



Disponible en ligne
<https://www.atrss.dz/ajhs>



Revue Générale

Prise en charge de la femme épileptique pendant la grossesse

Management of women with epilepsy during pregnancy

CHENTOUF Amina

Faculté de Médecine d'Oran, Université Oran 1

RESUME

La grossesse est envisageable chez la plupart des femmes épileptiques mais nécessite une surveillance particulière et une prise en charge multidisciplinaire impliquant le neurologue, l'obstétricien, l'anesthésiste et le pédiatre. La question de la grossesse devrait être abordée de façon systématique avec toute patiente épileptique en âge de procréer. Le projet de grossesse devrait être planifié et programmé afin d'adapter le traitement avant la conception ; le but ultime étant de réduire le risque de complications fœto-maternelles.

A travers cet article, nous rapportons les données les plus récentes émanant des trois principaux registres de grossesse chez la femme épileptique : le registre européen (EURAP : The European Register of Antiepileptic Drugs ans Pregnancy), le registre nord-américain (North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry : NAAPR), et le registre anglo-saxon (UK and Ireland Register). En nous appuyant sur ces données, nous proposons des recommandations pour une prise en charge optimale de la femme épileptique durant la grossesse.

MOTS CLES: Epilepsie, Grossesse, Médicaments Antiépileptiques, Complications Fœto-Maternelles, Tératogénicité.

ABSTRACT:

Pregnancy is possible in most women with epilepsy but requires special monitoring and multidisciplinary management involving the neurologist, obstetrician, anesthesiologist and pediatrician. The issue of pregnancy should be addressed systematically with any epileptic patient of childbearing age. The pregnancy project should be planned and scheduled in order to adapt the treatment before conception; the ultimate goal being to reduce the risk of fetal-maternal complications.

Through this article, we report the most recent data from the three main pregnancy registries in women with epilepsy: the European register (EURAP), the North American (North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry: NAAPR), and the UK & Ireland Register. Based on these data, we offer recommendations for optimal management of woman with epilepsy during pregnancy.

KEYWORDS: Epilepsy, Pregnancy, Antiepileptic drugs, Fetal-maternal complications, Teratogenicity.

* Auteur Corredpondant. Amina CHENTOUF.
 Adresse E-mail: amina.chentouf@yahoo.com

Date de soumission : 09/05/2020
 Date de révision : 16/05/2020
 Date d'acceptation : 18/06/2020



Introduction

L'épilepsie est l'une des maladies neurologiques les plus fréquentes touchant près de 60 millions d'individus à travers le monde dont 25% sont des femmes en âge de procréer [1]. Chez ces femmes épileptiques (FE), les grossesses sont dites à risque car elles sont associées à certaines complications fœto-maternelles (CFM) bien que dans 90 à 96% des cas la grossesse se déroule normalement [2]. Ces complications sont représentées essentiellement par l'accouchement prématuré, le retard de croissance intra-utérine, les malformations congénitales majeures, ainsi que les troubles du développement neurocognitif [3]. La prise en charge de la FE est un réel dilemme pour le clinicien dont l'objectif est de contrôler les crises avec une dose minimale efficace afin de réduire le risque tératogène. La complexité de la prise en charge des parturientes épileptiques est en grande partie due au manque de recommandations consensuelles.

A travers cet article, nous abordons l'impact de la grossesse sur l'épilepsie, l'influence des crises sur le fœtus ainsi que la tératogénicité des traitements antiépileptiques (AE) à partir des données les plus récentes émanant des trois principaux registres de grossesse chez la FE: le registre européen (EURAP), le registre nord-américain (North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry : NAAPR), et le registre anglo-saxon (UK and Ireland Register). En s'appuyant sur ces données, nous proposons des recommandations pour une prise en charge optimale de la femme épileptique durant la grossesse.

1. Planification de la grossesse

Le projet de grossesse devrait être planifié et programmé afin d'adapter le traitement avant la conception (arrêt, réduction de la posologie, ou diminution du nombre d'antiépileptiques en association) ; le but ultime étant de réduire le risque de complications fœto-maternelles. Il a été démontré que la planification de la grossesse et la prise en charge de la FE avant la conception sont associées à un meilleur pronostic fœto-maternel [4]. Des enquêtes auprès de femmes épileptiques qui envisageaient une grossesse ont révélé qu'elles ne recevaient pas suffisamment d'informations sur la grossesse et l'épilepsie [5,6]. Dans une étude récente menée aux États-Unis, environ 65% des grossesses

chez les femmes épileptiques n'étaient pas planifiées [7]. L'importance de la planification de la grossesse doit donc être régulièrement évoquée lors de chaque consultation de routine avec les femmes épileptiques en âge de procréer.

