



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

ANNÉE 2018 N° 77

**ÉTUDE PHÉNOTYPIQUE DE 189 PATIENTS
EXPOSÉS EN ANTÉNATAL A L'ACIDE VALPROIQUE**

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le **25 avril 2018**
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

ARMAND Thibaud

Né le 21/11/1989 à Le Puy en Velay

Sous la direction du Dr PUTOUX DETRE Audrey

Remerciements

À Monsieur le Professeur Charles Patrick EDERY,

Qui m'a fait l'honneur de présider ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail.

Je vous remercie également de m'avoir fait l'honneur de pouvoir rejoindre votre équipe.

À Madame le Docteur Audrey PUTOUX DETRE,

Je te remercie d'avoir inspiré ce travail et accepté de le diriger, de m'avoir accordé ton temps (et ta patience) sans compter...

Merci, de m'avoir soutenu tout au long de sa réalisation et d'avoir guidé ma réflexion par tes conseils judicieux.

Je t'en suis reconnaissant et redevable.

Je n'aurais pu rêver de meilleure directrice de thèse !

À Monsieur le Professeur Vincent DES PORTES DE LA FOSSE,

Je vous remercie du privilège que vous me faites en acceptant d'être membre de mon jury malgré votre emploi du temps surchargé, ce qui signifie beaucoup pour moi.

Je vous remercie également de m'avoir accompagné à des étapes clefs de mon internat et fait découvrir et apprécier la neurologie pédiatrique.

À Monsieur le Professeur Behrouz KASSAI KOUPI,

Vous avez accepté sans hésitation de faire partie de mon jury, je vous remercie pour l'intérêt que vous avez immédiatement porté au sujet. Vous me faites l'honneur de juger mon travail.

Veillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude.

À Madame le Docteur Aurore GOURAUD,

Vous avez si gentiment et spontanément accepté de participer au jury. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et ma reconnaissance.

À Madame Emmanuelle AMAR,

Je vous remercie pour votre disponibilité, le temps et les conseils judicieux que vous nous avez apportés tout au long de la réalisation de ce travail. Vous nous avez accueillis à REMARA avec votre grande sympathie.

Grâce à vous, nous avons pu donner un sens et une profondeur au travail de thèse que j'avais réalisé jusque-là.

Veuillez croire à l'expression de ma profonde considération.

À Madame Lucas MICHON,

Merci à toi pour le temps et surtout la patience que tu as pu avoir pour m'aider à la réalisation des statistiques de ce travail.

Grâce à toi, ce travail est plus complet et plus riche. Merci pour tes conseils, et d'avoir pu éclairer la thèse de ton œil de mathématicien.

À Madame Coline POIZAT-AMAR,

Je te remercie profondément pour le travail que tu as réalisé en commençant le recueil de données. Grâce à toi j'ai pu gagner un temps fou !

À toute l'équipe de génétique clinique,

Merci pour le soutien que vous m'avez apporté. Une pensée pour Linda, qui va prochainement devoir me supporter.

À l'équipe de Face2Gene[®],

Particulièrement à Madame Nicole Fleischer, merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre aide. Dans l'attente de poursuivre notre collaboration.

À mes parents, ma famille,

Merci pour votre soutien sans faille, votre courage de me supporter pendant toutes ces années, pas toujours très simples.

À James,

Pour avoir prêté sa dysmorphie au jeu.

À tous mes amis,

À Sabrina, et aux autres ☹ Merci de m'avoir supporté (spécial Big Up aux colocs) pendant cette dernière année qui a été difficile pour moi.

J'ai hâte de tous pouvoir vous (re)voir pour fêter ça !

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Résumé

Objectifs : L'exposition anténatale à l'acide valproïque (VPA) peut être responsable de malformations congénitales et/ou de troubles du neuro-développement, regroupés sous le terme d'embryo-fœtopathie au Valproate (EFV). Si certains patients peuvent présenter un tableau clinique évocateur, le diagnostic est plus difficile pour d'autres et il n'existe pas de critères diagnostiques bien définis.

Matériel et méthodes : Nous rapportons l'étude phénotypique, les éléments neuro-développementaux et la morphologie faciale (analyse de photographies à l'aide du logiciel FDNA de reconnaissance automatisée du phénotype facial) d'une cohorte de 189 patients exposés en anténatal au VPA seul ou en association à d'autres antiépileptiques (AE).

Résultats : L'analyse de la cohorte confirme un effet dose concernant les malformations, mais aussi concernant les troubles des apprentissages et du comportement. Nous rapportons par ailleurs des signes cliniques peu connus dans ce syndrome. Enfin, nous avons élaboré grâce au logiciel FDNA une image composite illustrant la morphologie faciale de patients exposés au VPA seul comparée à celle de patients exposés à plusieurs AE.

Conclusion : L'analyse de cette cohorte permet de préciser le phénotype de l'EFV et de proposer de nouveaux outils d'aide au diagnostic.

I. Lexique

II. Introduction

1/ Historique

- a. L'acide valproïque
- b. Premières observations suggérant la tératogénicité du Valproate
 - (i) Études animales
 - (ii) Chez l'Homme
- c. Valproate et troubles cognitifs
 - (i) Physiopathologie / Études animales
 - (ii) Valproate et troubles cognitifs chez l'Homme

2/ L'embryo-fœtopathie au Valproate

3/ Les mesures récentes

4/ Objectifs de l'étude

III. Matériel et méthodes

1/ Type d'étude

- a. Population
- b. Sélection des patients
- c. Recueil des données et paramètres étudiés

2/ Analyses statistiques

- a. Tests utilisés
- b. Logiciels utilisés

3/ Analyses morphologiques

- a. L'analyse de visages informatisés
- b. Le mode de recueil iconographique
- c. Critères d'inclusion et de non inclusion
- d. Paramètres étudiés

4/ Droit à l'image et sécurisation des données

IV. Résultats

1/ Données descriptives

- a. Sexe, âge, indications au traitement maternel et doses de Valproate
- b. Données liées à la grossesse
- c. Paramètres et antécédents néonataux
- d. Anomalies congénitales
- e. Antécédents médicaux / Pathologies d'organes
- f. Taille
- g. Développement psychomoteur (motricité fine et globale, langage)
- h. Troubles psychiatriques et troubles du comportement
- i. Scolarité
- j. Anomalies génétiques

2/ Analyses psychométriques / QI

- a. Définitions
- b. Étude du WISC IV dans la cohorte

3/ Corrélations entre les signes cliniques

- a. Analyse des Correspondances Multiples
- b. Clustering
- c. Analyse des corrélations (Statistique de Kendall)

4/ Données pharmacologiques

- a. Effet-Dose
 - (i) Sur le plan neuro-développemental
 - (ii) Sur le plan morphologique
 - (iii) Nombre de prises
- b. Effet de l'association à d'autres antiépileptiques
- c. Dose et évolution de la prescription

5/ Analyses morphologiques

- a. Évolution de la dysmorphie faciale en fonction de l'âge
- b. Effet dose
- c. Effets de l'association à d'autres antiépileptiques
- d. Spécificité de la morphologie faciale

V. Discussion

1/ Limites de l'étude

- a. Biais de sélection
- b. Biais de classement / Collecte de l'information
- c. Biais de confusion / Analyse des données

2/ Valproate et neuro-développement

- a. Effets cognitifs
 - (i) État des connaissances
 - (ii) Dans notre cohorte
- b. Effets psychiatriques et comportementaux
 - (i) Valproate et autisme
 - (ii) Valproate et TDA(H)
 - (iii) Valproate, anxiété et troubles du comportement
- c. Apprentissages et Scolarité
 - (i) Valproate et troubles « dys »
 - (ii) Valproate et scolarité

3/ Les malformations congénitales

- a. Malformations congénitales majeures
- b. Malformations congénitales mineures et anomalies dysmorphiques
- c. Malformations congénitales et dose de Valproate

4/ Un morphotype Marfanoïde ?

- a. Sur le plan morpho-squelettique
- b. Sur le plan cardiovasculaire
- c. Sur le plan ophtalmologique
- d. Perspective

5/ Analyse faciale informatisée

- a. L'outil Face2Gene[®]
- b. Résultats obtenus
- c. Vers un outil d'aide au diagnostic

VI. Conclusions

VII. Bibliographie

VIII. Annexes

Tableaux

- Tableau 1** : Extrait de la notice d'information du Valproate (ANSM)
- Tableau 2** : Indication au traitement par Valproate dans la cohorte
- Tableau 3** : Age, sexe, doses et nombre de prises journalières
- Tableau 4** : Données liées à la grossesse
- Tableau 5** : Paramètres de naissance
- Tableau 6** : Antécédents néonataux
- Tableau 7** : Anomalies congénitales
- Tableau 8** : Pathologies d'organes / « *Fetal Valproate Effect* »
- Tableau 9** : Taille des patients (test Z)
- Tableau 10** : Développement psychomoteur, marche et premiers mots
- Tableau 11** : Motricité globale, motricité fine, langage et prise en charge rééducative
- Tableau 12** : Troubles psychiatriques et intégration
- Tableau 13** : Parcours scolaires
- Tableau 14** : Troubles spécifiques des apprentissages
- Tableau 15** : Examens génétiques réalisés
- Tableau 16** : Anomalies retrouvées en CGH-array
- Tableau 17** : Évaluations psychométriques, comparaison de la cohorte au standard
- Tableau 18** : Odds Ratio des différents phénotypes en fonction de la dose
- Tableau 19** : Odds Ratio pour une prise de 1000 mg des différents phénotypes

Figures

- Figure 1** : Critères diagnostiques des embryo-fœtopathies au Valproate
- Figure 2** : L'analyse des visages informatisés, comment ça marche ?
- Figure 3** : L'analyse photographique, protection des données
- Figure 4** : Histogrammes de répartition troubles du langage, de motricité fine et globale
- Figure 5** : Histogrammes de répartition des troubles psychiatriques / intégration
- Figure 6** : Histogrammes par densité des composantes du QI, « *scatterplots* » et corrélations
- Figure 7** : Analyse des Correspondances Multiples (ACM)
- Figure 8** : Clustering (« *k-means* »)
- Figure 9** : Histogrammes de répartition des phénotypes dans chaque Cluster
- Figure 10** : Analyse des corrélations entre les phénotypes, τ de Kendall
- Figure 11** : Dendrogramme, Arbre hiérarchique de répartition des phénotypes
- Figure 12** : Histogrammes de répartition des phénotypes en fonction de la dose d'exposition
- Figure 13** : Effet de l'association d'un autre antiépileptique sur la dose de Valproate
- Figure 14** : Évolution des doses de Valproate prescrites au cours du temps
- Figure 15** : Évolution de la morphologie faciale en fonction de l'âge
- Figure 16** : Matrice de confusion de la reconnaissance faciale en fonction de l'âge
- Figure 17** : Évolution de la morphologie faciale en fonction de la dose d'exposition
- Figure 18** : Matrice de confusion de la reconnaissance faciale en fonction de la dose
- Figure 19** : Comparaisons binaires / courbe ROC de la morphologie en fonction de la dose
- Figure 20** : Comparaison de la morphologie des patients exposés au Valproate seul / polythérapie
- Figure 21** : Comparaisons binaires, courbe ROC de la morphologie : Valproate seul / polythérapie
- Figure 22** : Discrimination de la morphologie des patients exposés au Valproate / groupes contrôles
- Figure 23** : Matrice de confusion de la morphologie Valproate seul contre groupes contrôles
- Figure 24** : Comparaisons binaires, courbe ROC de la morphologie : Valproate seul / contrôles
- Figure 25** : Face2Gene[®], perspectives et exploitation en clinique

I. Lexique

| | |
|------------------|--|
| ACM | Analyse des Correspondances Multiples |
| ACP | Analyse en Composantes Principales |
| ACPA | Analyse Chromosomique sur Puce à ADN |
| ACR | Arrêt Cardio-Respiratoire |
| AE | Antiépileptiques |
| AFP | Alfa Fœto-Protéine |
| AFTN | Anomalies de Fermeture du Tube Neural |
| ALD | Affection de Longue Durée |
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| ANSM | Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et Produits de Santé |
| APESAC | Association d'Aide aux Parents D'Enfants Souffrant du Syndrome de l'Anticonvulsivant |
| APGAR | Apparence, Pouls, Grimace, Activité, Respiration |
| AVS | Auxiliaire de Vie Scolaire |
| B9 | Vitamine B9, acide folique ou folinique |
| BEP | Brevet d'Études Professionnelles |
| BiBi | Grossesse Gémellaire Bichoriale-Biamniotique |
| CAMSP | Centre d'Action Médico-Sociale Précoce |
| CAP | Certificat d'Aptitude Professionnelle |
| CGH array | Puce d'hybridation génomique comparative |
| CGTC | Crise Généralisée Tonico-Clonique |
| CI | Intervalle de Confiance |
| CIA | Communication Inter-Auriculaire |
| CIA OS | Communication Inter-Auriculaire Ostium Secundum |
| CIM-10 | Classification Internationale des Maladies version 10 |
| CIV | Communication Inter-Ventriculaire |
| CLIS | Classes pour L'Inclusion Scolaire |
| CNAMTS | Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés |
| CNIL | Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés |
| CEDA | Centre d'Évaluation et de Diagnostic de l'Autisme |
| DCI | Dénomination Commune Internationale |
| DI | Déficience Intellectuelle |
| DPN | Diagnostic Périnatal |
| DRT | Détresse Respiratoire Transitoire |
| DSM V | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V° revision |
| EFV | Embryo-fœtopathie au Valproate |
| EGI | Épilepsie Généralisée Idiopathique |
| ETT | Échographie Trans-Thoracique |
| FLP | Fente Labio-Palatine |
| FP | Faux Positifs |
| FVS | Fetal Valproate Syndrome |
| GABA | Gamma-Amino-Butirique Acide |
| HCL | Hospices Civils de Lyon |
| HIPAA | Health Insurance Portability and Accountability Act |
| HIV | Hémorragie Intra-Ventriculaire |
| HRP | Hématome Rétro-Placentaire |
| IA | Insuffisance Aortique |
| ICSI | Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïde |
| ICV | Indice de Compréhension Verbale |
| IGAS | Inspection Générale des Affaires Sociales |
| IM | Insuffisance Mitrale |
| IMC | Infirmité Motrice Cérébrale |
| IME | Institut Médico-Éducatif |
| IMF | Infection Materno-Fœtale |

| | |
|-----------------|---|
| IMG | Interruption Médicale de Grossesse |
| IMPro | Institut Médico-Professionnel |
| IMT | Indice de Mémoire de Travail |
| IRP | Indice de Raisonnement Perceptif |
| IVT | Indice de Vitesse de Traitement |
| LA | Liquide Amniotique |
| MAP | Menace d'Accouchement Prématuro |
| MI | Membres Inférieurs |
| MMH | Maladie des Membranes Hyalines |
| MS | Membres Supérieurs |
| NP | Non Précisé |
| OR | Odd Ratio |
| PCA | Persistance du Canal Artériel |
| PCN | Périmètre Crânien de Naissance |
| PN | Poids de Naissance |
| PNDS | Protocole National de Diagnostic et de Soins |
| QD | Quotient de Développement |
| QI | Quotient Intellectuel |
| QIT | Quotient Intellectuel Total |
| QIV | Quotient Intellectuel Verbal |
| RCIU | Retard de Croissance Intra-Utérin |
| REMAR | REgistre des MAIformations congénitales de la région Rhône-Alpes |
| ROC | Receiving Operating Characteristics |
| RR | Risque Relatif |
| S1 | Première vertèbre sacrée |
| SA | Semaines d'Aménorrhée |
| SEGPA | Section d'Enseignement Général et Professionnel Adapté |
| SESSAD | Services d'Éducation et de Soins Spécialisés à Domicile |
| TCA | Troubles du Comportement Alimentaire |
| TDAH | Troubles Déficitaires de l'Attention avec Hyperactivité |
| TED | Troubles Envahissants du Développement |
| TN | Taille de Naissance |
| TSA | Troubles du Spectre Autistique |
| TSLO | Troubles Spécifiques du Langage Oral |
| ULIS | Unités Localisées pour L'Inclusion Scolaire |
| VG | Ventricule gauche |
| VP | Vrais Positifs |
| VPA | Valproate de Sodium |
| WISC IV | Wechsler Intelligence Scale for Children (4 ^{ème} édition) |
| WPPSI IV | Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (4 ^{ème} édition) |

II. Introduction

1/ Historique

a. L'acide valproïque

L'acide valproïque (VPA) a été synthétisé pour la première fois en 1882 par Beverly S. Burton (**Nogrady et al.**, 2005)⁽¹⁾ en tant qu'analogue de l'acide valérique, naturellement présent dans la valériane. Le VPA a, pendant de nombreuses décennies, eu comme seule utilisation celle d'un solvant métaboliquement inerte pour les composés organiques. Grâce à ses propriétés de solvant, il était fréquemment utilisé dans des tests précliniques de médicaments. En 1962, un jeune doctorant en chimie français Pierre Eymard découvrit de manière fortuite les propriétés anticonvulsivantes du VPA alors qu'il l'utilisait comme solvant pour un certain nombre d'autres composés dérivés de la khelline qui faisaient l'objet d'un criblage pour leur activité antiépileptique. Les résultats préliminaires d'Eymard confirmèrent l'activité anticonvulsivante de son composé. Peu de temps après, le docteur Hélène Meunier, chercheur au laboratoire pharmacologique Berthier à Grenoble, utilisa l'acide valproïque comme solvant pour un composé coumarinique et, bien que chimiquement différente des khellines d'Eymard, cette coumarine présentait des propriétés anticonvulsivantes identiques. Le lien entre les deux études a été rapidement fait, le solvant commun à ces deux études a donc été testé seul : il s'est avéré responsable de l'activité antiépileptique. Leurs découvertes sur les propriétés anticonvulsivantes du valproate ont été publiées dans la revue française *Thérapie* en 1963 (**Meunier et al.**, 1963).⁽²⁾

Bien que plus d'un siècle soit passé depuis la découverte du VPA, son mécanisme d'action n'est qu'imparfaitement compris. Il est complexe, faisant appel à une diminution de l'hyperexcitabilité neuronale à la fois par un renforcement de la transmission d'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et par une inhibition des canaux ioniques sodiques et surtout calciques (*Pharmacology of valproate*).⁽³⁾

En 1967, peu de temps après les travaux de Pierre Eymard, le VPA était commercialisé en France sous l'appellation Dépakine[®], initialement utilisé comme traitement antiépileptique de première ligne aussi bien dans les épilepsies généralisées que focales. Sous la forme de divalproate de sodium (Dépakote[®]) ou de valpromide (Dépamide[®]), il est utilisé en deuxième intention dans les troubles de l'humeur du fait de ses propriétés thymorégulatrices liées à son action GABAergique depuis 1983 (**Kmetz et al.**, 1983)⁽⁴⁾. Il est également utilisé de manière plus anecdotique dans le traitement de fond des migraines dans le cadre de prescriptions hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (**Freitag et al.**, 2002 ; **Spina et al.**, 2004).^(5,6)

Dès l'obtention de l'AMM, le VPA a largement été prescrit à des femmes en âge de procréer. On estime que 3 à 4 grossesses sur 1000 surviennent chez une femme traitée par antiépileptique (**Morrow et al.**, 2006).⁽⁷⁾

b. Premières observations suggérant la tératogénicité du Valproate

(i) Études animales

Les études animales ont, dès 1980, montré un effet tératogène du VPA chez les six espèces animales testées pour le médicament. Le VPA induit des malformations de multiples organes chez la souris, le rat et la gerbille ; des atteintes rénales chez le lapin ; des anomalies de fermeture du tube neural chez le hamster ; des anomalies cranio-faciales et squelettiques chez le primate. Les études de modèles animaux comparant la tératogénicité potentielle des différents antiépileptiques montrent que le VPA a le plus haut index malformatif (**Petrere et al.**, 1986 ; **Ardinger et al.**, 1988 ; **Hendrickx et al.**, 1988).⁽⁸⁻¹⁰⁾

(ii) Chez l'Homme

Le premier rapport suggérant le potentiel malformatif du VPA chez l'humain a été publié au même moment (**Dalens et al.**, 1980 ; **Gomez et al.**, 1981)^(11,12). Les premiers cas de spina bifida aperta chez des enfants dont les mères étaient traitées par VPA lors du premier trimestre de grossesse ont été rapportés au début des années 1980 (**Gomez et al.**, 1981)⁽¹²⁾ notamment par l'équipe lyonnaise du Dr Elisabeth Robert (**Robert et al.**, 1983)⁽¹³⁾. Le Dr Robert, qui dirigeait à l'époque le Registre des Malformations Congénitales de la Région Rhône-Alpes (REMARA), remarque à sa consultation plusieurs cas d'enfants porteurs de spina-bifida dont les mères sont épileptiques. Après vérification dans le registre, elle remarque que sur les 146 cas de spina-bifida enregistrés, 9 ont été exposés au VPA pendant la grossesse. Le lien est rapidement fait, d'autant que la prévalence du spina dans la population générale est de 3/1000.

