformations chez les femmes épileptiques non traitées²¹. La hausse est plus importante dans le cas des polythérapies que dans celui des monothérapies. Les malformations observées le plus fréquemment sont les anomalies cardiovasculaires et urinaires. Le syndrome d'exposition fœtale à la carbamazépine n'est pas bien décrit^{20,21}. On a signalé des malformations dans de 5 % à 10 % des cas, dont 1 % d'anomalies du tube neural. L'association avec un trouble neurologique du développement n'est pas encore clairement établie.

Autres anticonvulsivants

On a peu de données sur les effets tératogènes des nouveaux anticonvulsivants chez l'humain. Des résultats préliminaires sur l'utilisation de la lamotrigine en monothérapie ne font pas état d'augmentation du taux de malformations majeures par rapport aux autres anticonvulsivants utilisés en monothérapie²².

Effets d'une exposition fœtale aux anticonvulsivants en période néonatale

Symptômes de sevrage

Dans le cas du phénobarbital ou de la primidone, des

symptômes de sevrage peuvent survenir jusqu'au septième jour de vie. Ces symptômes sont beaucoup plus rares dans le cas des autres anticonvulsivants. Une exposition simultanée aux benzodiazépines peut favoriser l'apparition de symptômes de sevrage.

Carence en vitamine K

La carence en vitamine K est associée à un risque important d'hémorragies néonatales. Pour cette raison, tous les nouveau-nés reçoivent une dose de vitamine K dans les premières heures suivant la naissance. L'exposition anténatale à des anticonvulsivants inducteurs des enzymes hépatiques augmente le risque de carence en vitamine K. L'American Academy of Neurology recommande d'administrer à la mère des suppléments de vitamine K (10 mg, une fois par jour, par voie orale) au cours du dernier mois de la grossesse⁶. Cependant, l'efficacité de ces suppléments est controversée. Une étude effectuée chez 137 nouveau-nés exposés *in utero* à des anticonvulsivants a révélé un temps de prothrombine dans le sang du cordon au-dessus du 95^e percentile chez 14 nouveau-nés²³. Dans tous les cas, la vitamine K, administrée à raison de 1 mg par voie intraveineuse, a corrigé le temps de prothrombine. Aucune tendance hémorragique n'a été observée, mais le traitement intraveineux a mené à une complication dans trois cas.

Sur 662 femmes exposées pendant la grossesse à un anticonvulsivant inducteur des enzymes hépatiques et qui n'ont pas reçu de suppléments de vitamine K avant l'accouchement, on a signalé cinq cas de saignement intracérébral chez les nouveau-nés de ces femmes comme dans ceux du groupe témoin²⁴. Ces données laissent entendre que le risque d'hémorragie intracrânienne chez les enfants exposés à des anticonvulsivants n'est pas augmenté.

Effets à long terme de l'exposition fœtale aux anticonvulsivants

La tératogénicité des anticonvulsivants est probablement due à une exposition précoce pendant l'organogénèse. Cependant, l'exposition aux anticonvulsivants durant le reste de la grossesse n'est pas nécessairement sans risque.

L'American Academy of Neurology recommande d'administrer à la mère des suppléments de vitamine K (10 mg, une fois par jour, par voie orale) au cours du dernier mois de la grossesse. Cependant, l'efficacité de ces suppléments est controversée.

Les effets à long terme d'une exposition foetale aux anti-convulsivants sont mal connus. Les données existantes portent principalement sur le développement psychomoteur.

Effets de tous les anticonvulsivants en général

Une étude cas-témoins, menée chez 100 enfants exposés aux anticonvulsivants, n'a pas montré d'effet sur le score de Griffiths – qui évalue le développement psychomoteur et le comportement de l'enfant – à l'âge de neuf mois²⁵. Sur 57 enfants exposés *in utero* à divers anticonvulsivants (âge moyen de 6,5 ans), 77 % accusaient un retard de développement ou des difficultés d'apprentissage et 60 % étaient porteurs d'au moins deux traits qui évoquaient l'autisme²⁶. L'exposition *in utero* à des anticonvulsivants chez 67 enfants de mères épileptiques a été associée à des effets à long terme sur l'état neurologique et sur la fonction intellectuelle à l'adolescence. La gravité de l'atteinte était plus importante dans le cas des sujets exposés à plusieurs médicaments²⁷.