2. Impact de la grossesse sur l'épilepsie

L'évolution de l'épilepsie durant la grossesse est imprévisible. En effet, les crises peuvent s'exacerber en raison d'une diminution des taux sériques des médicaments antiépileptiques (AE), qui pourrait être due à l'augmentation du volume plasmatique ou à l'accélération de la clairance hépatique [8,9].

Dans une étude rétrospective ayant porté sur 115 grossesses, Reisinger et *al.* ont constaté que la clairance de la Lamotrigine et du Lévétiacétam était significativement élevée par rapport à la clairance de base mesurée avant la grossesse [10]. De plus, la fréquence des crises s'est accentuée dans plus d'un tiers des cas malgré l'augmentation de la dose d'AE. Les facteurs de mauvais pronostic sont le type focal de l'épilepsie ($p = 0,05$), la survenue de crises dans l'année précédant la conception ($p < 0,001$) et la diminution de plus de 35% du taux sérique d'AE par rapport à une valeur de référence mesurée avant la conception [10]. Une surveillance régulière des taux sériques des AE et des ajustements posologiques sont donc nécessaires pour un contrôle optimal des crises chez les FE [11].

Les autres facteurs qui peuvent prédisposer à l'aggravation des crises pendant la grossesse comprennent l'anxiété, la non-observance des médicaments, la privation de sommeil et les vomissements. Des conseils appropriés peuvent aider à atténuer les facteurs de stress et à améliorer l'observance du traitement médicamenteux [4].

3. Impact des crises d'épilepsie sur le fœtus

La plupart des FE ont une grossesse normale et donnent naissance à des enfants sains [12]. Les crises focales ont peu d'impact sur le fœtus, bien qu'il y ait quelques rapports de cas indiquant une brève détresse fœtale, exprimée par une décélération de la fréquence cardiaque fœtale pendant 2 à 3 minutes lors de crises focales avec suspension de la conscience [13,14]. Les crises tonico-cloniques généralisées qu'elles soient primaires ou secondairement généralisées sont

associées à l'hypoxie et à l'acidose lactique pouvant être responsables de mort *in utero* [15]. De plus, les chutes liées aux convulsions peuvent également causer un traumatisme obstétrical.

Une étude basée sur le registre national de Taiwan a trouvé une association entre la survenue de crises de tous types pendant la grossesse et le retard de croissance intra-utérine. Par ailleurs, les crises survenant pendant la grossesse étaient associées à un risque élevé d'accouchement prématuré et de faible poids de naissance et ce, indépendamment de la prise de médicaments AE [16].

Les crises survenant au cours de la grossesse ne semblent pas présenter de risques de malformations congénitales majeures. Cette notion a été démontrée à travers une méta-analyse ayant inclus dix études portant sur des FE non traitées durant la grossesse [17]. Cependant, une étude rétrospective a mis en évidence un QI verbal plus faible chez les enfants de mères ayant au moins cinq crises tonico-cloniques généralisées pendant la grossesse [18].

4. Complications obstétricales et périnatales chez la femme épileptique

Une étude de cohorte menée en Suède entre 1997 et 2011 a analysé les risques de complications périnatales chez 1.429.652 parturientes dont 5.373 étaient des FE [19]. Par rapport aux femmes non épileptiques (FNE), les FE présentaient un risque accru de complications telles que la pré-éclampsie, les infections, le décollement placentaire et l'accouchement prématuré.

Une autre étude rétrospective menée aux États-Unis entre 2007 et 2011 ayant porté sur 69.385 FE et 20.449 532 FNE a mis en évidence un risque accru de complications obstétricales notamment la pré-éclampsie (OR: 1,59 IC 95%: 1,54-1,63), l'accouchement prématuré (OR: 1,54 - IC 95%: 1,50-1,57), et la mort *in utero* (OR: 1,27 - IC 95%: 1,17-1,38) [20]. Par conséquent, un suivi rigoureux et une collaboration multidisciplinaire étroite entre obstétricien, neurologue, réanimateur et pédiatre s'imposent chez la FE durant la grossesse.

5. Comorbidités chez la femme épileptique

Les troubles psychiatriques sont deux à trois fois plus fréquents chez les épileptiques par rapport à la

population générale. Il s'agit notamment de troubles de l'humeur, anxiété, dépression et idées suicidaires [21]. Ces troubles doivent être dépistés et traités par l'obstétricien en collaboration avec le psychiatre. Certaines molécules AE connues pour aggraver les troubles psychiatriques telles que le Lévétiacétam doivent être évitées chez les FE ayant des antécédents de troubles psychiatriques [22].

Une autre notion à ne pas méconnaître est la modification du métabolisme osseux occasionnée par les AE et qui peut être responsable d'ostéopénie pouvant majorer le risque de fracture à la moindre chute lors d'une crise. De ce fait, une supplémentation en calcium et vitamine D s'avère nécessaire chez les FE durant la grossesse [23].