Entre les années 1980 et 1990 vont se suivre plusieurs publications décrivant des atteintes malformatives en lien avec une exposition anténatale au VPA : dysmorphies faciales, atteintes des organes génitaux (hypospadias), atteintes cranio-faciales (craniosténoses), atteintes cardiaques... (**Dalens et al.**, 1980 ; **Gomez et al.**, 1981 ; **Jager-Roman et al.**, 1986 ; **Bardy et al.**, 1987 ; **Ardinger et al.**, 1988).^(10-12,14,15)

C'est en 1984 que Di Liberti décrit précisément le phénotype d'embryo-fœtopathie au VPA (EFV) chez 7 patients (**Di Liberti et al.**, 1984).⁽¹⁶⁾

Son risque malformatif est 4 à 5 fois supérieur à celui de la population générale. En cas d'utilisation de VPA au cours de la grossesse, on observe une fréquence de malformations allant de 9 à 15 % selon les études (**Artama et al.**, 2005 ; **Wyszynski et al.**, 2005 ; **Morrow et al.**, 2006 ; **Jentink et al.**, 2010).^(7,17-19)

c. Valproate et troubles cognitifs

(i) Physiopathologie / Études animales

La plupart des données animales sur les effets neuro-développementaux des antiépileptiques (AE) proviennent d'études sur les rongeurs (**Favre et al.**, 2013 ; **Mabunga et al.**, 2015)^(20,21), bien que certaines données chez les primates soient disponibles (**Bath et al.**, 2013)⁽²²⁾. Dans ces études animales, les facteurs tels que la dose, le nombre de prises, le fond génétique, le mécanisme de l'épilepsie, peuvent être contrôlés avec précision afin que les effets directs des médicaments puissent être testés. Cependant, ces études ont par définition les limites des modèles animaux et ne peuvent modéliser parfaitement l'effet du médicament aux différents stades du développement humain.

Toutefois, ces études ont montré un effet pro-apoptotique du VPA dans certaines populations de cellules du cerveau en développement (**Bittigau et al.**, 2002 ; **Forcelli et al.**, 2011)^(23,24), une diminution de la prolifération cellulaire ainsi qu'une diminution du nombre de cellules dans l'hippocampe, l'hypothalamus, et le cervelet (**Turski et al.**, 2012)⁽²⁵⁾. Ces études suggèrent que les déficits comportementaux semblent liés à une physiologie altérée de la synaptogenèse dans les neurones survivants plutôt qu'à un effet direct de la quantité de cellules perdues.

Néanmoins, l'apoptose induite par le VPA dans le cerveau en développement semble être un marqueur fiable observé sur le long terme des effets cognitifs / comportementaux.

Il a été montré qu'à l'inverse des malformations, les risques sur le plan cognitif / comportemental sont plus liés à une exposition au troisième trimestre (**Ikonomidou et al.**, 2000).⁽²⁶⁾

Les autres mécanismes proposés conduisant à une l'atteinte neuro-développementale secondaire à l'exposition au VPA, sont la carence en folate, la présence de réactifs intermédiaires (par exemple les époxydes ou les radicaux libres), l'ischémie, les modifications synaptiques, et la suppression neuronale, mais il n'y a pas de preuve forte pour un seul mécanisme (**Velez-Ruiz et al.**, 2015).⁽²⁷⁾

(ii) Valproate et troubles cognitifs chez l'Homme

Chez l'homme, c'est dans les années 1990 à 2000 que plusieurs observations documentent les atteintes psycho-intellectuelles. Les troubles neuro-développementaux et les troubles des apprentissages sont observés dans 30 à 40 % des cas dans la littérature. Il s'agit de troubles du langage, de troubles moteurs, de troubles spécifiques des apprentissages et de troubles du comportement et des interactions sociales. (**Gaily et al.**, 1988 ; **Christianson et al.**, 1994 ; **Moore et al.**, 2000 ; **Williams et al.**, 2001 ; **Nicolai et al.**, 2008).⁽²⁸⁻³²⁾

2/ L'embryo-fœtopathie au Valproate

Le diagnostic d'EFV tel que défini dans le Protocole National de Diagnostic et de Soins paru en mars 2017 implique :

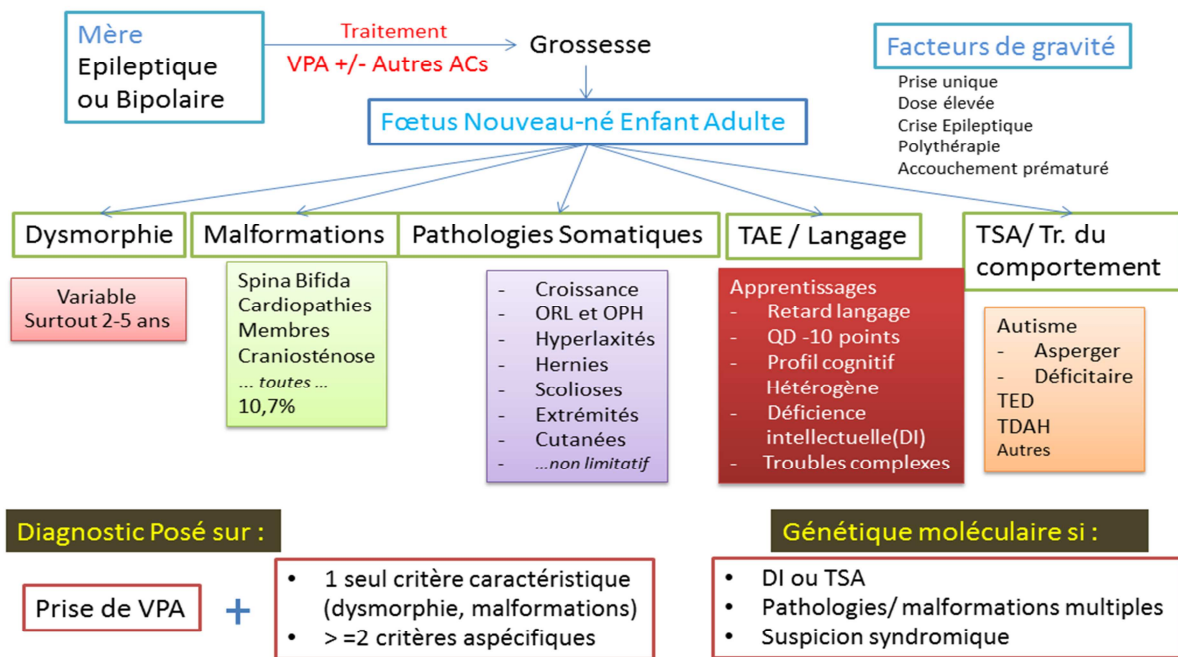
- une mère, épileptique ou atteinte de troubles de l'humeur, traitée par VPA seul ou en association à d'autres AE.
- une grossesse, avec un ou plusieurs fœtus « exposés », qui peuvent développer des atteintes variables.

Ce diagnostic est évoqué sur un faisceau d'arguments : association de malformations, de troubles du développement physique et psycho-intellectuel chez un enfant, adolescent ou adulte dont la mère a pris du VPA, même en présence d'une autre étiologie possible, avec une dysmorphie compatible.

Si certains patients peuvent présenter un tableau clinique évocateur, le diagnostic est plus difficile chez d'autres patients qui peuvent présenter des signes non spécifiques, d'autant qu'il n'existe pas de critères diagnostiques définis.

Les éléments diagnostiques orientant vers une EFV sont repris dans la figure 1 (figure extraite du PNDP Embryo-fœtopathie au Valproate, mai 2017).⁽³³⁾

Le Diagnostic des Embryo-fœtopathies au Valproate est Clinique



AEs =Anti-épileptiques TAE = Troubles de apprentissages de l'enfant TSA: troubles du spectre autistique

Figure 1 (extraite du PNDs Embryo-fœtopathie au Valproate)⁽³³⁾

3/ Les mesures récentes

Bien que le potentiel tératogène du VPA soit connu depuis les années 1980, il faut attendre 2006 pour que l'utilisation du VPA soit déconseillée pendant la grossesse et 2011, année de la création de l'APESAC (Association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'AntiConvulsivant), pour sa contre-indication (tableau 1).

L'APESAC est une association nationale (loi 1901), reconnue d'intérêt général et agréée par le Ministère de la Santé, dont l'objectif est d'améliorer l'information sur les risques du traitement par VPA en cours de grossesse et de proposer une meilleure prise en charge des enfants concernés.

A partir de 2011, les conséquences de l'exposition anténatale au VPA font l'objet d'une médiatisation importante sous l'impulsion de l'APESAC et des mesures ministérielles sont prises.

En 2012, des familles d'enfants atteints du syndrome de l'anticonvulsivant membres de l'APESAC déposent une plainte pour non-signalement d'effets indésirables (*Le quotidien du médecin* 22.05.2015).

En mai 2015, L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) évoque 368 cas de malformations en France, liées à la Dépakine® et ses génériques, depuis sa mise sur le marché en 1960 (*Le Monde Économie* 29.05.2015).

En juin 2015, une extrapolation des données du registre REMERA à la France entière permet d'estimer le nombre de fœtus exposés in utero au VPA et présentant des malformations à au moins 425 de 2006 à 2015.

Au même moment, l'IGAS (Inspection Générale des Affaires Sociales) est saisi par le Ministère de la Santé d'une mission d'enquête sur les spécialités pharmaceutiques contenant du Valproate de sodium (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques).

En janvier 2016, la délivrance du médicament devient interdite sans prescription initiale et annuelle par un spécialiste et soumise à la signature d'un formulaire d'information pour les femmes (tableau 1).

En février 2016, le rapport de l'IGAS est rendu public ⁽³⁴⁾. Dans ce rapport, l'IGAS retrace l'historique des informations disponibles pour évaluer le rapport bénéfices/risques du traitement par VPA chez les femmes enceintes. Il rappelle les trois types d'effets indésirables identifiés dans la littérature scientifique (malformations congénitales, troubles neuro-développementaux et troubles du spectre autistique). Concernant l'organisation de la pharmacovigilance sur le sujet au plan national, cette mission propose que la Direction Générale de la Santé développe une véritable stratégie en matière de pharmaco-épidémiologie incluant les registres des malformations congénitales et les bases de données disponibles. Ils proposent de constituer une cohorte associant parents et enfants issus de grossesses exposées au VPA.

En août 2016, le Ministère de la santé annonce la création d'un Fonds d'Indemnisations pour les victimes.

À partir de mars 2017, des courriers d'information sur les effets indésirables potentiels du VPA, co-signés par la CNAMTS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) et l'ANSM, sont adressés aux professionnels de santé puis aux patientes ayant eu au moins une prescription de VPA en 2016. Au même moment, l'ANSM impose un pictogramme témoignant des risques pendant la grossesse, sur les boîtes des spécialités contenant du VPA. Dans la continuité de ces mesures mises en place pour réduire les risques

malformatifs et neuro-développementaux, une carte patiente est également diffusée aux professionnels de santé concernés. Cette carte doit systématiquement être remise aux patientes lors de la visite annuelle chez le spécialiste, en complément du formulaire d'accord de soins et de la brochure d'information déjà disponibles.

| | |
|------|--|
| 1986 | Prévenir votre médecin si vous êtes enceinte |
| 1995 | Consulter rapidement votre médecin en cas de grossesse ou de désir de grossesse. Votre médecin jugera de l'utilité de poursuivre le traitement |
| 2000 | En cas de grossesse ou de désir de grossesse, prévenez votre médecin. En effet, votre traitement devra éventuellement être adapté et une surveillance particulière devra être mise en route. Au moment de la naissance, une surveillance attentive du nouveau-né sera nécessaire |
| 2004 | En cas de désir de grossesse, prévenez votre médecin, une surveillance particulière devra être mise en place. En cas de grossesse, votre traitement devra éventuellement être adapté. Il est important de ne pas arrêter le traitement car il existe un risque de réapparition de crises pouvant avoir des conséquences pour vous ou votre enfant. Au moment de la naissance, une surveillance attentive du nouveau-né sera nécessaire |
| 2006 | En début de traitement, le médecin s'assurera que vous n'êtes pas enceinte et prescrira si besoin une méthode de contraception (cf. rubrique Grossesse et allaitement). L'utilisation de ce médicament est déconseillée , sauf avis contraire de votre médecin, pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez rapidement votre médecin lui seul pourrait adapter le traitement à votre état. |
| 2009 | L'utilisation de ce médicament est déconseillée tout au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. Prévenez votre médecin de votre désir de grossesse avant d'interrompre votre contraception, afin qu'il puisse éventuellement adapter votre traitement et programmer une surveillance particulière de votre grossesse. De même, prévenez immédiatement votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte. Dans tous les cas, vous ne devez pas interrompre votre traitement antiépileptique de vous-même sans l'accord de votre médecin car il existe un risque de réapparition des crises pouvant avoir des conséquences néfastes pour vous et votre enfant |
| 2010 | L'utilisation de ce médicament est déconseillée tout au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. La prise de ce médicament au cours de la grossesse est susceptible d'entraîner des malformations du fœtus, des troubles de la coagulation chez le nouveau-né, des troubles du développement et des troubles autistiques chez l'enfant. Avant d'interrompre votre contraception, prévenez votre médecin de votre désir de grossesse afin qu'il puisse éventuellement adapter votre traitement et programmer une surveillance particulière de votre grossesse. De même, prévenez immédiatement votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte. Dans tous les cas, vous ne devez pas interrompre votre traitement antiépileptique de vous-même sans l'accord de votre médecin. |
| 2011 | <u>Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes enceinte ou en âge de procréer, sauf indication contraire de votre médecin. Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement.</u> La prise de ce médicament au cours de la grossesse est susceptible d'entraîner des malformations du fœtus, des troubles de la coagulation chez le nouveau-né, des troubles du développement et des troubles autistiques chez l'enfant. Avant d'interrompre votre contraception, prévenez votre médecin de votre désir de grossesse afin qu'il puisse éventuellement adapter votre traitement et programmer une surveillance particulière de votre grossesse. De même, prévenez immédiatement votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte. Dans tous les cas, vous ne devez pas arrêter votre traitement de vous-même sans l'accord de votre médecin |

| | |
|------|---|
| 2014 | L'exposition in utero au valproate de sodium entraîne un risque de malformations d'environ 11 %, un risque de troubles neuro-développementaux pouvant atteindre jusqu'à 30 à 40 % des enfants d'âge préscolaire exposés in utero au valproate |
| 2015 | <p>Mise en garde. Les enfants exposés in utero au valproate présentent un risque élevé de troubles graves du développement (intellectuel et moteur) et du comportement (jusqu'à 30 à 40 % des cas) et/ou de malformations (environ 10 % des cas). Si vous êtes une fille, une adolescente, une femme en âge de procréer ou une femme enceinte, votre médecin spécialiste ne pourra vous prescrire le valproate qu'en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement. Si vous envisagez une grossesse, vous ne devez pas interrompre votre traitement sans en avoir parlé avec votre médecin et convenu d'un autre traitement si cela est possible. Votre médecin discutera de cela avec vous mais vous devez suivre les conseils donnés à la rubrique 2 de cette notice. Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin ne pourra vous prescrire le valproate qu'en cas d'échec des autres traitements. Le valproate est dangereux pour l'enfant à naître s'il est pris pendant la grossesse.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le valproate expose à un risque s'il est pris pendant la grossesse. Plus la dose est élevée, plus les risques sont importants ; toutefois, toutes les doses exposent à ce risque. • Les enfants exposés in utero au valproate présentent des risques élevés de malformations graves et de troubles du développement (intellectuel et moteur) et du comportement. Les malformations rapportées incluent la spina bifida (malformation osseuse de la colonne vertébrale, dont un premier cas est publié en 1981), des malformations de la face, de la lèvre supérieure et du palais, du crâne, du cœur, des reins, des voies urinaires et des organes génitaux ainsi que des membres. • Si vous prenez du valproate pendant la grossesse, vous avez un risque plus élevé que les autres femmes d'avoir un enfant atteint de malformations. Le valproate étant utilisé depuis de nombreuses années, il est établi que près de 10 % des enfants nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse présentent des malformations, contre 2 à 3 % des enfants dans la population générale. • On estime que jusqu'à 30 à 40 % des enfants d'âge préscolaire dont les mères ont pris du valproate pendant la grossesse présentent des troubles du développement dans leur petite enfance. Les enfants concernés marchent plus tardivement et/ou parlent plus tardivement, et/ou ont des capacités intellectuelles plus faibles que les autres enfants et/ou ont des difficultés de langage et/ou de mémoire. • Les troubles du spectre autistique et l'autisme infantile sont plus souvent diagnostiqués chez les enfants exposés au valproate. • Des données limitées à ce jour indiquent que les enfants sont plus susceptibles de développer des symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH). Grossesse non prévue pendant la poursuite du traitement. <p>Les enfants nés de mères traitées par le valproate ont un risque important de présenter des malformations et des troubles graves du développement qui peuvent se révéler lourdement handicapants. Si vous prenez du valproate et pensez être enceinte, consultez immédiatement votre médecin. N'arrêtez pas votre traitement sans que votre médecin vous l'ait conseillé.</p> <p>Interrogez votre médecin spécialiste sur la prise d'acide folique. L'acide folique peut diminuer le risque général de spina bifida et de fausse couche précoce inhérent à toute grossesse. Néanmoins, il est peu probable qu'il diminue le risque de malformations associées à l'utilisation du valproate.</p> |

Tableau 1 : extraits de la notice d'information du VPA. Résumé des caractéristiques du produit concernant la grossesse, publié par l'ANSM de 1986 à sa dernière mise à jour en 2015.