Phénytoïne et phénobarbital

Le quotient intellectuel global moyen et le développement du langage chez 34 enfants de 18 à 36 mois exposés *in utero* à la phénytoïne ont été significativement inférieurs à ceux du groupe témoin²⁸. Le test de Griffiths a permis de constater un léger retard moteur chez 16 enfants exposés à la phénytoïne²⁹. L'exposition simultanée à la phénytoïne et au phénobarbital a été associée, chez 135 sujets, à un périmètre crânien plus petit que chez les enfants du groupe témoin durant la période néonatale, ainsi qu'à des difficultés d'apprentissage à l'âge adulte³⁰.

Acide valproïque

Chez huit enfants, l'exposition *in utero* à l'acide valproïque a été associée à une hyperexcitabilité néonatale et à la persistance de troubles neurologiques à l'âge de six ans³¹. Un questionnaire rétrospectif a révélé que 400 enfants exposés à des anticonvulsivants pendant la grossesse (acide valproïque) ont eu davantage besoin d'aide formelle pendant leurs études³².

Carbamazépine

Le quotient intellectuel global moyen et le développement du langage chez 36 enfants exposés à la carbamazépine et chez ceux du groupe témoin ont été similaires²⁸. Le développement cognitif moyen de 47 enfants exposés *in utero* a été plus faible que celui des enfants du groupe té-

moins, ce qui a été attribué à un faible quotient intellectuel chez six enfants présentant des dysmorphies mineures dues à l'exposition anténatale à la carbamazépine²⁰.

Vous expliquez tout d'abord à Annie qu'il est important pour son bébé et pour elle-même qu'elle soit traitée adéquatement pour son épilepsie pendant sa grossesse. Vous lui rappelez le risque de base de malformations majeures de 3 % auquel sont exposés tous les nouveau-nés, sans égard à la prise de médicaments par la mère. Les risques sont plus élevés pour Annie, mais vous la rassurez en lui disant que plus de 90 % des grossesses chez les femmes épileptiques sous traitement anticonvulsivant se déroulent sans problèmes. Vous lui prescrivez un supplément d'acide folique par voie orale, à raison de 4 mg par jour (ou de 5 mg par jour pour des raisons pratiques) et vous vous assurez qu'elle fera l'objet du suivi anténatal recommandé aux femmes épileptiques (tableau).

LES EFFETS *in utero* des anticonvulsivants sont encore très controversés. On sait, cependant, que les médicaments entraînent une augmentation du risque de malformations, qui touchent de 4 % à 6 % des nouveau-nés de mères sous anticonvulsivant contre de 2 % à 3 % des bébés dans la population générale. De ce fait, un suivi particulier durant la grossesse s'impose. Certaines malformations sont associées à des médicaments précis, comme les anomalies du tube neural liées à la carbamazépine et à l'acide valproïque. Le risque de telles anomalies peut être diminué par la prise d'acide folique avant et après la conception. Les effets à long terme d'une exposition *in utero* aux anticonvulsivants sont encore mal connus. Les données actuelles laissent entendre que les enfants qui y sont exposés pourraient présenter des troubles du développement. Plus de données sont nécessaires pour établir les effets des nouveaux anticonvulsivants ainsi que ceux des polythérapies. ☞

Bibliographie

1. Bell GS, Nashef L, Kendall S et coll. Information recalled by women taking anti-epileptic drugs for epilepsy: a questionnaire study. *Epilepsy Res* 2002 ; 52 (2) : 139-46.
2. Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P et coll. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *BMJ* 2000 ; 321 (7262) : 674-5.
3. Krauss GL, Brandt J, Campbell M et coll. Antiepileptic medication and oral contraceptive interactions: a national survey of neurologists and obstetricians. *Neurology* 1996 ; 46 : 1534-9.
4. Morrell MJ. Reproductive and metabolic disorders in women with

- epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44 (S4): 11-20.
5. Morrell MJ. Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology* 1998; 51 (S4): S21-7.
 6. American Academy of Neurology. Report of the Quality Standards Subcommittee of the AAN. Practice parameter: Management issues for women with epilepsy (summary statement). *Neurology* 1998; 51: 944-8.
 7. Committee on Genetics, American Academy of Pediatrics. Folic acid for the prevention of neural tube defects. *Pediatrics* 1999; 104 (2): 325-7.
 8. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM et coll. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001; 153 (10): 961-8.
 9. Barrett C, Richens A. Epilepsy and pregnancy: Report of an epilepsy research foundation workshop. *Epilepsy Res* 2003; 52: 147-87.
 10. Samren EB, van Duijn CM, Koch S et coll. Maternal use of anti-epileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38 (9): 981-90.
 11. Samren EB, van Duijn CM, Christiaens CML et coll. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol* 1999; 46: 739-46.
 12. Canger R, Battino D, Canevini MP et coll. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1999; 40 (9): 1231-6.
 13. Yerby MS. Clinical care of pregnant women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. *Epilepsia* 2003; 44 (S3): 33-40.
 14. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA et coll. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344: 1132-8.
 15. Gladstone DJ, Bologna M, Maguire C et coll. Course of pregnancy and fetal outcome following maternal exposure to carbamazepine and phenytoin: a prospective study. *Reprod Toxicol* 1992; 6: 257-61.
 16. Arpino C, Brescianini S, Robert E et coll. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an international database on malformations and drug exposure (MADRE). *Epilepsia* 2000; 41 (11): 1436-43.
 17. Rodriguez-Pinilla E, Arroyo I, Fondevilla J et coll. Prenatal exposure to valproic acid during pregnancy and limb deficiencies: a case-control study. *Am J Med Genet* 2000; 90: 376-81.
 18. Lajeunie E, Barcik U, Thorne JA et coll. Craniosynostosis and fetal exposure to sodium valproate. *J Neurosurg* 2001; 95: 778-82.
 19. Clayton-Smith J, Donnai D. Fetal valproate syndrome. *J Med Genet* 1995; 32 (9): 724-7.
 20. Ornoy A, Cohen E. Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch Dis Child* 1996; 75: 517-20.
 21. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G et coll. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol* 2002; 16: 9-17.
 22. Tennis P, Eldridge RR, International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia* 2002; 43 (10): 1161-7.
 23. Hey E. Effect of maternal anticonvulsant treatment on neonatal blood coagulation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1999; Ed 81: F208-F210.
 24. Kajaa E, Kaaja R, Matila R et coll. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology* 2002; 58: 549-53.
 25. Wide K, Winbladh B, Tomson T et coll. Psychomotor development and minor anomalies in children exposed to antiepileptic drugs in utero: a prospective population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42 (2): 87-92.
 26. Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A et coll. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet* 2000; 37: 489-97.
 27. Koch S, Titze K, Zimmermann RB et coll. Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents. *Epilepsia* 1999; 40 (9): 1237-43.
 28. Scolnik D, Nulman I, Rovet J et coll. Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy. *JAMA* 1994; 271 (10): 767-70.
 29. Wide K, Henning E, Tomson T et coll. Psychomotor development in preschool children exposed to antiepileptic drugs in utero. *Acta Paediatr* 2002; 91: 409-14.
 30. Dessens AB, Cohen-Kettenis PT, Mellenbergh GJ et coll. Association of prenatal phenobarbital and phenytoin exposure with small head size at birth and with learning problems. *Acta Paediatr* 2000; 89: 533-41.
 31. Koch S, Jäger-Roman E, Lösche G et coll. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome. *Acta Paediatr* 1996; 84: 739-46.
 32. Adab N, Jacoby A, Smith D, Chadwick D. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70 (1): 15-21.



Médecins omnipraticiens

Avez-vous déjà vu
ce programme ?

(Ensché avec le présent numéro de la revue.)