6. Mortalité chez la femme épileptique

Durant la grossesse, le risque absolu de mortalité chez la FE est assez faible, estimé à 0,1% [20]. Ce risque est décuplé en cas d'épilepsie réfractaire [24].

Lorsque les causes de décès sont analysées, la majorité est liée à des crises ou à une mort subite inattendue (SUDEP pour *sudden unexpected death in epilepsy*) [24].

7. Malformations congénitales liées à l'exposition aux antiépileptiques *in utero*

L'implication des AE dans la survenue de malformations congénitales majeures est reconnue depuis plus de 50 ans [25]. La plupart des données sur la tératogénicité des antiépileptiques proviennent d'études observationnelles car les essais cliniques randomisés n'ont pas leur place sur des sujets humains [26]. Deux revues systématiques récentes conviennent qu'en monothérapie, le risque le plus élevé est associé au Valproate de sodium et le plus faible à la Lamotrigine et au Lévétiacétam [27,28].

Par ailleurs, les registres prospectifs qui ont documenté des grossesses chez des FE sur 20 ans ont fourni des données très utiles [29-33]. Ainsi, une étude de cohorte prospective longitudinale basée sur l'EURAP a évalué la tératogénicité de plusieurs antiépileptiques à différents dosages [34]. Cette étude a colligé 7.555 grossesses entre juin 1999 et mai 2016. Le taux de malformations congénitales majeures était de 10,3% pour le Valproate de sodium,

6,5% pour le Phénobarbital, 6,4% pour la Phénytoïne, 5,5% pour la Carbamazépine, 3,9% pour le Topiramate, 3,0% pour l'Oxcarbazépine, 2,9% pour la Lamotrigine et 2,8% pour le Lévétiracétam [34].

Le NAAPR qui a recruté plus de 3.000 parturientes sous AE en monothérapie a rapporté des taux élevés de malformations congénitales majeures avec le Valproate de sodium (9,3%), suivi du Phénobarbital (5,5%), du Topiramate (4,2%), de la Carbamazépine (3 %), de la Phénytoïne (2,9%), du Lévétiracétam (2,4%) et de la Lamotrigine (2,0%) [30].

Par ailleurs, dans les données collectées auprès du UK Epilepsy & Pregnancy Register sur 3607 cas, le taux de malformations congénitales majeures était estimé à 4,2%. Ce risque était plus élevé pour les fœtus exposés à la polythérapie (6,0%) par rapport à la monothérapie (3,7%). Le taux de malformations était de 6,2% pour le Valproate, 2,2% pour la Carbamazépine et 3,7% pour la Phénytoïne. Ainsi, les trois registres confirment le risque le plus élevé avec le Valproate de sodium et le plus faible avec la Lamotrigine et le Lévétiracétam.

Sur la base des registres de grossesse individuels, le risque de malformations congénitales a été analysé par rapport à la dose. Tous les registres ont révélé des risques doses-dépendants pour le Valproate de sodium, avec des seuils allant de 500 mg/jour pour le NAAPR, 600 mg/jour pour le UK-Ireland register et 650 mg/jour pour l'EURAP.

Les données de l'EURAP plaident également en faveur d'un effet dose-dépendant pour la Carbamazépine, la Lamotrigine et le Phénobarbital, tandis que le registre UK-Ireland n'a confirmé la dose-dépendance que pour la Carbamazépine [30-33].

La polythérapie a toujours été considérée comme associée à un risque tératogène plus élevé par rapport à la monothérapie [28,35]. Cependant, des études plus récentes indiquent que le type d'AE inclus dans la polythérapie est plus important que le nombre d'AE en association. Lorsque les données de différents registres sur des combinaisons de médicaments spécifiques ont été comparées, il était clair que l'inclusion du Valproate dans n'importe quelle polythérapie était significativement associée à la survenue de malformations congénitales [36,37]. Les malformations congénitales sont polymorphes et diffèrent selon le type d'AE utilisé. Une méta-analyse

groupée de 32 études de cohortes prospectives a révélé une prévalence particulièrement élevée de malformations cardiaques avec les barbituriques, et une prévalence élevée d'anomalies du tube neural et d'hypospadias avec le Valproate de sodium [38]. Les mêmes résultats ont été rapportés par deux méta-analyses récentes [28,39]. La monothérapie par Topiramate a été associée à un risque accru de fente labio-palatine [28,40,41], un risque qui semble dose-dépendant [42].

Selon l'EURAP, les habitudes de prescription des AE pendant la grossesse ont connu un bouleversement durant les 15 dernières années ; les neurologues semblent privilégier la Lamotrigine et le Lévétiracétam au détriment du Valproate et de la Carbamazépine [43]. Ces nouvelles modalités de prescription ont été à l'origine d'une réduction du taux de malformations congénitales majeures de 27% [43].