4/ Objectifs de l'étude

Depuis la création de l'APESAC en 2011, le nombre de consultations d'enfants nés de mères sous VPA pendant la grossesse a considérablement augmenté dans tous les Centres Labellisés Anomalies du Développement (CLAD) et particulièrement à Lyon du fait d'une sollicitation directe de l'APESAC.

Ce travail rapporte l'étude phénotypique, les éléments neuro-développementaux et la morphologie faciale des patients qui sont venus consulter dans le service de génétique clinique de Lyon dans le cadre d'une exposition anténatale au VPA, seul ou en association à d'autres AE.

Il s'agit d'une étude descriptive dont l'objectif est d'améliorer les connaissances sur le phénotype associé à l'exposition anténatale au VPA.

III. Matériel et méthodes

1/ Type d'étude

a. Population

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle et monocentrique (Hospices Civils de Lyon : HCL).

La population étudiée comprend l'ensemble des patients ayant consulté dans le service de génétique clinique de l'Hôpital Femme Mère Enfant dans le cadre d'une exposition anténatale au VPA.

b. Sélection des patients

Tous les patients ayant consulté entre octobre 2013 et août 2017 ont été intégrés dans l'étude. Le seul critère d'inclusion était la présence d'une exposition anténatale au VPA qu'elle soit seule ou en association à un/d'autre(s) antiépileptique(s), quelle que soit la dose. L'exposition intra-utérine au VPA était présente au minimum pendant le premier trimestre de la grossesse.

Le critère d'exclusion était : l'absence de traitement par VPA pendant le premier trimestre de gestation.

Au total, 189 patients ont été inclus dans l'étude.

c. Recueil des données et paramètres étudiés

Les données ont été recueillies par analyse des dossiers médicaux. Les dossiers médicaux papiers de chaque patient ont été consultés dans le service de génétique clinique, ainsi que les dossiers informatisés via l'application *Easily*[®] (système d'information hospitalier propre aux HCL). Les dossiers médicaux informatisés des mères ont également été consultés via *Easily*[®] lorsque celles-ci étaient suivies aux HCL afin de compléter les données liées à la grossesse ainsi que l'indication du traitement par VPA.

Les paramètres qui ont été analysés sont les suivants :

- Les données démographiques : âge, sexe.
- L'indication du traitement par VPA chez la mère.
- La dose administrée de VPA et le nombre de prises journalières.
- La prise ou non d'autres AE et leur(s) dose(s).
- La présence d'antécédents familiaux ainsi que la notion de troubles des apprentissages chez les parents.
- Les données obstétricales : exposition(s) éventuelle(s) à d'autres toxiques, résultats des échographies et des amniocentèses avec leurs indications si elles avaient lieu, présence ou non de crises généralisées avec leurs éventuelles conséquences.
- Les données néonatales : paramètres de naissance, scores APGAR, présence d'éventuels antécédents néonataux.
- La présence de malformations ou de pathologies d'organes au niveau : cardiaque, néphrologique, squelettique, cranio-facial, génital, cérébral, cutané, ORL et ophtalmologique.
- Les étapes du développement psychomoteur : difficultés de motricité globale ou fine, âge de la marche, présence de difficultés de langage et âge des premiers mots, nécessité ou non d'une rééducation en kinésithérapie, psychomotricité ou en orthophonie.
- La présence de troubles psychiatriques et du comportement : TDAH, troubles du spectre autistique, troubles du comportement, troubles anxieux, difficultés d'intégration sociale, nécessité d'un suivi par une psychologue ou un psychiatre.
- Le déroulement et les modalités de la scolarité pour la maternelle, la primaire, le collège, le lycée, le milieu professionnel.
- Les scores des tests psychométriques et leurs différents subtests s'ils ont été réalisés : WPPSI IV et WISC IV.
- Les recherches génétiques éventuelles et leurs résultats (caryotype, CGH-Array (puce d'hybridation génomique comparative), recherche d'X-fragile, exome).

2/ Analyses statistiques

a. Tests utilisés

Un outil de statistiques descriptives multivariées, l'Analyse des Correspondances Multiples (ACM) a été utilisé pour décrire la cohorte, étudier sa variabilité et l'association entre les phénotypes. L'ACM est une méthode factorielle adaptée pour la représentation de grands tableaux de données dans lesquels un ensemble d'individus (lignes du tableau Excel[®], ici 189) est décrit par un ensemble de variables qualitatives importants (les colonnes de notre tableau de données, 91 pour le nôtre). Dans cette méthode, on associe aux lignes et aux colonnes de notre tableau de données, un nuage de points évoluant dans un espace de grande dimension. Cette analyse permet donc de représenter sur un plan en deux dimensions une grande partie de l'information de notre tableau de manière visuelle.

A partir de l'analyse ACM, afin de voir s'il était possible de mettre en évidence des groupes de patients avec un phénotype homogène, un « *clustering* » (ou partitionnement des données) a été réalisé, par la méthode des *k*-moyennes (« *k-means* »). A partir du nuage de points obtenu lors de la réalisation de l'ACM (chaque point sur l'ACM représentant un patient), nous souhaitons voir si des groupes homogènes (« *clusters* ») ressortent. L'algorithme des *k*-moyennes laisse un paramètre libre : le nombre de clusters (*k*). Généralement il est choisi empiriquement par l'utilisateur (ce qui est subjectif et fait donc perdre de la puissance au test). Afin d'être le plus objectif possible dans la détermination du nombre de clusters, nous avons utilisé le statistique Gap qui permet le calcul de *k* (du nombre de clusters) (Tibshirani *et al.*, 2001).⁽³⁴⁾

Un test d'hypothèse *t* de Student a été utilisé pour l'analyse des variables continues (variables numériques ayant un nombre infini de valeurs entre deux valeurs) afin de les comparer à la population générale. Il s'agit d'un test paramétrique se basant sur des distributions statistiques supposées de nos données suivant une gaussienne. Cette hypothèse de distribution de nos données suivant une loi normale a été vérifiée par le test de Shapiro-Wilk (test de normalité). Le test de Shapiro-Wilk permet de tester l'hypothèse nulle (H₀ = hypothèse postulant l'égalité entre des paramètres statistiques de deux échantillons dont elle fait l'hypothèse qu'ils sont pris sur des populations équivalentes), selon laquelle notre échantillon est issu d'une population normalement distribuée.

Par analogie au test de Student, un test d'hypothèse de Fisher a été utilisé pour l'analyse des variables qualitatives (les variables qui ne sont pas quantitatives contiennent des valeurs qui expriment une qualité) afin de comparer la cohorte à la moyenne de la population générale. Il permet de tester l'hypothèse nulle (H₀) que les lois normales de distribution de notre population et de la population générale ont la même variance.

Un test de Pearson et une statistique \mathbf{T} de Kendall ont permis d'étudier la corrélation entre les variables continues. Les coefficients de corrélation calculés permettent de donner une mesure synthétique de l'intensité de la relation entre les variables continues étudiées.

Le test de corrélation de Pearson a été utilisé pour évaluer la relation linéaire entre les variables continues (la relation est dite linéaire lorsqu'une modification de l'une des deux variables étudiées est associée à une modification proportionnelle de l'autre variable). Le test \mathbf{T} de Kendall a permis l'étude de la relation non-linéaire entre les variables continues, on parle aussi d'étude de corrélation de rang entre les variables étudiées (la corrélation de rang est utilisée, lorsque deux variables semblent corrélées sans que la relation entre les deux variables soit de type affine/linéaire). Le test \mathbf{T} consiste à trouver un coefficient de corrélation, non pas entre les valeurs prises par les deux variables mais entre les rangs de ces valeurs. Il estime à quel point la relation entre les deux variables étudiées peut être décrite par une fonction monotone. Dans une relation monotone, contrairement au modèle linéaire de Pearson, les variables ont tendance à changer ensemble, mais pas nécessairement à une vitesse constante. Une corrélation parfaite de +1 ou -1 est obtenue quand l'une des variables est une fonction monotone parfaite de l'autre.

L'association entre la dose de VPA prescrite et le phénotype a été étudiée grâce à des modèles linéaires généralisés de régressions binomiales ou des régressions de Poisson dans le cas de variables à expliquer continues entières. L'éventuelle confusion liée à la prescription d'un autre AE a été contrôlée.

Des modèles linéaires ont été construits pour étudier l'évolution de la dose de VPA dans le temps. Un test de Pearson a été réalisé pour la régression linéaire, puis un lissage par une régression non-paramétrique (LOESS). La méthode LOESS est un type de régression non paramétrique qui repose sur la méthode des k plus proches voisins. L'un des principaux avantages de cette technique est qu'elle rend inutile la définition d'une unique fonction globale qui décrirait l'ensemble de notre modèle de régression, puisque la méthode consiste à calculer autant de fonctions locales qu'il y a de segments de données (ici les patients, représentés par des points noirs). Cette technique s'avère plus proche de ce qui est observé en réalité : c'est un lissage pondéré localement du nuage de points des patients (points noirs sur le graphique).

Enfin, un test **Z** a été effectué pour étudier la taille standardisée selon l'âge et le sexe. Test **Z** est un terme générique désignant un test statistique dans lequel la statistique de test suit une loi normale sous l'hypothèse nulle (H_0). La taille standardisée a été calculée de la manière qui suit (taille standardisée = (taille-taille moyenne de ce sexe à cet âge) / (écart-type de ce sexe à cet âge)).

Le seuil de significativité a été fixé dans notre étude pour une *p-value* < 0,05.

b. Logiciels utilisés

Les codes ont été implémentés en **R** sous Windows[®], version 3.4.2. Le logiciel **R** et les paquets **R** ont été obtenus sur le site <http://www.r-project.org/>. Les graphiques ont été dessinés avec l'outil ggplot2.

3/ Analyses morphologiques

a. L'analyse de visages informatisés

L'analyse automatisée des visages a été réalisée à l'aide de la technologie d'analyse de dysmorphologie faciale (FDNA), utilisée dans un outil logiciel propriétaire appelé Face2Gene[®] (FDNA Inc., Boston, MA). Il s'agit d'un logiciel disponible gratuitement sur internet. Chaque demande d'inscription est examinée par l'équipe FDNA puis validée si l'utilisateur est un professionnel de santé.

Cette technologie combine plusieurs méthodes de reconnaissance faciale à partir de photographies de face pour générer des informations précises et spécifiques malgré les différences individuelles dans les variables telles que l'ethnicité, le sexe et l'âge.

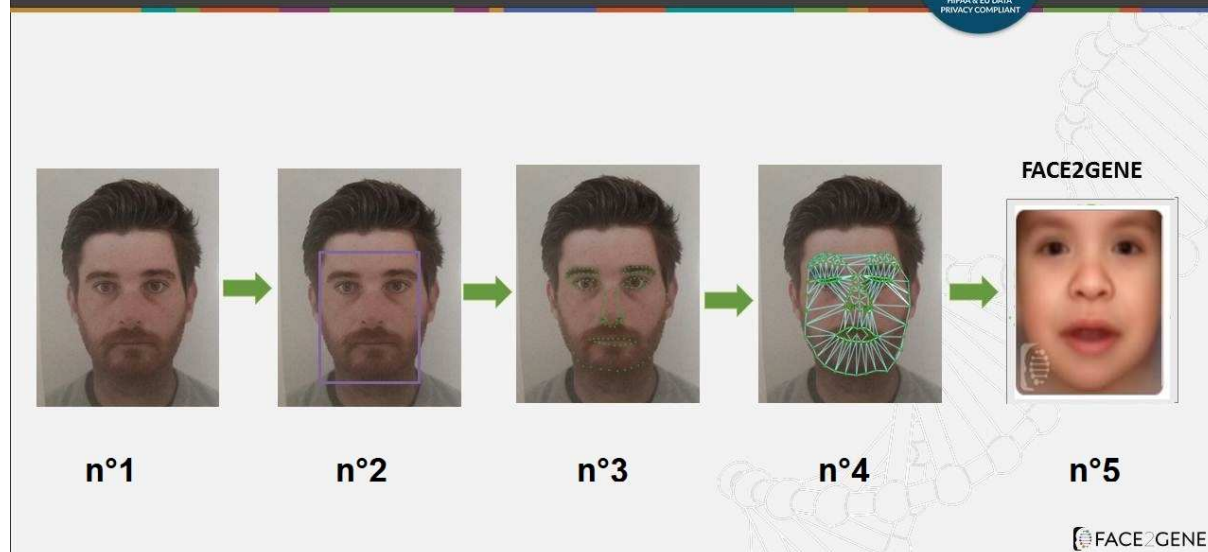


Figure 2

Comme le montre la figure 2, le visage du sujet (image n°1) est tout d'abord détecté dans l'image (image n°2). Il est analysé par un algorithme de détection du visage basé sur la détection en cascade pseudo-Haar (**Viola et Jones, 2011**)⁽³⁵⁾, et l'arrière-plan est mis au rebut. Ensuite, 130 points anatomiques sont positionnés sur le visage. Ces points anatomiques, également appelés points fiduciaux, sont détectés individuellement au sein de l'image par le même processus d'apprentissage machine de pseudo-Haar (image n°3). L'algorithme de détection comprend une cascade pseudo-Haar pour chaque point fiducial.

Ensuite, une traduction en langage purement informatique du visage est réalisée. A partir de ces points fiduciaux, sont calculés différentes longueurs, angles et ratios (image n°4). En somme, le système code la face détectée, comme une compilation de mesures, chacune décrivant l'apparence à un point spécifique du visage. Celles-ci forment collectivement un modèle robuste du visage qui peut être facilement comparé à d'autres visages. En outre, des vecteurs de motifs binaires locaux sont utilisés pour capturer l'apparence de l'ensemble du visage. Toutes ces valeurs sont ensuite utilisées en combinaison avec des statistiques modèles (réseaux Bayésien) pour évaluer la présence de traits dysmorphiques et évaluer une éventuelle similitude avec une multitude de syndromes génétiques pour lesquels le logiciel a été formé à la reconnaissance (Principe de l'apprentissage supervisé dit profond / « *deep learning* »).

b. Le mode de recueil iconographique

Lors de la consultation de génétique, des photographies sont systématiquement prises avec l'accord oral des patients ou, pour les mineurs, de leurs parents. Les photographies prises sont ensuite stockées sur un serveur intranet annexe. Ce serveur est accessible uniquement au personnel des Hospices Civils de Lyon ayant les habilitations informatiques du service de génétique.

c. Critères d'inclusion et de non inclusion

Les photographies des patients qui n'étaient pas strictement de face ont été exclues de l'analyse car non reconnues par le logiciel (cf. description ci-dessus).

Par ailleurs, les patients pour lesquels une anomalie génétique avait été identifiée ont été exclus de l'analyse afin de limiter les biais de confusion.

Les autres critères d'inclusion et de non inclusion varient en fonction des différentes analyses étudiées ; ils sont définis ci-dessous.

d. Paramètres étudiés

Trois analyses différentes ont été réalisées. Pour chacune de ces analyses, des « masques faciaux » informatiques ont été réalisés à partir des photos des patients.

La première analyse étudie l'évolution de la morphologie faciale en fonction de l'âge des sujets. Dans cette analyse, seuls les patients exposés au VPA seul, ont été étudiés (125 patients). Un masque composite facial a été réalisé pour chacun des six sous-groupes d'âge suivants : < 2 ans (11 patients) ; ≥ 2 et < 5 ans (16 patients) ; ≥ 5 et < 10 ans (33 patients) ; ≥ 10 et < 15 ans (28 patients) ; ≥ 15 et < 20 ans (19 patients) ; ≥ 20 ans (18 patients).

La deuxième analyse a consisté en l'étude de la morphologie faciale en fonction de la dose journalière de VPA prise par la mère pendant la grossesse. Seules les photographies disponibles d'enfants âgés de 2 à 15 ans exposés seulement au VPA en anténatal ont été étudiées. Dans cette analyse, 80 patients ont été répartis en 4 sous-groupes avec à chaque fois réalisation d'un « masque facial ». Les sous-groupes sont : dose ≤ 750 mg (15 patients), dose de 1000 mg (34 patients), dose comprise entre 1250 et 1500 mg (19 patients), et dose ≥ 1750 mg (12 patients).

La troisième analyse a consisté à la comparaison du morphotype des patients exposés au VPA seul par rapport aux patients exposés au VPA en association à d'autres AE. Seuls les patients âgés de 2 à 15 ans ont été étudiés dans cette analyse. Le nombre de patients étudiés est de 80 pour l'exposition au VPA seul, contre 22 patients exposés au VPA associé à d'autres antiépileptiques. Ces deux groupes de patients ont ensuite été comparés à deux autres masques faciaux (réalisés à partir de 80 patients appariés pour l'âge, le sexe et le groupe ethnique). Ces deux masques faciaux ont été réalisés par l'équipe de Face2Gene® à notre demande. Le premier de ces deux masques a été réalisé à partir de patients issus de la population générale, et le deuxième masque a été construit en prenant une combinaison de la morphologie faciale de 80 patients présentant un syndrome dysmorphique.

Les différents masques obtenus ont ensuite été comparés de manière objective par une analyse de validation croisée (« *holdout* »). La validation croisée utilisée dans notre analyse est une technique d'apprentissage automatique (« *machine learning* »), elle permet d'estimer la fiabilité d'un modèle fondé sur une technique d'échantillonnage. Dans cette technique, l'objectif est d'évaluer si les résultats de notre algorithme utilisé pour l'apprentissage pourront se généraliser à de nouvelles données.

La validité de chaque test est exprimée sous la forme de courbes ROC (« *Receiver Operating Characteristic* »), matrices de confusion ainsi que par comparaisons binaires entre les groupes.

La matrice de confusion sert souvent d'outil en apprentissage supervisé pour mesurer la qualité d'un système de classification binaire. Il est surtout intéressant car il permet de montrer rapidement si le système parvient à classer correctement.

La courbe ROC dite aussi courbe sensibilité / spécificité, est une mesure de la performance d'un classificateur binaire, c'est-à-dire d'un système qui a pour objectif de catégoriser des éléments en deux groupes distincts sur la base d'une ou de plusieurs des caractéristiques de chacun de ces éléments. Graphiquement, la mesure ROC est présentée sous la forme d'une courbe qui donne le taux de Vrais Positifs (VP) en fonction du taux de Faux Positifs (FP). En apprentissage supervisé, la statistique de l'AUC (« *Area Under the Curve* ») ROC est souvent utilisée pour la comparaison de deux modèles. Cette mesure donne rapidement une idée de la performance de la classification entre les deux modèles étudiés. Plus l'AUC ROC est proche de 1 pour le modèle étudié, plus la performance du test est bonne. Une AUC ROC de 0,5 correspond à une chance aléatoire de classer en VP et en FP.

Par exemple :

Pour notre troisième analyse, on cherche à évaluer si l'algorithme de détection est suffisamment efficace pour reconnaître de manière fiable le morphotype d'un patient exposé au VPA seul en comparaison à un groupe contrôle. Si les résultats de notre technique de validation croisée s'avèrent statistiquement significatifs, cela signifie que l'algorithme de détection peut de manière fiable discerner un patient exposé au VPA en anténatal si on lui soumet une photo d'un nouveau patient que l'on reçoit en consultation.

4/ Droit à l'image et sécurisation des données

L'accord oral des patients ou de leurs parents pour les mineurs est obtenu pour la réalisation et le stockage des photographies. Concernant l'analyse informatique réalisée via Face2Gene[®], les photos des patients sont converties en une description numérique dépersonnalisée du visage (figure 3). Seule cette description numérique du visage est analysée par le logiciel alors que la photo originale est cryptée et sauvegardée sur un serveur distinct accessible uniquement au professionnel fournissant la photographie. Il est impossible à partir de la description numérique de revenir à une photographie identifiable.

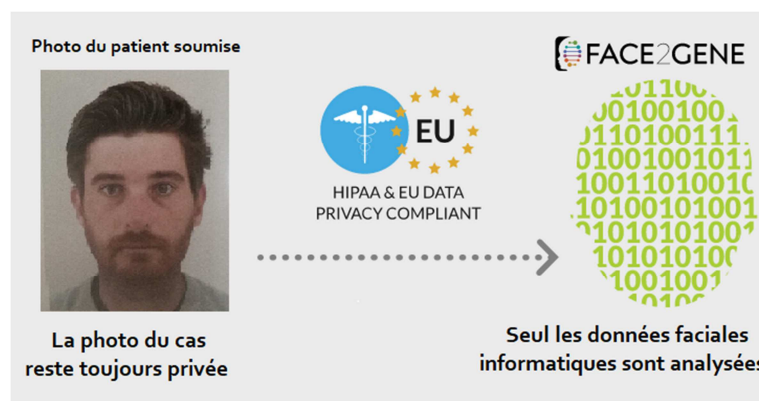


Figure 3

Le logiciel est conforme aux normes et règles de confidentialité des données conformément à l'HIPAA (« *Health Insurance and Accountability Act* ») et à l'Union Européenne.

IV. Résultats

1/ Données descriptives

Sur la période de recueil comprise entre octobre 2013 et août 2017, 189 patients se sont présentés en consultation de génétique au CHU de Lyon dans le cadre d'une exposition anténatale au VPA seul ou en association avec d'autres AE.

a. Sexe, âge, indication du traitement maternel et dose de VPA

L'indication du traitement par VPA est dans cette population très majoritairement l'épilepsie pour 97,8% de la population, contre seulement 2,2% d'indication psychiatrique.

L'indication de traitement chez les mères est précisée lorsque l'information était disponible dans le tableau 2.

| | Nombres patients |
|---|--------------------|
| Épilepsie | 185 (97,8%) |
| <i>Non précisé (NP)</i> | 82 |
| <i>Épilepsie généralisée idiopathique (EGI)</i> | 80 |
| <i>Épilepsie structurelle</i> | 19 |
| <i>Épilepsie Myoclonique Progressive (EMP)</i> | 4 |
| Psychiatrique | 4 (2,2%) |
| <i>Trouble bipolaire</i> | 3 |
| <i>Dépression</i> | 1 |

Tableau 2

Sur les 189 patients inclus, le sexe ratio est équilibré avec 52% de garçons contre 48% de filles. L'âge moyen à la présentation en consultation est de 15,4 ans (avec des extrêmes entre 1 an et 37 ans). L'âge moyen est de 14,9 ans pour les garçons contre 16 ans pour les filles.

La dose moyenne prescrite de VPA est de 1166mg par jour pendant la grossesse. On note une dose moyenne plus faible chez les patients pour qui le VPA était en monothérapie à

1077mg par jour contre 1470mg par jour pour les 43 patients ayant le VPA en association avec d'autres antiépileptiques.

| | n=x Nombre | % Pourcentage | Moyenne | Extrême minimale | Extrême maximale | σ Écart-type |
|------------------------------|---------------|------------------|----------|---------------------|---------------------|------------------------|
| Age des patients | n=189 | 100% | 15,4 ans | 1 an | 37 ans | $\pm 7,2$ ans |
| Age des garçons | n=98 | 52% | 14,9 ans | 1 an | 37 ans | $\pm 7,1$ ans |
| Age des filles | n=91 | 48% | 16 ans | 3 ans | 33 ans | $\pm 7,4$ ans |
| VPA dose | n=189 | 100% | 1166 mg | 250 mg | 3000 mg | ± 450 mg |
| VPA dose monothérapie | n=146 | 77% | 1077 mg | 250 mg | 2000 mg | ± 396 mg |
| VPA dose avec d'autres AE | n=43 | 23% | 1470 mg | 750 mg | 3000 mg | ± 485 mg |
| Nombre de prises journalière | n=189 | 100% | 1,97 | 1 | 3 | $\pm 0,5$ |

Ces données sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3

b. Données liées à la grossesse

Les données recueillies en lien avec la grossesse sont résumées dans le tableau 4.

Le principal antécédent familial est celui d'interruption médicale de grossesse (IMG) pour Anomalie de Fermeture du Tube Neural (AFTN) chez 4,2% des patientes. On retrouve également des difficultés scolaires chez 13,7% des mères.

Le VPA a été pris dans 100% des cas pendant le premier trimestre (critère d'inclusion), contre respectivement 98 et 95% pour les trimestres 2 et 3.

Les toxiques déclarés pris pendant toute la durée de la grossesse sont pour 13,76% un tabagisme actif maternel.

Les grossesses ont été majoritairement marquées par un RCIU (5,29%). On note également un pourcentage élevé de grossesses gémellaires (5,29%) contre 1,7% dans la population générale en France (institut national d'études démographiques, source de 2016). Sur les 12 amniocentèses réalisées pour caryotype foetal, toutes étaient sans anomalies (3 réalisées devant l'âge maternel, 3 devant des signes d'appel échographiques et 6 réalisées pour un risque combiné de trisomie 21 supérieur à 1/250).

| Grossesse | |
|---|---------------|
| Antécédents familiaux | |
| <i>IMG / Spina aperta</i> | 4,20% |
| Troubles apprentissages parents | |
| <i>DI légère mère</i> | 1,06% |
| <i>Difficultés scolaires mère</i> | 13,76% |
| Prise de VPA | |
| <i>Premier trimestre</i> | 100% |
| <i>Deuxième trimestre</i> | 98% |
| <i>Troisième trimestre</i> | 95% |
| Toxiques | |
| <i>Tabac</i> | 13,76% |
| <i>Alcool</i> | 1,06% |
| Grossesse | |
| <i>RCIU</i> | 5,29% |
| <i>Gémellaire</i> | 5,29% |
| <i>Diabète gestationnel</i> | 2,12% |
| <i>Décollement placentaire</i> | 1,59% |
| <i>MAP</i> | 2,12% |
| <i>HTA gravidique</i> | 1,06% |
| <i>Éclampsie</i> | 1,06% |
| <i>Hypokinésie fœtale</i> | 0,53% |
| Amniocentèse | 6,35% |
| <i>Résultats normaux</i> | 100% |
| <i>Age maternel</i> | 1,59% |
| <i>Risque combiné</i> | 3,17% |
| <i>Malformations</i> | 1,59% |
| Crises généralisées pendant la grossesse | |
| <i>1 Crise</i> | 6,88% |
| <i>2 Crises</i> | 4,23% |
| <i>3 Crises</i> | 1,59% |
| <i>4 Crises</i> | 0,53% |

Tableau 4

c. Paramètres et antécédents néonataux

Les paramètres de naissance étaient disponibles pour les 189 patients (âge gestationnel, poids de naissance, taille de naissance, PC de naissance et score d'APGAR à 1 et 5 minutes). Les données minimales, maximales, les moyennes et les écarts types de chacun de ces paramètres sont résumés dans le tableau 5.

L'âge gestationnel moyen est de 39SA+3j, (avec des extrêmes entre 30SA+6j et 41SA+6j), le poids de naissance moyen est de 3155g ± 511 g, la taille de naissance moyenne de 49,6 cm ± 2,3 cm, le PC moyen de naissance est de 33,9 cm ± 1,66 cm. Enfin, le score d'APGAR moyen est de 9,5 / 9,8 à respectivement 1 et 5 minutes de vie.

| Paramètres de naissance | | | | |
|-------------------------|---------|------------------|------------------|------------|
| | Moyenne | Extrême minimale | Extrême maximale | Écart-type |
| Age gestationnel (SA) | 39SA+3j | 30SA+6j | 41SA+6j | ± 12,52j |
| Poids naissance (g) | 3155 | 1590 | 4500 | ± 511g |
| Taille naissance (cm) | 49,6 | 41 | 54 | ± 2,34 |
| PC naissance (cm) | 33,9 | 28 | 37 | ± 1,66 |
| APGAR (1 min) | 9,5 | 2 | 10 | ± 1,2 |
| APGAR (5 min) | 9,8 | 4 | 10 | ± 0,7 |

Tableau 5

Les principaux antécédents néonataux recueillis sont résumés dans le tableau 6.

| Antécédents néonataux | n=x | % |
|--|-----|-------|
| <i>Aucun</i> | 178 | 94,2% |
| <i>Hypotonie initiale</i> | 3 | 1,6% |
| <i>Détresse respiratoire transitoire</i> | 2 | 1,0% |
| <i>Infection materno-fœtale à streptocoque B</i> | 1 | 0,5% |
| <i>Syndrome de sevrage</i> | 2 | 1,0% |
| <i>Difficultés de succion</i> | 2 | 1,0% |
| <i>Arthrogrypose</i> | 1 | 0,5% |

Tableau 6

d. Anomalies congénitales

Les principales anomalies congénitales sont représentées dans le tableau 7, appareil par appareil. Par anomalies congénitales, nous entendons toute anomalie de structure ayant un impact chirurgical, médical ou esthétique. Il s'agit d'anomalies morphologiques du développement embryonnaire.

Cardiaques

| | | |
|--|---------|-------|
| <i>Échographie trans-thoracique réalisée</i> | 143/189 | 75,6% |
| <i>Anomalies (nombre total de patients)</i> | 22/143 | 15,4% |
| <i>Communication inter-ventriculaire</i> | 8 | 5,6% |
| <i>Communication inter-auriculaire</i> | 7 | 4,9% |
| <i>Sténose pulmonaire</i> | 3 | 2,1% |
| <i>Double Arc Aortique</i> | 2 | 1,4% |
| <i>Sténose aortique</i> | 2 | 1,4% |
| <i>Prolapsus mitral*</i> | 2 | 1,4% |
| <i>Hypertrophie du ventricule gauche*</i> | 2 | 1,4% |

Squelettiques

| | | |
|---|----|-------|
| <i>Anomalies (nombre total de patients)</i> | 34 | 18% |
| <i>Défaut fermeture S1</i> | 3 | 1,6% |
| <i>Transversomégalie Lombosacrée</i> | 1 | 0,5% |
| <i>Pectus excavatum*</i> | 11 | 5,8% |
| <i>Pectus excavatum chirurgical</i> | 1 | 0,5% |
| <i>Déformation thoracique parasternale</i> | 1 | 0,5% |
| <i>Genu recurvatum*</i> | 13 | 6,9% |
| <i>Metatarsus varus*</i> | 23 | 12,2% |
| <i>Pes Planus*</i> | 25 | 13,2% |

Colonne*

| | | |
|---------------------------|----|-------|
| <i>Scoliose (total) *</i> | 35 | 18,5% |
| <i>Chirurgie</i> | 1 | 0,5% |
| <i>Corset</i> | 15 | 7,9% |
| <i>Kinésithérapie</i> | 5 | 2,6% |
| <i>Surveillance</i> | 14 | 7,4% |

Mains

| | | |
|---|----|------|
| <i>Anomalies (nombre total de patients)</i> | 16 | 8,5% |
| <i>Polydactylie pré-axiale</i> | 2 | 1% |
| <i>Hypoplasie du rayon radial</i> | 1 | 0,5% |
| <i>Anomalies des pouces**</i> | 15 | 7,9% |

Tissu de soutien

| | | |
|---|----|------|
| <i>Anomalies (total)</i> | 12 | 6,3% |
| <i>Hernies inguinales*</i> | 11 | 5,8% |
| <i>Persistance canal péritonéo-vaginal*</i> | 1 | 0,5% |

Dermatologique

| | | |
|-----------------|---|------|
| <i>Angiome*</i> | 9 | 4,8% |
|-----------------|---|------|

Ophtalmologiques

| | | |
|--------------------------------|---|------|
| <i>Anomalies (total)</i> | 2 | 1% |
| <i>Malformation papillaire</i> | 1 | 0,5% |
| <i>Colobome rétinien</i> | 1 | 0,5% |

Génitales

| | | |
|-----------------------------|----|-------|
| <i>Anomalies (total)</i> | 24 | 11,6% |
| <i>Cryptorchidie</i> | 10 | 5,3% |
| <i>Hypospadias</i> | 8 | 4,2% |
| <i>Ectopie testiculaire</i> | 2 | 1% |
| <i>Micropénis</i> | 2 | 1% |

| | | |
|---|---------|-------|
| <i>Verge coudée</i> | 1 | 0,5% |
| <i>Utérus bicorne</i> | 1 | 0,5% |
| Arbre Urinaire | | |
| <i>Écho abdominale réalisée</i> | 140/189 | 74% |
| <i>Anomalies (total)</i> | 5 | 2,5% |
| <i>Rein multikystique</i> | 2 | 1% |
| <i>Agénésie rénale unilatérale</i> | 1 | 0,5% |
| <i>Ectopie rénale</i> | 2 | 1% |
| Cranio-Facial | | |
| <i>Anomalies (total)</i> | 23 | 12% |
| <i>Trigonocéphalie</i> | 8 | 4,2% |
| <i>Prognathisme opéré</i> | 2 | 1% |
| <i>Micrognathie opérée</i> | 2 | 1% |
| <i>Fente labio-palatine</i> | 3 | 1,6% |
| <i>Agénésies dentaires</i> | 3 | 1,6% |
| <i>Dysplasie oreille interne</i> | 1 | 0,5% |
| <i>Hypoplasie étage moyen opérée</i> | 4 | 2,1% |
| Cérébrales | | |
| <i>Imagerie (TDM/IRM) disponible</i> | 50/189 | 26,4% |
| <i>Anomalies (total)</i> | 14 | 28% |
| <i>Chiari type 1</i> | 5 | 10% |
| <i>Atrophie vermienne</i> | 4 | 8% |
| <i>Séquelles ischémie néonatale*</i> | 2 | 4% |
| <i>Dilatation ventriculaire modérée</i> | 3 | 6% |

Tableau 7

Note concernant le tableau 7 :

- Les anomalies marquées avec une * ne sont pas à proprement parler des anomalies congénitales, nous avons choisis de mettre l'ensemble des anomalies morphologiques chez nos patients. Comme nous allons voir dans la discussion nous avons été face à des difficultés de définitions entre les différentes études. Nous utilisons ici la classification utilisé dans l'étude de **Moore et al.**, 2000.⁽³⁰⁾

e. Antécédents médicaux / Pathologies d'organes

Il existe dans la population étudiée, certaines associations décrites dans la littérature comme faisant partie du « *Fetal Valproate Effect* », que nous pouvons traduire par effets foetaux du Valproate. Il s'agit d'atteintes non malformatives, que nous avons pu constater dans la cohorte. Ces dernières sont décrites dans le tableau 8.

| Neurologique | | |
|-------------------------------------|-----------|--------------|
| <i>Épilepsie</i> | 13 | 6,9% |
| <i>Syndrome de West</i> | 2 | 1% |
| <i>Post traumatique</i> | 1 | 0,5% |
| <i>Épilepsie Absence</i> | 8 | 4,2% |
| <i>Épilepsie NP</i> | 2 | 1% |
| <i>DI légère</i> | 4 | 2,1% |
| Ophtalmologique | | |
| <i>Strabisme</i> | 18 | 9,5% |
| <i>Troubles de la réfraction</i> | 64 | 33,9% |
| ORL | | |
| <i>ATT</i> | 58 | 30,7% |
| <i>Adénoïdectomie</i> | 21 | 11,1% |
| <i>Amygdalectomie</i> | 15 | 7,9% |
| <i>Surdité transmission</i> | 3 | 1,6% |
| <i>Cholestéatome</i> | 1 | 0,5% |
| Réno-Urinaires | | |
| <i>Hypotonie pyélocalicelle</i> | 2 | 1% |
| <i>Reflux vésico-urétéral</i> | 5 | 2,6% |
| <i>Énurésie diurne (Primaire)**</i> | 7 | 3,7% |
| Digestif | | |
| <i>Constipation Opiniâtre**</i> | 16 | 8,5% |
| <i>Encoprésie**</i> | 8 | 4,2% |
| Divers | | |
| <i>Hyperlaxité</i> | 78 | 41,3% |

Tableau 8

Note concernant les tableaux 7 et 8 :

- Les antécédents marqués avec ** sont probablement sous-estimés. Ils semblent plus fréquents en pratique (Biais lié au caractère rétrospectif de l'étude / données manquantes).

f. Taille

On retrouve chez les patients de notre cohorte une taille significativement plus grande lorsqu'on les compare avec des individus de la population générale ayant les mêmes caractéristiques (tableau 9).

| | Moyenne | <i>p-value</i> (du test Z) * | H0 ou Hypothèse nulle |
|---------------------|---------|------------------------------|-----------------------|
| Taille standardisée | 0,30 | 6×10^{-5} | Taille standardisée=0 |

Tableau 9

*On définit la taille standardisée (**Z score**) comme : taille – taille moyenne pour un individu ayant les mêmes caractéristiques (sexe et âge notamment) divisé par l'écart-type des individus avec les mêmes caractéristiques.

g. Développement psychomoteur (motricité fine et globale, langage)

Les grandes étapes du développement psychomoteur avec focalisation sur la motricité globale, principalement l'âge de la marche, des données sur la motricité fine et sur le langage (avec notamment l'âge d'apparition des premiers mots) sont décrites dans les tableaux 10 et 11 et la figure 4.