8. Troubles neurocognitifs liés à l'exposition aux antiépileptiques *in utero*

Des études animales et humaines démontrent que l'exposition prénatale au Valproate de sodium entraîne des troubles du développement cérébral. Les enfants exposés au Valproate *in utero* courent un risque accru de retard du développement pendant la petite enfance [44,45] et de réduction du QI et d'autres fonctions cognitives pendant les années préscolaires [46-48]. À l'âge scolaire, le QI est réduit de 7 à 11 points avec des capacités inférieures à la moyenne chez 20 à 40% des enfants exposés au Valproate [49-52]. D'autres performances cognitives telles que la mémoire, l'attention et le langage se sont également révélées plus faibles par rapport aux témoins nés de mères non épileptiques et aux enfants exposés à d'autres AE [49,50,52,53]. Par ailleurs, il a été démontré que l'exposition au Valproate *in utero* avait un impact sur les résultats scolaires à la fin du primaire et au même début du cycle moyen [54] avec majoration des troubles d'apprentissage [55]. Une association entre l'exposition prénatale au Valproate et les troubles du spectre autistique a également été décrite [56,57], de même que le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité [18,47,56,58]. Ces risques sont dose-dépendants bien que de faibles doses de Valproate <400 mg/jour ont été associées à une diminution du QI verbal et à un besoin accru d'assistance éducative [18,46,50-52].

Les enquêtes sur le développement neurocognitif du nourrisson exposé à la Carbamazépine *in utero* ont mis en évidence des niveaux de développement globalement comparables à ceux des témoins [51]. A l'âge scolaire, le QI des enfants exposés à la carbamazépine *in utero* est plus élevé par rapport à celui des enfants exposés au Valproate [18, 48, 50] et comparable à celui des enfants exposés à la Lamotrigine [48, 50,52,59].

Les enfants exposés à la Phénytoïne *in utero* auraient un QI plus élevé que ceux exposés au Valproate et un QI comparable à celui des groupes exposés à la Carbamazépine ou à la Lamotrigine [46-48,50,51,60-62].

Pour l'Oxcarbazépine, aucune association avec les troubles du spectre autistique n'a été identifiée [57] et les performances cognitives ne diffèrent pas de celles des témoins [54].

Le développement neurocognitif des enfants exposés *in utero* à la Lamotrigine semble meilleur par rapport aux enfants exposés au Valproate en termes de QI, de mémoire et de compétences verbales [44,46,50,63]. Les enfants danois exposés *in utero* à la Lamotrigine avaient des résultats comparables en mathématiques par rapport aux enfants témoins [54]. En revanche, l'étude norvégienne MoBa a rapporté des compétences linguistiques et sociales plus faibles à 36 mois [45]. Chez les enfants exposés à la Lamotrigine, le risque de développer des troubles du spectre autistique est faible [56,57], mais une étude récente a rapporté une accentuation de certains troubles du comportement [64].

L'exposition au Lévétiracétam ne semble pas influencer le développement cognitif précoce ni le QI à l'âge scolaire [53,65,66]. Par ailleurs, aucun effet dose-dépendant n'a été observé quel que soit âge.

Durant la dernière décennie, la Lamotrigine et le Lévétiracétam sont devenus les AE les plus couramment utilisés chez la FE durant la grossesse [67,68]. Ces deux molécules présentent des modifications pharmacocinétiques marquées pendant la grossesse, ce qui peut réduire l'exposition du fœtus. Il serait intéressant d'étudier leurs effets après ajustement des taux sanguins.

9. Supplémentation en acide folique

Dans le cadre de la prévention des malformations congénitales majeures, les données sur l'efficacité de la supplémentation en folate ne sont pas concluantes. Les rapports des registres prospectifs de grossesses n'ont démontré aucune association significative entre l'utilisation de folate et la diminution du risque de malformations [33,69]. Néanmoins, l'étude prospective NEAD (The Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs) a montré une amélioration des scores de QI chez les enfants de six ans de femmes épileptiques qui ont commencé l'acide folique avant la conception [50]. Dans l'étude norvégienne MoBa, la supplémentation en folate et une concentration plasmatique plus élevée de folate au début de la grossesse ont été associées à une réduction du risque de symptômes de l'autisme à l'âge de trois ans chez les enfants de femmes prenant des antiépileptiques [70]. En outre, il a également été démontré que la supplémentation en folate était associée à une réduction du risque de retard du langage [71]. A l'heure actuelle, il n'existe aucun consensus définissant la dose efficace d'acide folique. Dans la population générale, la dose recommandée est de 0,4 mg/jour [72]. Le fait que certains antiépileptiques peuvent interférer avec le métabolisme de l'acide folique suggère que des doses plus élevées de ce dernier pourraient être nécessaires. Certains auteurs recommandent de commencer l'acide folique à raison de 5 mg par jour, au moins trois mois avant la grossesse, et de garder la même dose jusqu'à l'accouchement [73,74].

10. Accouchement

Les FE ont un faible taux de complications à l'accouchement mais ce dernier est le plus souvent déclenché ou par césarienne [75]. Ceci témoigne probablement de la crainte des obstétriciens de la survenue d'une crise lors du travail. Néanmoins, les résultats du registre EURAP montrent que le risque de survenue de crise n'est pas plus élevé durant l'accouchement par rapport à la période gestationnelle. Par conséquent, il n'y a aucune recommandation pour préconiser un accouchement déclenché ou par césarienne chez la FE. En l'absence d'une contre indication obstétricale, l'accouchement par voie basse est tout à fait conseillé et la péridurale fortement recommandée. Si la patiente recevait des

inducteurs enzymatiques, le nouveau-né doit être supplémenté en vitamine K à la dose de 2 mg par voie orale ou intramusculaire.

11. Allaitement

La quantité d'AE qui passe dans le lait maternel est très faible par rapport aux niveaux d'exposition *in utero*. Cependant, l'immaturation du système enzymatique du nouveau-né favorise l'accumulation des AE surtout en cas de prématurité et expose le nouveau-né à un risque majeur de toxicité [76]. Ce risque demeure insignifiant lorsque les doses journalières reçues par les enfants nés à terme sont inférieures à 10% des doses pédiatriques recommandées [77].

Une étude norvégienne n'a identifié aucun trouble neurodéveloppemental chez les enfants de trois ans allaités par des mères sous AE [78]. Par ailleurs, dans l'étude NEAD, les enfants allaités au sein avaient un QI plus élevé à six ans par rapport aux enfants qui n'ont pas été allaités [79,80].

La décision d'allaitement est donc individuelle, prise conjointement en accord avec la mère, le neurologue et le pédiatre. Elle tiendra compte du terme de l'accouchement (non recommandé chez le prématuré), des AE prescrits (déconseillé en cas de polythérapie ou de médicaments fortement sédatifs).

12. Recommandations pour une prise en charge optimale de l'épilepsie pendant la grossesse

- Il convient d'aborder systématiquement la question de la grossesse chez toute femme épileptique en âge de procréer, et d'insister sur la nécessité de programmer la grossesse une fois le désir exprimé.

- Il faut fournir aux futurs parents l'information la plus complète possible en fonction des connaissances actuelles basées sur les registres de grossesse.

- La plupart des FE peuvent concevoir et avoir des enfants en bonne santé avec une prise en charge optimale, mais elles courent un risque de développer des complications en raison desquelles elles doivent bénéficier d'un suivi régulier [81].

- Si un changement de traitement est envisagé, il doit être effectué environ une année avant une grossesse planifiée pour pouvoir évaluer son efficacité avant la conception. L'objectif de la révision du traitement est d'établir, avant la conception, la dose minimale efficace du médicament AE approprié, si possible en monothérapie, et de documenter sa concentration plasmatique [26].

- Si le sevrage en AE n'est pas envisageable, la possibilité d'une réduction du nombre de médicaments AE doit être étudiée.

- Afin de réduire le risque de malformations congénitales majeures, il est essentiel de supplémenter la femme épileptique en acide folique à raison de 0,4 mg/jour et ce trois mois avant la conception et durant toute la période gestationnelle [82].

- La clairance de certains antiépileptiques tels que la Lamotrigine et le Lévétiracétam augmente considérablement pendant la grossesse exposant au risque de recrudescence des crises. Ceci impose des dosages plasmatiques itératifs et réguliers des médicaments AE avec si possible un référentiel pré-grossesse. Une surveillance rigoureuse des taux plasmatiques de ces médicaments doit être envisagée [82].

- Le Valproate de sodium est associé au risque le plus élevé de malformations congénitales majeures et de troubles neurocognitifs que ce soit en mono- ou en polythérapie. Par conséquent, il ne doit pas être considéré comme traitement de première ligne chez la femme épileptique en âge de procréer.

- Le Lévétiracétam et la Lamotrigine semblent des options comparativement plus sûres [83].

- Malgré la légère augmentation du risque de malformations fœtales associées aux AE, les femmes devraient être encouragées à suivre strictement le traitement pendant la grossesse.

- Il est important d'exclure toute anomalie anatomique grâce à un suivi obstétrical avec pratique d'échographies régulières surtout durant le premier trimestre [75].

- La plupart des FE ont généralement un accouchement par voie basse, et le mode d'accouchement peut être décidé en fonction des indications obstétricales plutôt que de l'épilepsie elle-même [84].