L'âge de la marche est connu chez les 189 patients avec une moyenne à 16,9 mois \pm 5,4 mois (extrêmes entre 9 et 40 mois). L'âge d'apparition des premiers mots est connu pour 159/189 enfants, l'âge moyen est de 20,2 mois \pm 6,8 mois (extrêmes entre 10 et 45 mois).

| | Pourcentage | Moyenne | Extrême minimale | Extrême maximale | Écart-type |
|------------------------------|-------------|-----------|------------------|------------------|----------------|
| Age des premiers mots | | | | | |
| <i>Connu</i> | 84,13% | 20,2 mois | 10 mois | 45 mois | \pm 6,8 mois |
| <i>Connu normal</i> | 44,97% | 14,6 mois | 10 mois | 16 mois | \pm 1,5 mois |
| <i>Connu avec retard</i> | 39,15% | 26,6 mois | 22 mois | 45 mois | \pm 4,2 mois |
| Age de la marche | | | | | |
| <i>Connu</i> | 100% | 16,9 mois | 9 mois | 40 mois | \pm 5,4 mois |
| <i>Connu normal</i> | 69,84% | 14,1 mois | 9 mois | 17 mois | \pm 1,9 mois |
| <i>Connu avec retard</i> | 30,16% | 23,2 mois | 18 mois | 40 mois | \pm 5,7 mois |

Tableau 10

La motricité fine, a quant à elle, été analysée de manière binaire, à savoir présence ou absence de difficultés. Le tableau 11 reprend également les prises en charge rééducatives dont ont bénéficié les enfants au cours de leur suivi.

| Motricité globale | |
|---|---------------|
| <i>Apparition normale de la marche</i> | 69,84% |
| <i>Retard acquisition de la marche</i> | 30,16% |
| Motricité fine | |
| <i>Normale</i> | 70,90% |
| <i>Difficultés</i> | 29,10% |
| Langage | |
| <i>Apparition normale des premiers mots</i> | 55,03% |
| <i>Premiers mots retardés</i> | 44,97% |
| Prise en charge rééducative | |
| <i>Kinésithérapie</i> | 30,69% |
| <i>Psychomotricité</i> | 31,22% |
| <i>Ergothérapie</i> | 13,76% |
| <i>Orthophonie</i> | 53,97% |

Tableau 11

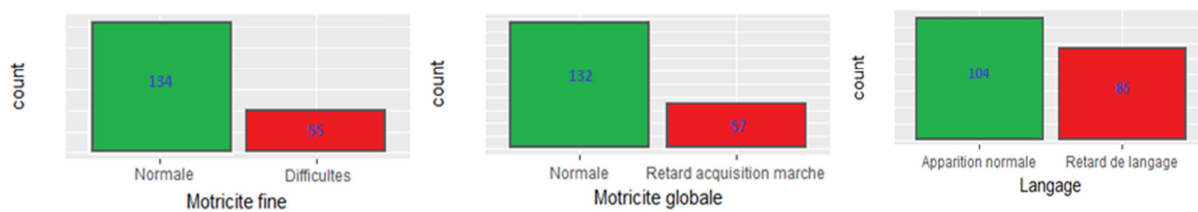


Figure 4

h. Troubles psychiatriques et troubles du comportement

Le tableau 12 et la figure 5 reprennent les troubles psychiatriques et comportementaux présentés par les patients de la cohorte.

| Troubles déficitaires de l'attention | | n=x | % |
|---|--|------------|----------|
| <i>Total</i> | | 34 | 18% |
| <i>Avec Hyperactivité</i> | | 5 | 2,60% |
| <i>Sans Hyperactivité</i> | | 29 | 15,30% |
| <i>Traités</i> | | 11 | 5,80% |
| Troubles du spectre Autistique | | | |
| <i>Total avec TSA diagnostic CEDA</i> | | 2 | 1% |
| <i>Autisme Kanner/ CEDA</i> | | 1 | 0,50% |
| <i>Asperger / CEDA</i> | | 1 | 0,50% |
| <i>Intérêts restreints</i> | | 2 | 1% |
| <i>Ritualisation, Intérêts restreints</i> | | 4 | 2,10% |
| <i>Stéréotypies, Intérêts restreints</i> | | 3 | 1,60% |
| <i>Ritualisation, Stéréotypies, Intérêts restreints</i> | | 4 | 2,10% |
| Troubles du comportement | | | |
| <i>Total avec troubles du comportement</i> | | 46 | 24,30% |
| <i>Impulsivité/Intolérance à la Frustration</i> | | 22 | 11,60% |
| <i>Auto-agressivité/Intolérance à la frustration</i> | | 5 | 2,60% |
| <i>Auto-agressivité/Hétéro-agressivité</i> | | 18 | 9,50% |
| <i>Troubles du comportement alimentaire</i> | | 1 | 0,50% |
| Troubles anxieux | | | |
| <i>Présents</i> | | 104 | 55% |
| <i>Absents ou non rapportés</i> | | 85 | 45% |
| Intégration sociale | | | |
| <i>Normale</i> | | 121 | 64% |
| <i>Difficultés</i> | | 68 | 36% |
| Accompagnement | | | |
| <i>Psychologue</i> | | 91 | 48% |
| <i>Psychiatre</i> | | 27 | 14,30% |

Tableau 12

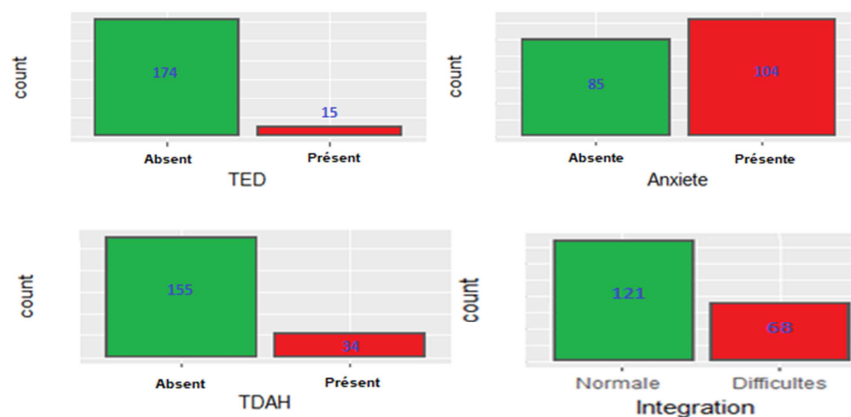


Figure 5

i. Scolarité

| Maternelle | | |
|---------------------------|----------------|-----------------------------|
| <i>Patients évaluable</i> | 188/189 | % patients évaluable |
| <i>Normale</i> | 171 | 90,9% |
| <i>AVS</i> | 17 | 9,1% |
| Primaire | | |
| <i>Patients évaluable</i> | 181/189 | % patients évaluable |
| <i>Normale</i> | 100 | 55,2% |
| <i>Difficultés</i> | 81 | 44,8% |
| <i>AVS</i> | 52 | 28,7% |
| <i>CLIS</i> | 29 | 16,1% |
| Collège | | |
| <i>Patients évaluable</i> | 138/189 | % patients évaluable |
| <i>Normale</i> | 74 | 53,6% |
| <i>Difficultés</i> | 64 | 46,4% |
| <i>AVS</i> | 21 | 15,2% |
| <i>ULIS</i> | 7 | 5,1% |
| <i>Domicile</i> | 1 | 0,7% |
| <i>SEGPA</i> | 16 | 11,6% |
| <i>IME</i> | 19 | 13,8% |
| Lycée | | |
| <i>Patients évaluable</i> | 76/189 | % patients évaluable |
| <i>Normale</i> | 27 | 35,5% |
| <i>Difficultés</i> | 49 | 64,5% |
| <i>AVS</i> | 5 | 6,6% |
| <i>Lycée pro</i> | 17 | 22,4% |
| <i>Domicile</i> | 3 | 3,9% |
| <i>SEGPA</i> | 5 | 6,6% |
| <i>IMPro</i> | 19 | 25% |
| Diplômes | | |
| <i>Patients évaluable</i> | 59/189 | % patients évaluable |
| <i>Bac professionnel</i> | 4 | 6,8% |
| <i>Apprentissage</i> | 41 | 69,5% |
| <i>Bac général</i> | 14 | 23,7% |
| Redoublements | | |
| <i>0</i> | 86 | 45,50% |
| <i>1</i> | 87 | 46,03% |
| <i>2</i> | 16 | 8,47% |

Tableau 13

Le parcours scolaire des enfants est résumé dans le tableau 13. Les pourcentages sont exprimés par rapport au nombre d'enfants évaluables au moment du recueil.

Le tableau 14 reprend les troubles spécifiques des apprentissages retrouvés chez ces patients. Il faut noter que le plus souvent ces troubles sont associés. On retrouve en tête de file les troubles du langage oral (Dyslexie / TSLO) chez 28,6% des patients. Il est à noter que ces troubles sont souvent associés chez un même enfant, 78 et le nombre d'enfants présentant au moins 1 de ces troubles.

| Troubles spécifiques des apprentissages | n=x | % |
|---|------------|---------------|
| <i>Présents</i> | 78 | 41,20% |
| <i>Dyslexie / Trouble Spécifique du Langage Oral (TSLO)</i> | 54 | 28,60% |
| <i>Dyspraxie</i> | 25 | 13,20% |
| <i>Dysorthographe</i> | 27 | 14,30% |
| <i>Dyscalculie</i> | 16 | 8,50% |
| <i>Dysgraphie</i> | 7 | 3,70% |
| <i>Trouble d'Acquisition de la Coordination (TAC)</i> | 13 | 6,90% |

Tableau 14

j. Anomalies génétiques

Dans cette étude, nous avons décidé d'étudier l'ensemble des patients sans exclure les patients ayant des anomalies génétiques. La plupart des analyses génétiques réalisées ont été motivées initialement par l'absence de critères diagnostiques et le manque d'expérience concernant le syndrome. Sur les deux dernières années, les analyses génétiques sont moins prescrites, elles sont réservées au cas « trop en décalage » avec le tableau typique du syndrome ou lorsque les difficultés neurocomportementales ou les malformations sont sévères.

Anomalie Génique/Cytogénétique

| CGH-array | n=x | % |
|--------------------------------|---------------|--------------|
| <i>Réalisée sur la cohorte</i> | 62/189 | 32,8% |
| <i>Normale</i> | 53 | 85,5% |
| <i>Anormale</i> | 9 | 14,5% |
| <i>Anomalie héritée</i> | 3 | 33,3% |
| <i>Anomalie de novo</i> | 6 | 66,6% |
| Exome | | |
| <i>Réalisé</i> | 1 | 0,5% |
| <i>Mutation FBN2</i> | 1 | 0,5% |

Tableau 15

Une CGH-array a été réalisée chez pratiquement 1/3 des patients et était anormale dans 14.5% des cas. Les 2/3 étaient des anomalies de novo, l'autre tiers étaient des anomalies héritées (tableau 15).

Dans le tableau 16 qui suit, nous détaillons les anomalies retrouvées en CGH chez ces 9 patients ainsi que leur implication possible après analyse de la littérature sur d'éventuelles malformations ou sur des troubles du neuro-développement.

| Patient | Transmission | Anomalie | Taille | Gène d'intérêt | Malformations Congénitales | Troubles du Neuro-développement |
|---------|----------------|-------------------|--------|----------------|----------------------------|---------------------------------|
| 1 | Hérité mère | Del 16p13.1 | 1,2 Mb | <i>NDE1</i> | Oui | Oui |
| 2 | Hérité mère | Del 8p23.1 | | | Oui / Discrètes | Oui |
| 3 | Hérité mère | Del 17p13.3 | 121 kb | <i>TUSC5</i> | Oui | Oui |
| 4 | <i>de novo</i> | Del 1p34.1 | 21 kb | <i>PTCH2</i> | Oui / Variables | Oui |
| 5 | <i>de novo</i> | Dup 22q11.21 | 1,7 Mb | <i>TBX1</i> | Oui / Variables | Oui / Variables |
| 6 | <i>de novo</i> | Del 15q13.3 | 1,5 Mb | <i>CHRNA7</i> | Oui / Discrètes | Oui |
| 7 | <i>de novo</i> | Dup 12p12.1p11.22 | 1,8 kb | <i>SOX5</i> | Inconnu | Inconnu |
| 8 | <i>de novo</i> | Del 1p36 | | | Oui | Oui |
| 9 | <i>de novo</i> | 47,XXX | | | Non | Possibles / Discrets |

Tableau 16

2/ Analyses psychométriques / QI

a. Définitions

Nous rappelons brièvement les définitions du quotient intellectuel et des quatre subtests du score de WISC IV analysés dans l'étude dans l'Annexe n°1.

b. Étude du WISC IV dans la cohorte

Tous les patients de la cohorte pour lesquels un WISC IV a été réalisé (65/189) ont été inclus dans cette analyse, sans critère d'exclusion. Seul un patient avait bénéficié d'un WPPSI IV, il n'a pas été inclus dans cette analyse.

Les Indices de Compréhension Verbale (ICV), de Raisonnement Perceptif (IRP), de Mémoire de Travail (IMT), et de Vitesse de Traitement (IVT) de la cohorte sont significativement inférieures à 100 (test *t* de Student, *p-value* <5%, l'hypothèse de normalité de la distribution a été vérifiée par le test de Shapiro-Wilk ; tableau 17).

| | Moyenne | <i>p-value</i> (du test) | H0 ou Hypothèse nulle |
|-----------------|---------|--------------------------|-----------------------|
| WISC ICV (n=65) | 82,4 | 2×10^{-16} | Score=100 |
| WISC IRP (n=65) | 90,9 | $1,2 \times 10^{-6}$ | Score=100 |
| WISC IMT (n=65) | 85,5 | 2×10^{-14} | Score=100 |
| WISC IVT (n=65) | 85,1 | 2×10^{-13} | Score=100 |

Tableau 17. Comparaison de la cohorte au standard

Chez 4/65 patients, même si le score de QIT (quotient intellectuel total) n'est pas calculé, les différents subtests sont tous en dessous de 70, soit dans le champ de la déficience intellectuelle.

Pour 3 de ces patients, une anomalie en CGH incluant des gènes du neuro-développement survenue *de novo* a été mise en évidence. Il s'agit des patients 6, 7 et 8 du Tableau 15. Ils présentent respectivement une délétion 15q13.3 (incluant le gène *CHRNA7*) ; une duplication 12p12.1p11.22 ; et une délétion 1p36.

Pour les 61/65 patients restants, même si leur score de QIT n'est souvent pas calculé, ils n'entrent pas dans le cadre d'une déficience intellectuelle.

Tous les subtests sont corrélés les uns aux autres (test de corrélation de Pearson, *p-value* <5% ; figure 6).

On observe une corrélation négative entre l'âge et l'ICV, l'IMT et l'IVT (test de corrélation de Pearson, *p-value* <5%). Ces résultats ont été obtenus par un test de corrélation statistique de Pearson, entre ICV et âge, IMT et âge, IVT et âge.

Il n'existe pour le QI pas de corrélation avec la dose de VPA prise en anténatal (test de corrélation de Pearson, *p-value* <5%) dans cette cohorte. On retrouve même que plus la dose est élevée, plus le QI est « homogène », c'est-à-dire qu'il y a moins de différences entre les sous-composantes.

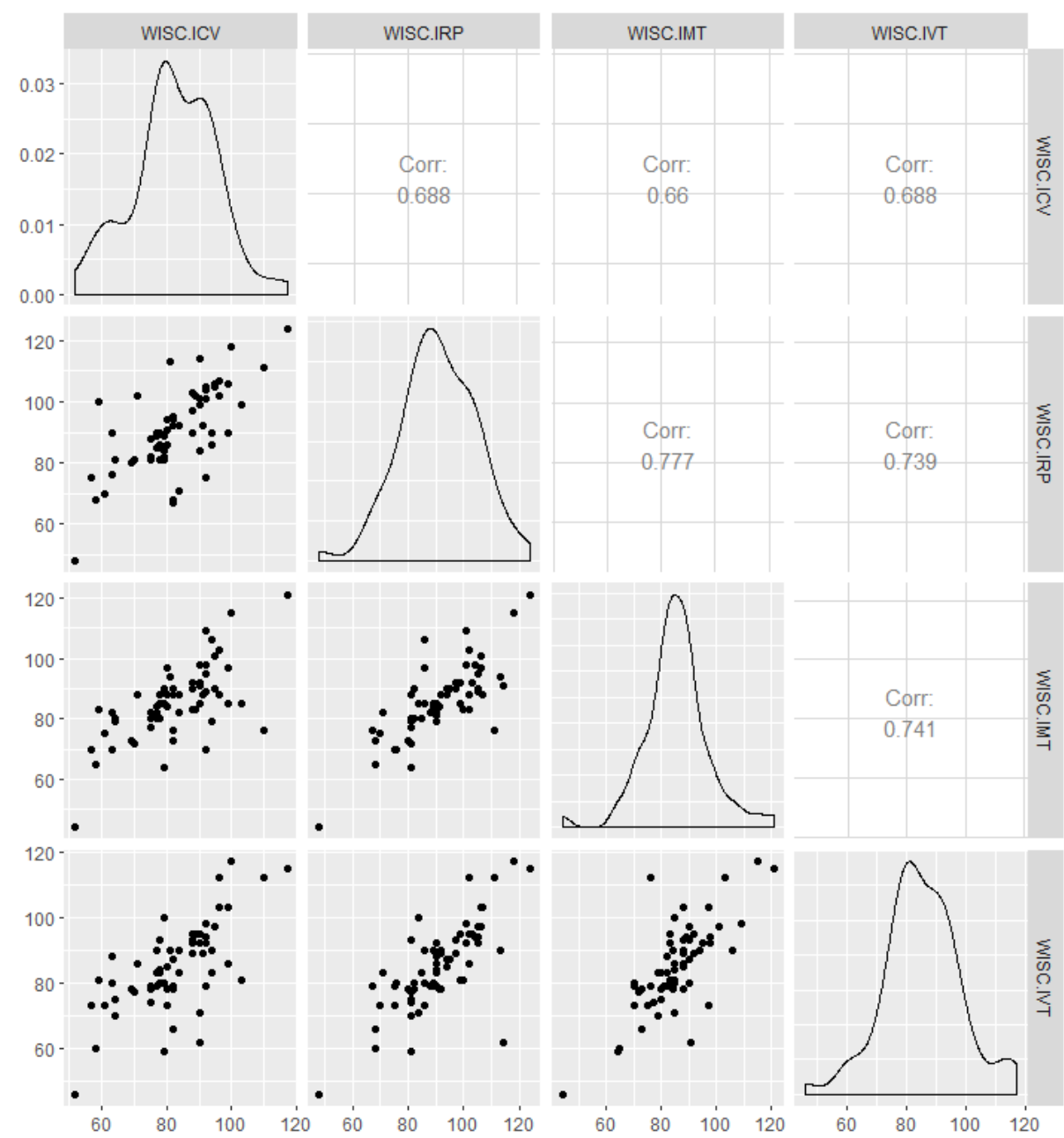


Figure 6.

La figure 6 est une description des différents subtests des QI dans la cohorte. Dans la diagonale, sont représentés les histogrammes par densité de chaque composante du QI. Les « *scatterplots* » (nuages de points) des composantes en fonction des autres sont représentés dans le triangle inférieur. Les corrélations respectives entre chaque test sont inscrites dans le triangle supérieur droit.

3/ Corrélation entre les signes cliniques

a. Analyse des Correspondances Multiples (figure 7)

Nous avons commencé par réaliser une Analyse des Correspondances Multiples (ACM) afin d'obtenir visuellement une grande partie des informations du recueil sur un plan.

Dans cette analyse, chacun des individus (parmi les $N=189$ individus) est décrit par un ensemble de p variables (QI, malformation 1, malformation 2, Trouble 1, ...), ce qui revient à représenter N points dans un espace de dimension p , ce qui n'est pas interprétable pour l'esprit humain.

L'ACM revient à changer la base pour représenter les points. Les axes de cette nouvelle base vont expliquer la variabilité par rapport à l'information. Ainsi, les deux premiers axes (donc le premier plan) pourront à eux seul expliquer environ 50% de l'information obtenue par le recueil de donnée.

Cette analyse a pour intérêt de visualiser des groupes d'individus ayant les mêmes caractéristiques au sein de notre cohorte. Elle peut également montrer des corrélations entre les individus et les variables explicatives, des corrélations entre deux variables explicatives, décorrélérer les nouvelles variables explicatives (les nouveaux axes qui seront des combinaisons linéaires dans anciennes p variables explicatives).

On voit 3 groupes qui semblent apparaître :

- Le groupe **rouge**, comprenant des individus caractérisés par des troubles neurocomportementaux : TED, TDAH, difficultés d'intégration sociale.
- Le groupe **vert**, constitué d'individus caractérisés par des problèmes de motricité.
- Un groupe **bleu**, à gauche constitué d'individus présentant essentiellement des troubles anxieux.

On voit aussi apparaître des corrélations dans l'ACM (plus les variables sont proches les unes des autres plus elles sont corrélées, les variables étudiées dans l'ACM apparaissent en rouge). On note que les variables motricité fine et globale sont corrélées, de même que le retard de langage et la présence de troubles des apprentissages.

b. Clustering

Pour déterminer l'existence de sous-groupes, nous avons utilisé un clustering (« *k-means* »). Nous avons représenté ces clusters sur l'ACM. Nous avons également ajouté d'autres variables illustratives : les triangles pour la présence d'un autre AE, ainsi que des ronds de surface croissante en fonction de la dose (figure 8).

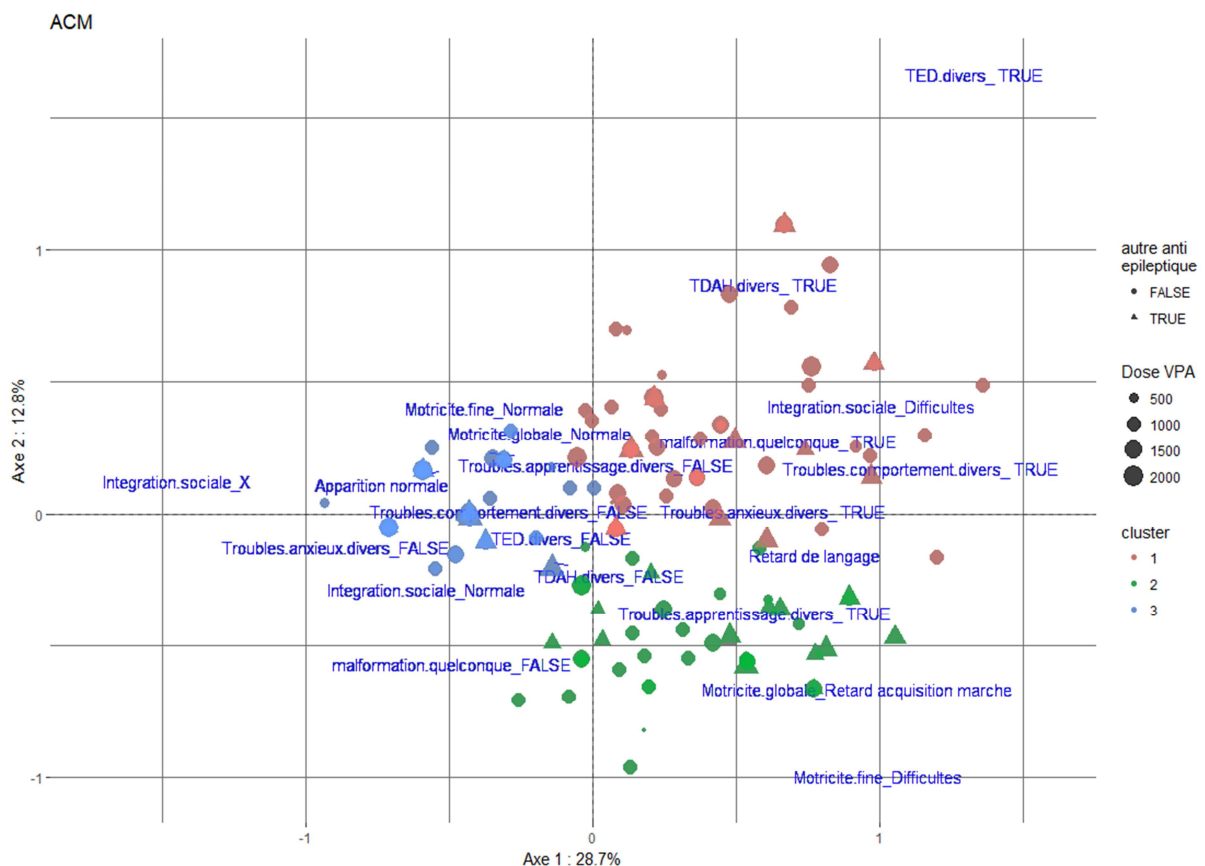


Figure 8

Avec le clustering (figure 8), on retrouve les trois types de phénotypes distincts de l'ACM chez les enfants exposés in utero de notre cohorte.

- un groupe sans troubles ou avec peu de troubles (en bleu sur le graphique).
- un groupe qui présente surtout de troubles moteurs (en vert sur le graphique).
- un groupe qui présente essentiellement des troubles comportementaux/psychiatriques (en rouge sur le graphique).

On peut aussi voir, variable par variable, comment se répartissent ces groupes (figure 9).

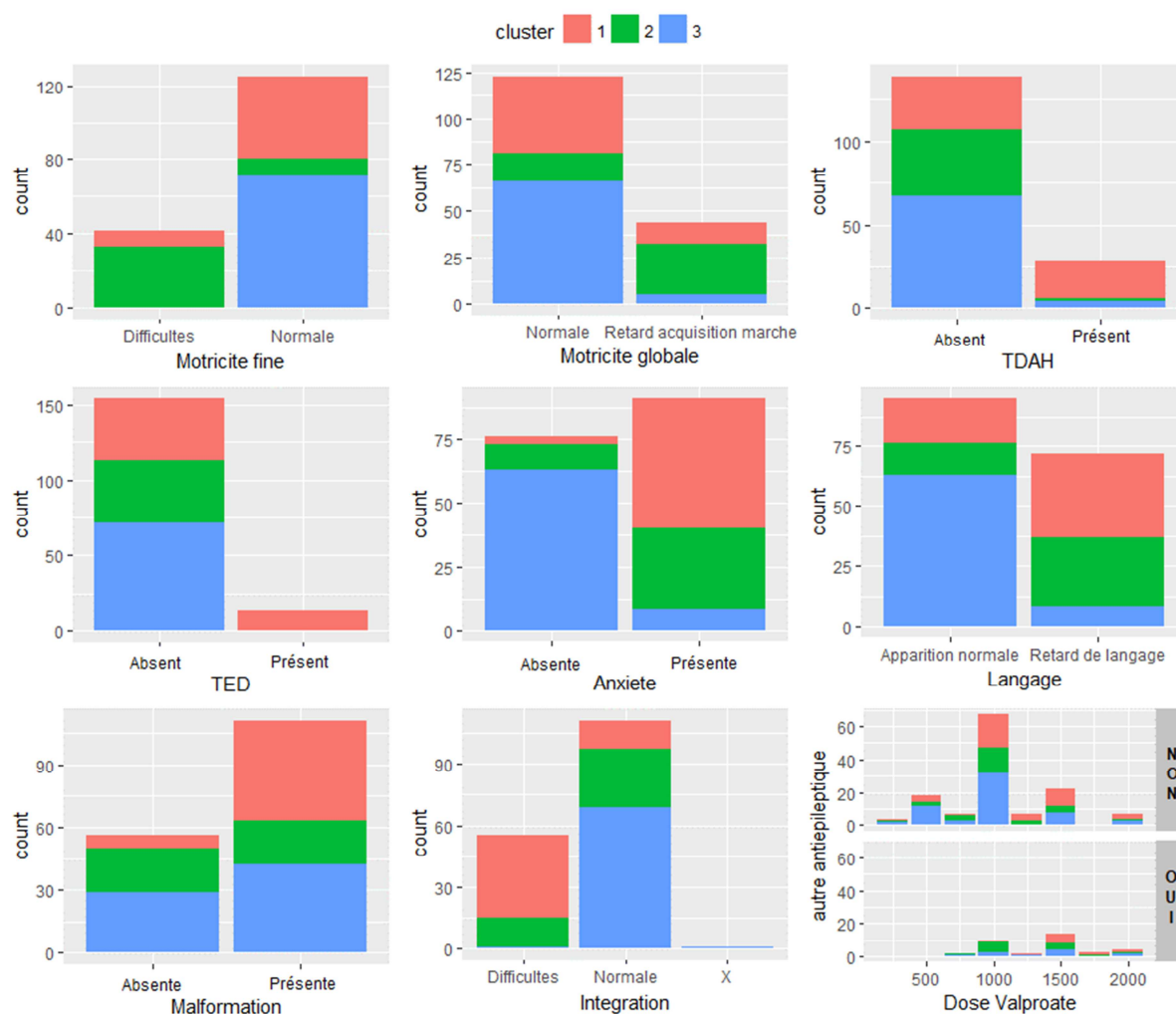


Figure 9

On retrouve les trois principaux groupes : le groupe **bleu** avec peu de troubles, le groupe **vert** caractérisé par des troubles moteurs et le groupe **rouge** marqués par des difficultés psycho-sociales.

L'ACM semble également montrer que le groupe bleu a une plus faible dose de VPA et moins d'autres AE.

c. Analyse des corrélations (Statistique de Kendall)

Nous avons utilisé la statistique τ de Kendall (figure 10) pour l'étude des corrélations entre les différentes variables étudiées.

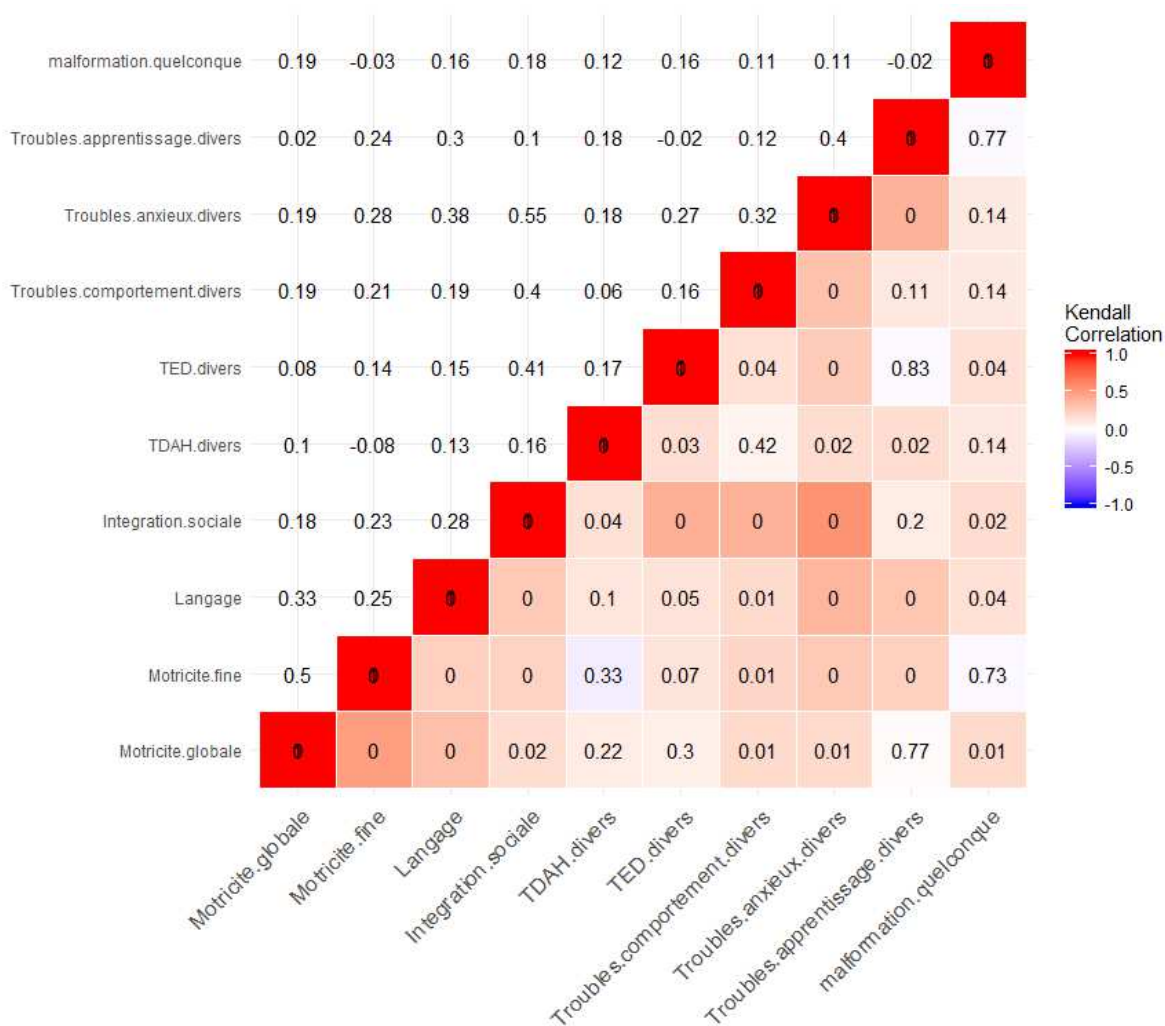


Figure 10

Note : nous utilisons dans ce graphique un gradient de couleur selon la statistique de Kendall. Plus la couleur est rouge, plus les variables sont corrélées (plus elles se rapprochent de 1). Les corrélations sont notées dans le triangle supérieur gauche. Dans le triangle inférieur droit est notée la *p-value* correspondante (avec comme hypothèse nulle H0 : corrélation nulle).

* Exemple d'interprétation :

- La corrélation entre la motricité globale et l'intégration sociale est de 0.18, ce qui est significatif (*p-value* = 0.02).

A partir des corrélations de Kendall précédentes, nous avons réalisé un dendrogramme ou arbre hiérarchique plus parlant visuellement. On peut voir quels phénotypes apparaissent le plus souvent associés (figure 11) : plus deux variables sont proches physiquement sur le graphique, plus elles sont corrélées.