- L'allaitement n'est pas recommandé en cas de polythérapie ou de médicaments fortement sédatifs. Il est déconseillé chez le prématuré.

Conclusion

La prise en charge de l'épilepsie chez la femme enceinte commence bien avant la conception. Le rôle du médecin traitant est d'instaurer un traitement antiépileptique optimal chez toute femme en âge de procréer. Le choix du traitement s'orientera vers les médicaments ayant le plus faible risque tératogène. Le Valproate de sodium devrait être évité chez la patiente épileptique en âge de procréer car il est associé au risque le plus élevé de malformations congénitales et de troubles neurocognitifs. Cependant, la grossesse en elle-même peut accentuer la clairance de certains médicaments antiépileptiques entraînant une recrudescence des crises, d'où l'intérêt de faire des dosages plasmatiques régulièrement tout au long de la grossesse afin d'ajuster les posologies de façon à réduire la fréquence des crises. La monothérapie doit être privilégiée aux doses minimales efficaces pour éviter les effets délétères du traitement sur le fœtus en développement. Il est d'usage de compléter la parturiente en acide folique afin de réduire les risques de malformations congénitales majeures.

Conflits d'intérêt

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt

Références

1. Beghi, E. (2020). The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*,54(2):185-191
2. Tomson, T., Battino, D., Bromley, R. (2019). Executive Summary: Management of epilepsy in pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epilepsia*,60(12):2343-2345
3. Danielsson, K.C., Gilhus, N.E., Borthen, I., Lie, R.T., Morken, N.H. (2019). Maternal complications in pregnancy and childbirth for women with epilepsy: Time trends in a nationwide cohort. *PLoS One*.14(11):e0225334.
4. Abe, K., Hamada, H., Yamada, T., Obata-Yasuoka, M., Minakami, H., Yoshikawa, H. (2014). Impact of planning of pregnancy in women with epilepsy on seizure control during pregnancy and on maternal and neonatal outcomes. *Seizure*,23(2): 112-6
5. Crawford, P., Hudson, S. (2003). Understanding the information needs of women with epilepsy at different lifestages: results of the 'Ideal World' survey. *Seizure*,12(7): 502-7
6. Mcgrath, A., Sharpe, L., Lah, S., Parratt, K. (2014). Pregnancy-related knowledge and information needs of women with epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Behav.*,31: 246-55
7. Herzog, A.G., Mandle, H.B., Cahill, K.E., Fowler, K.M., Hauser, W.A. (2017). Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology*,88(8): 728-33
8. Karanam, A., Pennell, P.B., French, J.A. (2018). Lamotrigine clearance increases by 5 weeks gestational age: relationship to estradiol concentrations and gestational age. *Ann. Neurol.*,84(4): 556-63
9. Voinescu, P.E., Park, S., Chen, L.Q. (2018). Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. *Neurology*,91(13): e1228-36
10. Reisinger, T., Newman, M., Loring, D., Pennell, P., Meador, K. (2013). Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 29:13-18
11. Burakgazi, E., Pollard, J., Harden, C. (2011). The effect of pregnancy on seizure control and antiepileptic drugs in women with epilepsy. *Rev. Neurol*,8:16-22
12. Sabers, A., A'Rogvi-Hansen, B., Dam, M. (1998). Pregnancy and epilepsy: a retrospective study of 151 pregnancies. *Acta Neurol. Scand.*,97:164-170
13. Nei, M., Daly, S., Liporace, J. (1998). A maternal complex partial seizure in labor can affect fetal heart rate. *Neurology*,51(3): 904-6
14. Sahoo, S., Klein, P. (2005). Maternal complex partial seizure associated with fetal distress. *Arch. Neurol.*,62(8): 1304-5