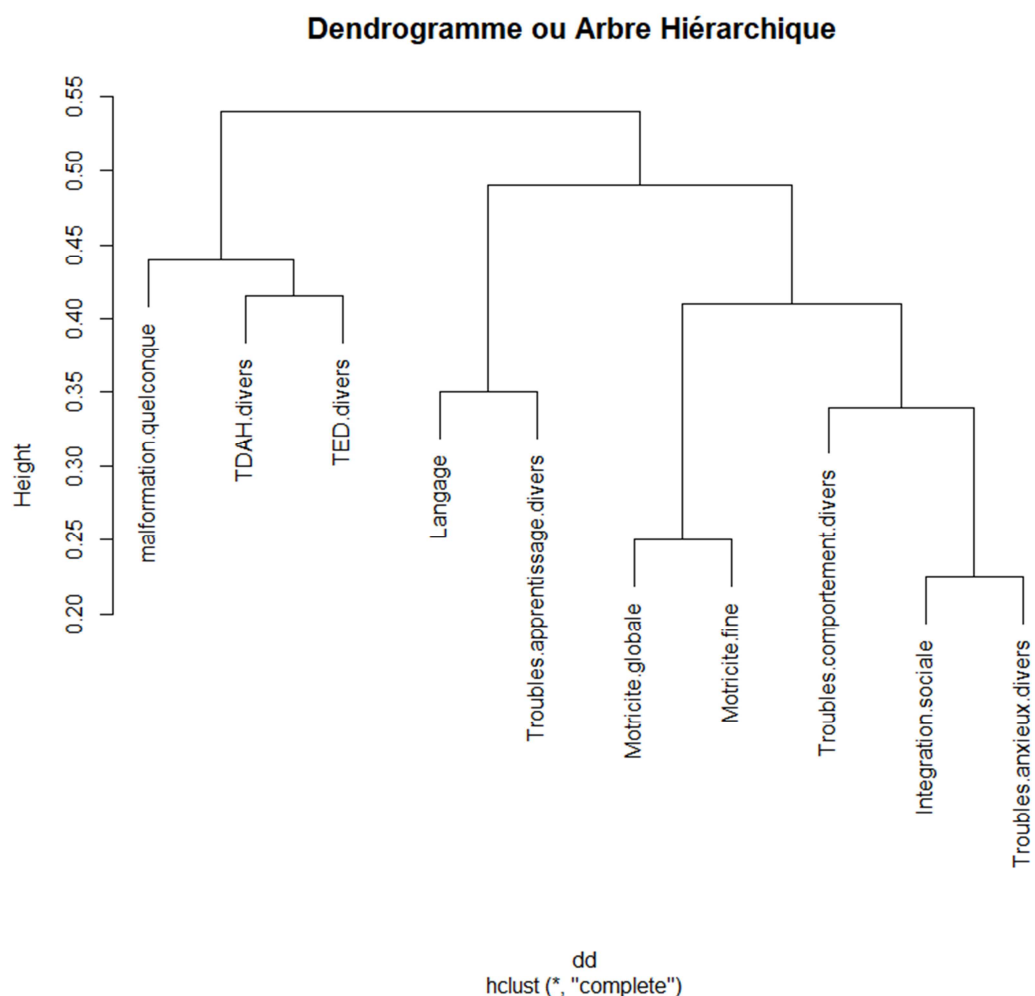


Figure 11

L'intégration sociale et la présence de TED sur la figure 11 sont éloignées, ce qui peut paraître contradictoire avec les données de la figure 10, qui montre que ces deux variables sont significativement corrélées. Cela s'explique par le fait que ces deux variables ont des corrélations plus fortes avec d'autres variables, ce qui les éloigne sur le dendrogramme. Un éloignement n'est pas synonyme d'absence de corrélation, ce graphique doit être interprété avec le tableau de Kendall précédent.

4/ Données pharmacologiques

a. Effet-Dose

(i) Sur le plan neuro-développemental (tableaux 18 et 19, figure 12)

Plus la dose est élevée, plus il y a de risques de troubles de la motricité globale et de retard de langage. On note également une augmentation significative des troubles anxieux avec l'augmentation de la dose ($p\text{-value} < 5\%$; régression binomiale).

Une corrélation semble exister entre la dose et les difficultés de motricité fine, il en est de même pour les troubles spécifiques des apprentissages mais cette corrélation n'est pas significative ($p\text{-value} = 0,06$ et $0,058$ respectivement).

Il y a également une tendance non significative entre la dose et la présence de redoublements ($p\text{-value} = 0,08$, régression de Poisson), ainsi qu'avec une tendance non significative à des problèmes d'intégrations sociales ($p\text{-value} = 0,06$, régression binomiale ; NB : $p\text{-value} = 0,09$ si on prend une dose seuil à 1250 mg pour le calcul de l'OR)).

Les seules variables pour lesquelles on ne retrouve pas de corrélation avec la dose sont les troubles du comportement et le TDAH.

(ii) Sur le plan morphologique (tableaux 18 et 19, figure 12)

Concernant les anomalies morphologiques et les malformations, plus la dose est élevée, plus il y a de risques d'avoir au moins une anomalie ($p\text{-value} < 5\%$; régression de Poisson), et plus le nombre d'anomalies est élevé.

Plus la dose est élevée, plus il y a de risques d'anomalies de la colonne, des membres ou cérébrales ; les autres anomalies morphologiques observées sont décorrélées de la dose.

(iii) Nombre de prises

En ce qui concerne le nombre de prises, les variables « nombre de prises » et « dose en mg » sont très corrélées. Il est donc impossible d'évaluer l'effet du nombre de prises indépendamment de la dose.

| Phénotype | Dose ≤ 500mg | Dose > 500mg | OR [IC 95%] | p-value |
|--|-------------------|-------------------|--------------------|---------|
| | Présence /Absence | Présence /Absence | | |
| Trouble de la motricité globale | 2/20 | 42/103 | 4.10 [0.92 ; 18.2] | 0.06 |
| Trouble de la motricité fine | 2/20 | 40/105 | 3.82 [0.86 ; 16.9] | 0.08 |
| Troubles spécifiques des apprentissages | 5/17 | 64/81 | 2.69 [0.95 ; 7.60] | 0.06 |
| Nombre d'anomalies morphologiques | Entier naturel | | 2.81 [1.50 ; 5.26] | 0.001 |
| Présence d'au moins une anomalie morphologique | 9/13 | 102/43 | 3.43 [1.36 ; 8.61] | 0.008 |
| Anomalies de la colonne * | 0/22 | 33/112 | Inf [1.50 ; Inf] | 0.008 |
| Anomalies des membres et des extrémités | 2/20 | 60/85 | 7.06 [1.59 ; 31.3] | 0.01 |

Tableau 18 * test de Fisher (glm()) inapplicable quand il y a un "0").

Exemple d'interprétation Tableau 18 :

-La prise d'une dose supérieure à 500mg chez la femme enceinte augmente significativement (p -value = 0,008) le risque d'anomalies morphologiques (OR = 3,4) de l'enfant par rapport à une dose de 500 mg ou moins.

| Phénotype | OR pour 1000 mg * | p-value |
|---------------------------------|--------------------|---------|
| Retard de langage | 2.29 [1.07 ; 4.92] | 0.03 |
| Problèmes d'intégration sociale | 2.12 [0.95 ; 4.72] | 0.06 |
| Troubles anxieux | 3.23 [1.45 ; 7.21] | 0.005 |
| Troubles du comportement | 0.97 [0.40 ; 2.40] | 0.9 |
| TDAH | 0.94 [0.34 ; 2.58] | 0.9 |
| Anomalies cérébrales | 6.75 [1.07 ; 42.6] | 0.04 |
| Anomalies cardiaques | 1.82 [0.61 ; 5.57] | 0.3 |
| Anomalies arbre urinaire | 0.47 [0.06 ; 3.86] | 0.5 |
| Anomalies cranio-faciales | 0.90 [0.32 ; 2.58] | 0.8 |
| Anomalies squelettiques | 1.76 [0.40 ; 7.84] | 0.4 |
| Anomalies génitales garçons | 3.67 [0.60 ; 22.7] | 0.16 |
| Anomalies génitales filles | 0.61 [0.04 ; 8.5] | 0.7 |
| Anomalies ophtalmologiques | 1.06 [0.03 ; 32.8] | 1 |
| Nombres de redoublement | 1.42 [0.89 ; 2.27] | 0.14 |

Tableau 19

* La cote (anomalie contre non anomalie, que l'on peut grossièrement approximer par le risque) est multipliée par OR (*odds-ratio*, rapport de cote en français) pour chaque 1000mg supplémentaire.

Exemples d'interprétations Tableau 19 :

-Le risque de retard de langage chez l'enfant lors d'une exposition in utero au VPA est significativement accru (multiplié par 2,29) chaque 1000 gramme supplémentaire ($p = 0,03$).

-Un enfant dont la mère a pris (x) mg + 1000 mg à OR fois plus de chance d'avoir le trouble qu'un enfant dont la mère a pris (x) mg (avec par corolaire racine carrée de l'OR si prise de (x) mg + 500 mg, et OR^2 si prise de (x) mg + 2000 mg, ...).

Note concernant la division en deux tableaux :

Nous avons autant que possible, gardé la variable explicative continue (ici la dose) au risque de perdre de la puissance (en conséquence augmenter le nombre de faux négatif).

Cependant, dans certains cas, il a fallu dichotomiser (ici dans le premier tableau : dose \leq 500mg et dose $>$ 500mg) les variables pour expliciter l'effet (il y avait une tendance, mais non significative).

Cette « apparition » de la significativité après binarisation est difficile à expliquer malgré une recherche approfondie dans la littérature (il n'y a aucune raison d'augmenter les faux positifs, de voir à tort une significativité).

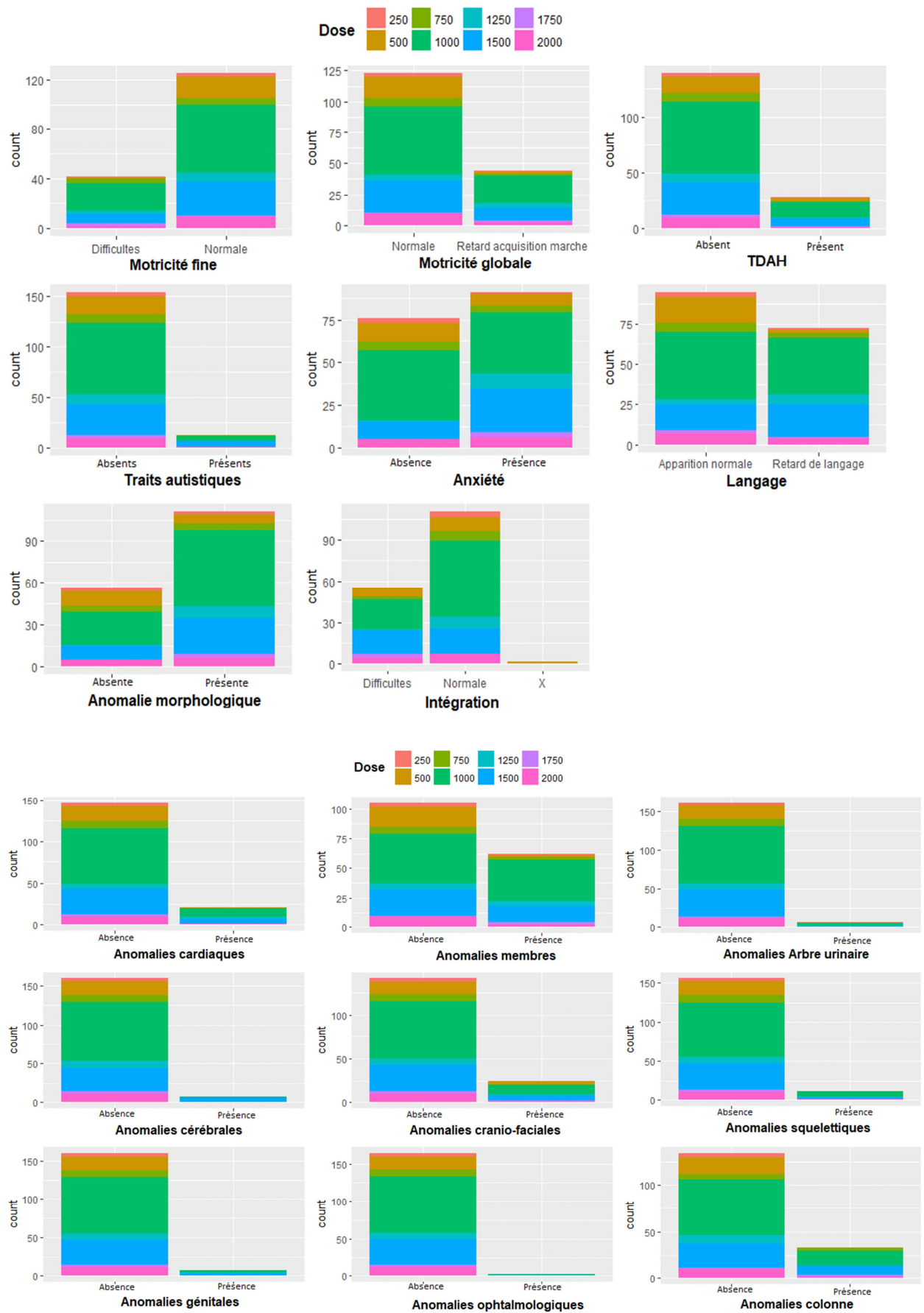


Figure 12. Distribution des différents paramètres malformatifs et neurocomportementaux en fonction de la dose. Les patients ont été répartis en plusieurs groupes de couleurs par tranche de 250 mg (8 groupes de 250 mg (saumon) à 2000 mg (magenta)).

b. Effet de l'association à d'autres AE (figure 13)

Il apparait de manière assez attendue que les femmes qui ont pris d'autres AE sont aussi celles qui ont reçu une plus forte dose de VPA (test *t* de Welch*, *p-value* = 10^{-5}).

*Le test *t* de Welch est une adaptation du test *t* de Student pour tester statistiquement l'hypothèse d'égalité de deux moyennes avec deux échantillons de variances inégales.

Il y a une distribution différente de la dose de VPA en fonction de la prise d'un autre antiépileptique (test d'adéquation non paramétrique de Kolmogorov-Smirnov, *p-value* = 0,0006).

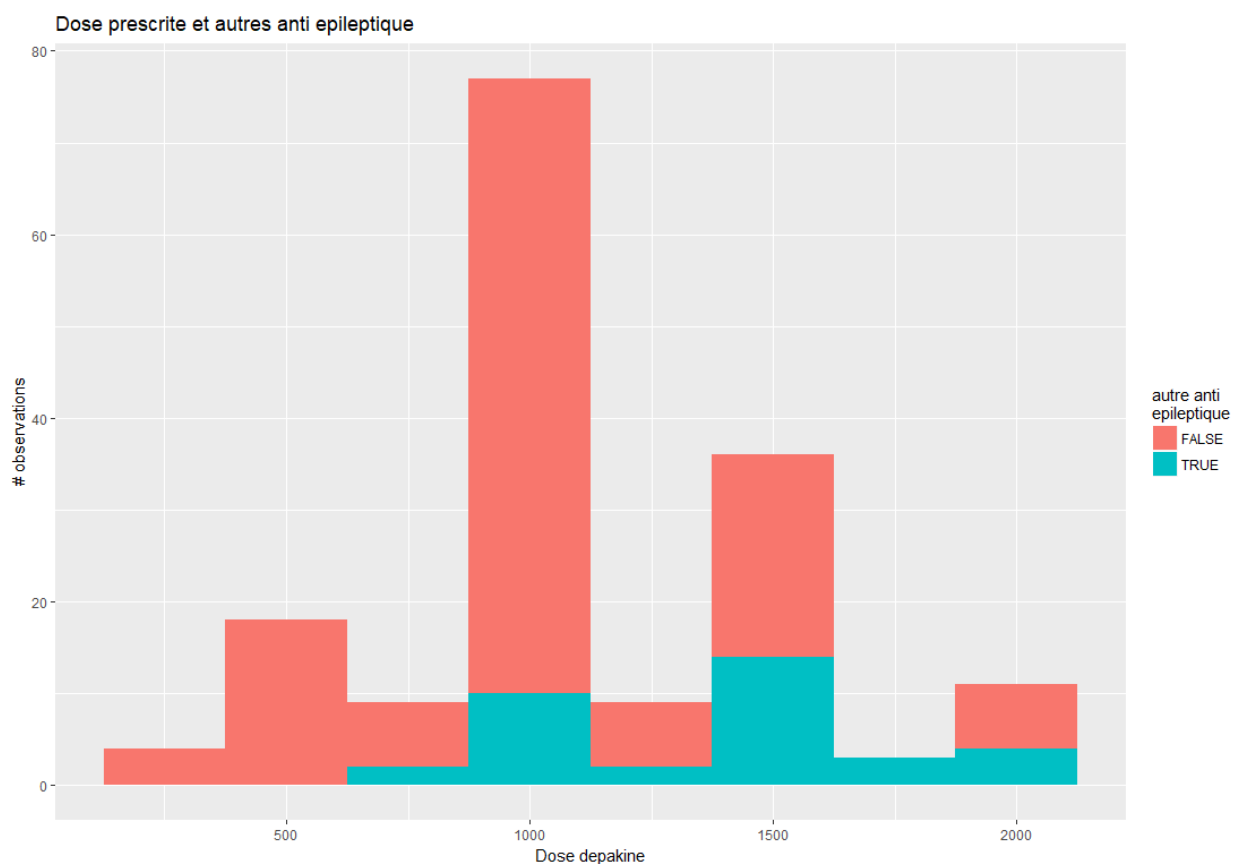


Figure 13

Dans la figure 13, sont représentées en abscisse les doses de VPA à laquelle les enfants ont été exposés pendant la grossesse, et en ordonnée le nombre d'observations (d'enfants).

En saumon sont représentés les enfants exposés au VPA seul ; et en vert les enfants exposés au VPA en association à d'autres AE. On remarque bien dans ce graphique que les polythérapies sont associées à des doses plus élevées de VPA.

Cette corrélation explique qu'il peut y avoir une confusion entre effet dose et prise d'un autre AE voire une interaction dose / autre AE.