15. Hiilesmaa, V., Teramo, K. Fetal and maternal risks with seizures. In: Harden C, Thomas SV, Tomson T, Hoboken NJ. *Epilepsy in women*. Wiley-Blackwell, 2013: 115-27
16. Chen, Y.H., Chiou, H.Y., Lin, H.C., Lin, H.L. (2009). Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Arch. Neurol.*,66(8): 979-84
17. Fried, S., Kozar, E., Nulman, I., Einarson, T.R., Koren, G. (2004). Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf.*,27(3):197-202
18. Adab, N., Kini, U., Vinten, J. (2004). The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*,75(11): 1575-83
19. Razaz, N., Tomson, T., Wikström, A.K., Cnattingius, S. (2017). Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. *JAMA Neurol.*,74:983-991
20. MacDonald, S.C., Bateman, B.T., McElrath, T.F., Hernández-Díaz, S. (2015). Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the United States. *JAMA Neurol.*,72:981-988
21. Josephson, C.B., Jetté ; N. (2017). Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Psychiatry*.,5:409- 424.
22. Pinckaers, F.M.E., Boon, M.E., Majoie, M.H.J.M. (2019). Risk factors predisposing to psychotic symptoms during levetiracetam therapy: A retrospective study. *Epilepsy Behav.*,100:106-344
23. Pack, A.M., Morrell, M.J. (2014). Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behav*, 5:S24-29
24. Edey, S., Moran, N., Nashef, L. (2014). SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia*,55(7): e72-4
25. Meadow, S.R. (1968). Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Lancet*,2(7581):1296
26. Meador, K.J., Pennell, P.B., Harden, C.L. (2008). Pregnancy registries in epilepsy: a consensus statement on health outcomes. *J. Neurol.*,71:1109-1117
27. Weston, J., Bromley, R., Jackson, C.F. (2016). Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database. Syst. Rev.*,11: CD010224
28. Veroniki, A.A., Cogo, E., Rios, P. (2017). Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med.*,15(1): 95
29. Hunt, S., Russell, A., Smithson, W.H. (2008). Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*,71(4): 272-6
30. Hernandez-Diaz, S., Smith, C.R., Shen, A. (2012). Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*,78(21): 1692-9
31. Mawhinney, E., Craig, J., Morrow, J. (2013). Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology*,80(4): 400-5
32. Campbell, E., Kennedy, F., Russell, A. (2014). Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*,85(9): 1029-34
33. Tomson, T., Battino, D., Bonizzoni, E. (2018). Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol.*,17(6): 530-8
34. Vossler, D.G. (2019). Comparative risk of major congenital malformations with 8 different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP Registry. *Epilepsy Curr.*,19:83-85
35. Harden, C.L., Meador, K.J., Pennell, P.B. (2009). Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*,50(5): 1237-46

36. Morrow, J., Russell, A., Guthrie, E. (2006). Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*,77(2): 193-8
37. Holmes, L.B., Mittendorf, R., Shen, A., Smith, C.R., Hernandez-Diaz, S. (2011). Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch. Neurol.*,68(10): 1275-81
38. Tomson, T., Battino, D., Perucca, E. (2016). Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol.*,15(2): 210-8
39. Weston, J., Bromley, R., Jackson, C.F. (2016). Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst. Rev.*,11: CD010224
40. De Jong, J., Garne, E., De Jong-Van Den Berg, L.T., Wang, H. (2016). The risk of specific congenital anomalies in relation to newer antiepileptic drugs: a literature review. *Drugs Real World Outcomes*,3(2): 131-43
41. Blotière, P.O., Raguideau, F., Weill, A. (2019). Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology*,93(2): e167-80
42. Hernandez-Diaz, S., Huybrechts, K.F., Desai, R.J. (2018). Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts: a pregnancy cohort study. *Neurology*,90(4): e342-51
43. Tomson, T., Battino, D., Bonizzoni, E.. (2019). Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing: an observational study. *Neurology*,93(9): e831-40
44. Bromley, R.L., Mawer, G., Love, J. (2010). Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia*,51(10): 2058-65
45. Veiby, G., Daltveit, A.K., Schjolberg, S. (2013). Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia*,54(8): 1462-72
46. Meador, K.J., Baker, G.A., Browning, N. (2009). Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N. Engl. J. Med.*,360(16): 1597-605
47. Cohen, M.J., Meador, K.J., Browning, N. (2011). Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.*,22(2): 240-6
48. Meador, K.J., Baker, G.A., Browning, N. (2011). Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. *Brain*,134(2): 396-404
49. Nadebaum, C., Anderson, V., Vajda, F., Reutens, D., Barton, S., Wood, A. (2011). The Australian brain and cognition and antiepileptic drugs study: IQ in school-aged children exposed to sodium valproate and polytherapy. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*,17(1): 133-42
50. Meador, K.J., Baker, G.A., Browning, N. (2013). Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.*,12(3): 244-52
51. Bromley, R.L., Weston, J., Adab, N. (2014). Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst. Rev.*,10: CD010236
52. Baker, G.A., Bromley, R.L., Briggs, M. (2015). IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology*,84(4): 382-90
53. Bromley, R.L., Calderbank, R., Cheyne, C.P. (2016). Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology*,87(18): 1943-53
54. Elkjaer, L.S., Bech, B.H., Sun, Y., Laursen, T.M., Christensen, J. (2018). Association between prenatal valproate exposure and performance on standardized language and mathematics tests in school-aged children. *JAMA Neurol.*,75(6): 663-71
55. Bech, L.F., Polcwiartek, C., Kragholm, K. (2018). In utero exposure to antiepileptic drugs is associated with learning disabilities among

- offspring. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*,89(12): 1324-31
56. Bromley, R.L., Mawer, G.E., Briggs, M. (2013). The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*,84(6): 637-43
57. Christensen, J., Gronborg, T.K., Sorensen, M.J. (2013). Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*,309(16): 1696-703
58. Christensen, J., Pedersen, L.H., Sun, Y., Dreier, J.W., Brikell, I., Dalsgaard, S. (2019). Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA Netw. Open*,2(1): e186606
59. Rihtman, T., Parush, S., Ornoy, A. (2013). Developmental outcomes at preschool age after fetal exposure to valproic acid and lamotrigine: cognitive, motor, sensory and behavioral function. *Reprod. Toxicol.*,41: 115-25
60. Rovet, J., Cole, S., Nulman, I., Scolnik, D., Altmann, D., Koren, G. (1995). Effects of maternal epilepsy on children's neurodevelopment. *Child. Neuropsychology*,1(2): 150-7
61. Wide, K., Henning, E., Tomson, T., Winbladh, B. (2002). Psychomotor development in preschool children exposed to antiepileptic drugs in utero. *Acta. Paediatr.*,91(4): 409-14
62. Cohen, M.J., Meador, K.J., May, R. (2019). Fetal antiepileptic drug exposure and learning and memory functioning at 6 years of age: the NEAD prospective observational study. *Epilepsy Behav.*,92: 154-64
63. Cummings, C., Stewart, M., Stevenson, M., Morrow, J., Nelson, J. (2011). Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch. Dis. Child.*,96(7): 643-7
64. Huber-Mollema, Y., Oort, F.J., Lindhout, D., Rodenburg, R. (2019). Behavioral problems in children of mothers with epilepsy prenatally exposed to valproate, carbamazepine, lamotrigine, or levetiracetam monotherapy. *Epilepsia*,60(6): 1069-82
65. Shallcross, R., Bromley, R.L., Irwin, B., Bonnett, L.J., Morrow, J., Baker, G.A. (2011). Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology*,76(4): 383-9
66. Shallcross, R., Bromley, R.L., Cheyne, C.P. (2014). In utero exposure to levetiracetam vs valproate: development and language at 3 years of age. *Neurology*,82(3): 213-21
67. Meador, K.J., Pennell, P.B., May, R.C. (2018). Changes in antiepileptic drug-prescribing patterns in pregnant women with epilepsy. *Epilepsy Behav.*,84:10-4
68. Kinney, M.O., Morrow, J., Patterson, C.C. (2018). 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*,89(12): 1320-3
69. Morrow, J.I., Hunt, S.J., Russell, A.J. (2009). Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*,80(5): 506-11
70. Bjork, M., Riedel, B., Spigset, O. (2018). Association of folic acid supplementation during pregnancy with the risk of autistic traits in children exposed to antiepileptic drugs in utero. *JAMA Neurol.*,75(2): 160-8
71. Husebye, E.S.N., Gilhus, N.E., Riedel, B., Spigset, O., Daltveit, A.K., Bjork, M.H. (2018). Verbal abilities in children of mothers with epilepsy: association to maternal folate status. *Neurology*,91(9): e811-21
72. Harden, C.L., Pennell, P.B., Koppel, B.S. (2009a). Practice parameter update: management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin k, folic acid, blood levels, and breastfeeding. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*,73(2): 142-9

73. Wilson, R.D., Genetics, C., Motherisk, C. (2007). Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*,29(12): 1003-13
74. Pennell PB. (2012). Epilepsies: Diagnosis And Management. Pregnancy, epilepsy, and women's issues *Neurol.*,2(2)34-45
75. Melikova, S., Bagirova, H., Magalov, S. (2020). The impact of maternal epilepsy on delivery and neonatal outcomes. *Childs Nerv. Syst.*,36(4):775-782
76. Crawford, P. (2005). Best practice guidelines for the management of women with epilepsy . *Epilepsia*,9:117-124
77. Ito, S. (2000). Drug therapy for breast-feeding women. *N. Engl. J. Med.*,13;343(2):118-26
78. Veiby, G., Engelsen, B.A., Gilhus, N.E. (2013). Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy. *JAMA Neurol.*,70(11): 1367-74
79. Meador, K.J., Baker, G.A., Browning, N. (2010). Effects of breast-feeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology*,75(22): 1954-60
80. Meador, K.J., Baker, G.A., Browning, N. (2014). Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr.*,168(8): 729-36
81. Yerby, M.S., Kaplan, P., Tran, T. (2004). Risks and management of pregnancy in women with epilepsy . *Cleve. Clin. J. Med.*,71:25-37
82. Harden, C.L., Pennell, P.B., Koppel, B.S. (2009). Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): Vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*,73:142-149
83. Tomson, T., Battino, D. (2009). Teratogenic effects of antiepileptic medications . *Neurol. Clin.*,27:993-1002
84. Hiilesmaa, V.K. (1992). Pregnancy and birth in women with epilepsy. *Neurology*,42:8-11