Cependant nous avons testé ces deux effets sur un phénotype (retard du langage) en ajustant l'OR de la dose avec la prise d'un autre médicament, et nous n'observons ni effet autre antiépileptique ni interaction.

c. Dose et évolution de la prescription (figure 14)

On remarque dans notre cohorte une diminution significative de la posologie de VPA au cours des années.

Nous avons en premier lieu utilisé une mesure de corrélation linéaire entre les deux variables étudiées à savoir la dose prescrite (en ordonnées sur la figure 14) et la date de naissances des enfants de la cohorte (en abscisses). La mesure de corrélation linéaire entre ces variables (droite rouge sur la figure 14) a été réalisée grâce au coefficient de corrélation de Pearson.

Puis, dans un deuxième temps, nous avons utilisé une régression locale, méthode LOESS pour réaliser la courbe bleue sur la figure 14. La méthode LOESS est plus proche de ce qui est observé en réalité : c'est un lissage pondéré localement du nuage de points des patients (points noirs sur le graphique).

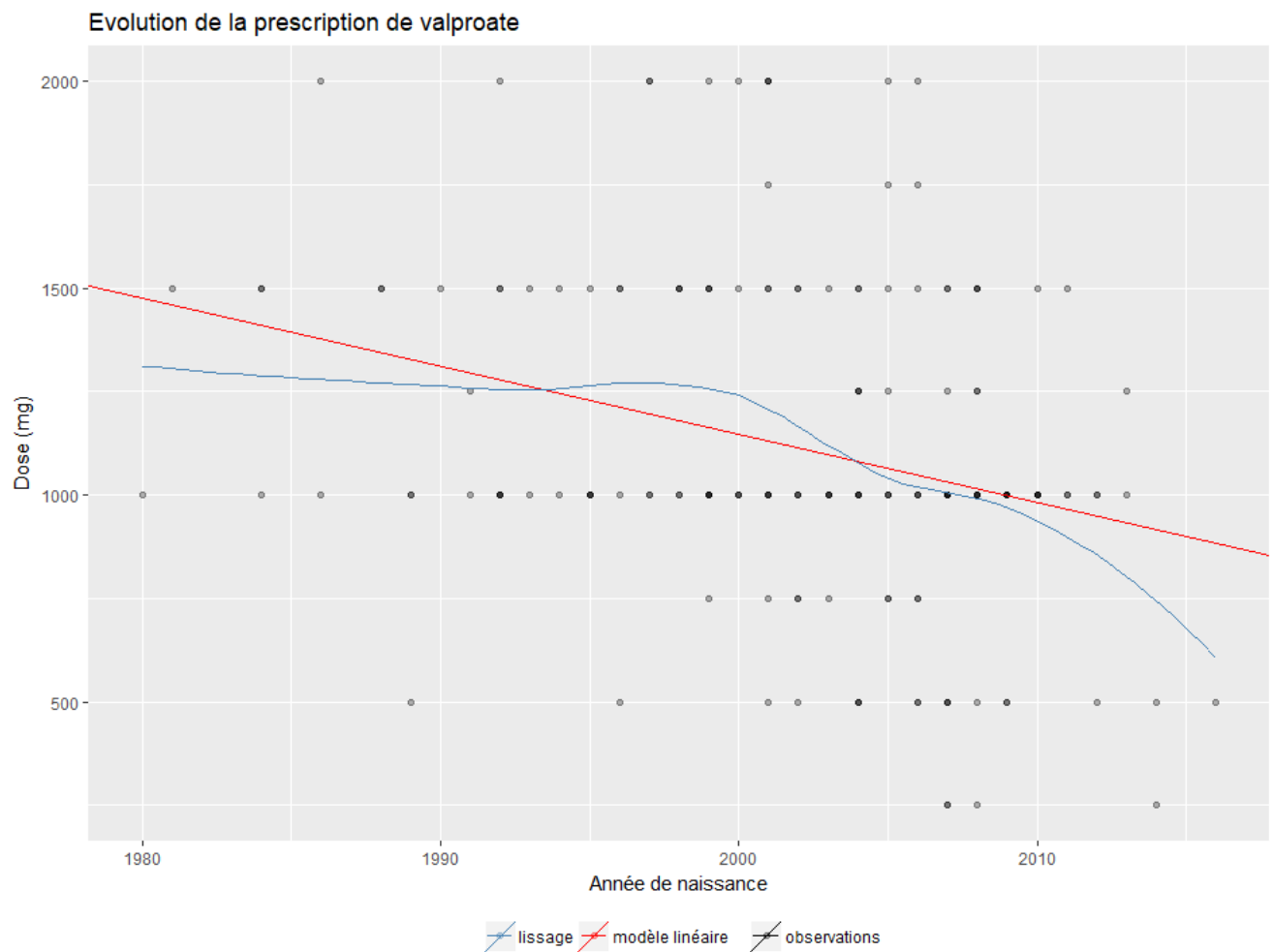


Figure 14.

La figure 14 montre l'évolution de la dose prescrite au cours du temps avec une régression linéaire (baisse significative, test de Pearson avec une $p\text{-value} = 0,0001$) et lissage (méthode de régression non-paramétrique LOESS) des données (sur le graphique : plus le point est foncé, plus le nombre d'observations est grand).

5/ Analyses morphologiques

Sur les 189 patients, des photographies étaient disponibles pour 153 patients (81% de la cohorte). Sur les 153 patients, 147 (78%) ont été inclus dans l'analyse. Six patients sont porteurs d'une anomalie génétique et ont donc été exclus de l'analyse pour limiter les biais.

Sur les 147 patients inclus, 125 étaient traités par VPA en monothérapie et 22 étaient traités par VPA en association avec au moins un autre AE.

Pour chaque patient, une photo de face stricte de bonne qualité a été sélectionnée pour l'étude.

a. Évolution de la dysmorphie faciale en fonction de l'âge

Les 125 patients exposés au VPA seul ont été répartis en 6 groupes d'âges distincts. La dose n'a pas été prise en compte dans cette analyse.

Le premier groupe comprend les enfants de moins de 2 ans (11 patients). Le deuxième groupe inclut les patients entre 2 et 4 ans (16 patients). Le troisième groupe comprend les enfants entre 5 et 9 ans (33 patients). Le quatrième groupe comprend les enfants entre 10 et 14 ans (28 patients). Le cinquième groupe inclut les patients entre 15 et 19 ans (19 patients) et le sixième groupe les individus de plus de 20 ans (18 patients).

Pour chaque sous-groupe, des images composites ont été créées à partir des photographies (figure 15) en calculant la moyenne des informations mathématiques extraites des images proposées. (Exemple : pour le groupe des enfants de moins de 2 ans, l'image composite a été formée à partir des 11 photographies disponibles).



< 2ans

11 Cases | 11 Images



2 ans / < 5ans

16 Cases | 16 Images



5 ans / < 10 ans

33 Cases | 34 Images



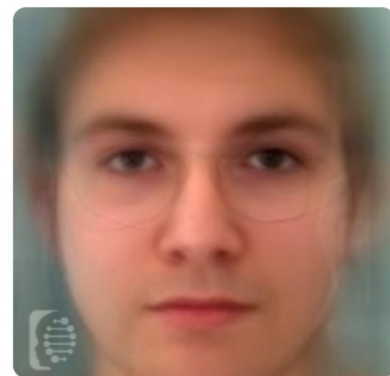
10 ans / < 15 ans

28 Cases | 28 Images



15 ans / < 20 ans

19 Cases | 19 Images



> 20 ans

18 Cases | 19 Images

Figure 15

On note de façon subjective sur ces images composites que la morphologie faciale du FVS décrite dans la littérature est surtout visible entre 2 et 15 ans. Les données de la littérature abondent également dans le sens d'une « intégration du morphotype » dans la maturité adulte, qui confère des traits plus discrets mais non discriminants.

On note en effet sur les trois groupes concernés, de discrètes particularités morphologiques :

- Un faciès arrondi
- Un front haut et large
- Des sillons sous palpébraux marqués (entre 2 et 10 ans)
- Une racine du nez large et une pointe bulbeuse
- Une bouche horizontale avec lèvre supérieure fine
- Un vermillon supérieur fin
- Un philtrum plutôt long et effacé

L'image composite des patients de moins de 2 ans est peu exploitable (faible nombre de patients, visage « bébé »). En revanche pour les deux groupes les plus âgés, on a l'impression que la dysmorphie s'atténue. Le visage est moins arrondi, le philtrum se creuse et les piliers se dessinent. La lèvre supérieure se développe, le nez s'affine.

Nous avons ensuite à partir de ces images composites utilisé une méthode de validation croisée (« *holdout* »). Grâce à cette méthode, des courbes ROC, des matrices de confusion et des comparaisons binaires entre les cohortes ont pu être réalisées (figure 16).

Confusion Matrix



Figure 16

Notes explicatives pour la lecture de la matrice de confusion :

- La colonne en surbrillance verte représente les vrais positifs (VP) ; les autres valeurs représentent les faux-positifs (FP) et les faux négatifs (FN).
- Par exemple pour les patients < 2 ans, le logiciel en reconnaît 41% comme < 2 ans (VP) mais se trompe dans 59% des cas (FN) en classant à tort 48% dans le groupe 2 - 5 ans et 11% dans le groupe 5 -10 ans.

Les analyses statistiques ne montrent pas de différences significatives entre les groupes.

Au total, dans notre cohorte, nous retrouvons subjectivement la dysmorphie du FVS chez les patients entre 2 et 15 ans, en revanche les données objectives statistiques ne permettent pas de mettre en évidence de différences significatives entre les groupes.

b. Effet dose (figures 17 à 19)

Les 80 patients exposés au VPA en monothérapie âgés de 2 à 15 ans ont été inclus dans cette analyse. Les patients de moins de 2 ans et de plus de 15 ans ont été exclus du fait que les éléments morphologiques à cet âge semblent moins discriminants.

Nous avons réparti ces patients en 4 groupes en fonction de la dose d'exposition anténatale au VPA. Le premier groupe exposé à une dose ≤ 750 mg (15 cas) ; le deuxième groupe exposé à une dose de 1000 mg (34 cas) ; le troisième groupe exposé à une dose comprise entre 1250 et 1500 mg (19 cas) ; et le dernier groupe exposé à une dose ≥ 1750 mg (12 cas).

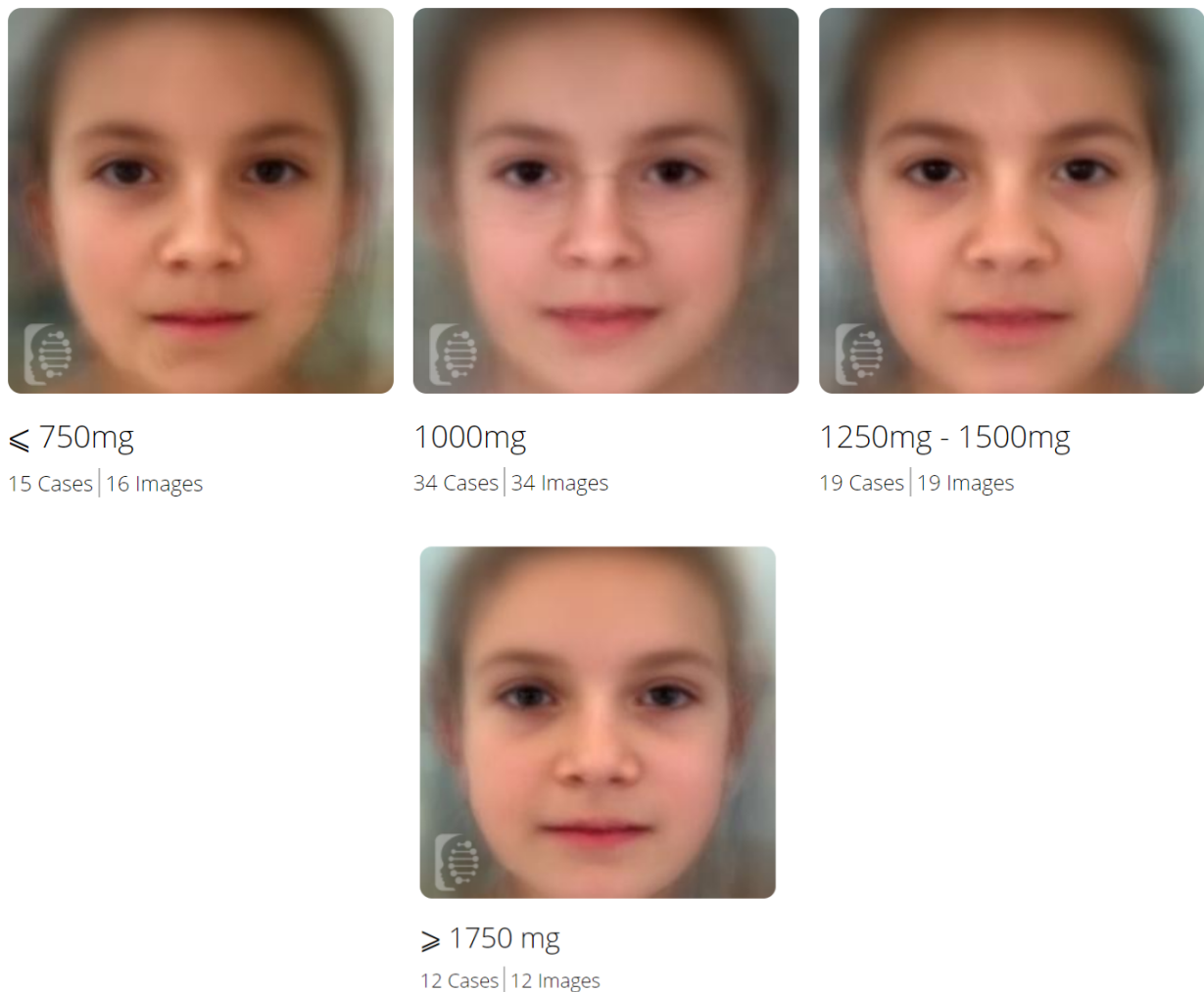


Figure 17

Subjectivement, nous ne retrouvons pas d'effet évident de la dose sur la morphologie faciale, le morphotype FVS n'a pas tendance à se préciser en fonction de la posologie dans cette cohorte (figure 17).

Les analyses statistiques ne permettent pas non plus de mettre en évidence de différences significatives entre les groupes (figures 18 et 19).

Confusion Matrix [i](#)

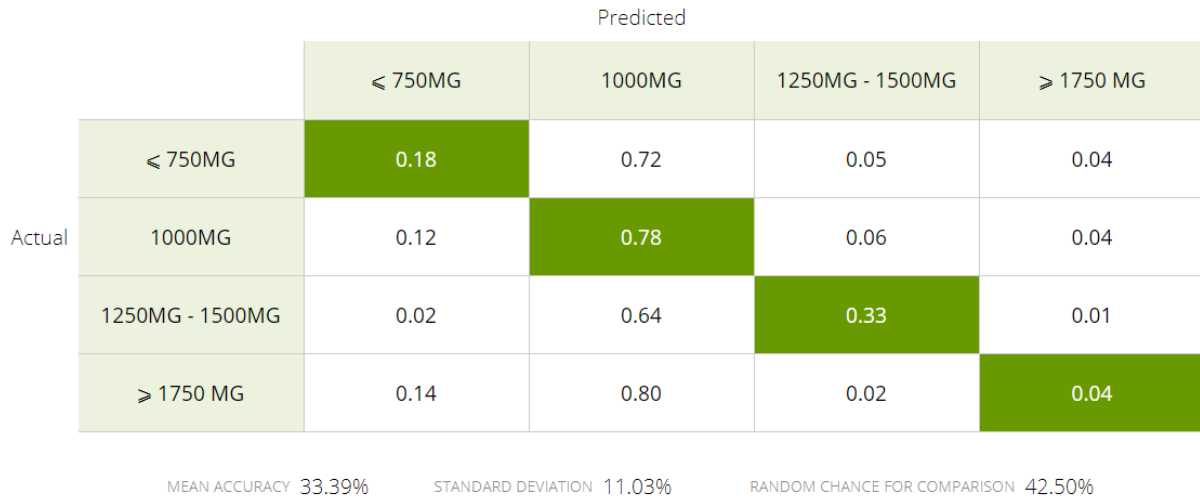
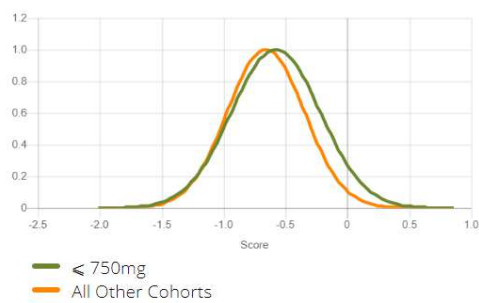


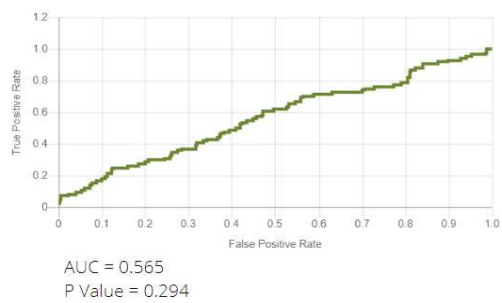
Figure 18. Matrice de confusion en fonction de la dose

≤ 750mg vs. All Other Cohorts

Score Distribution

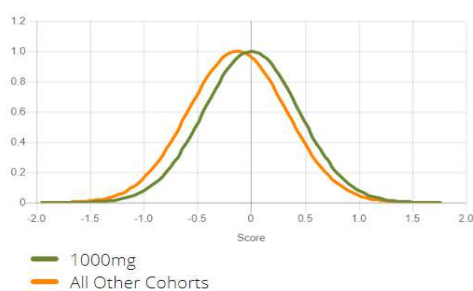


ROC [i](#)

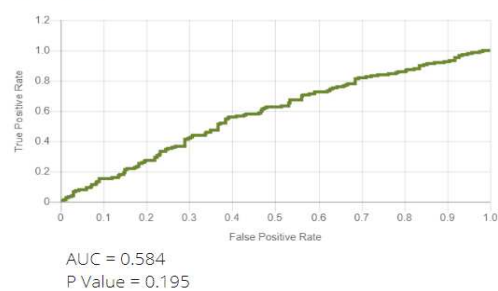


1000mg vs. All Other Cohorts

Score Distribution

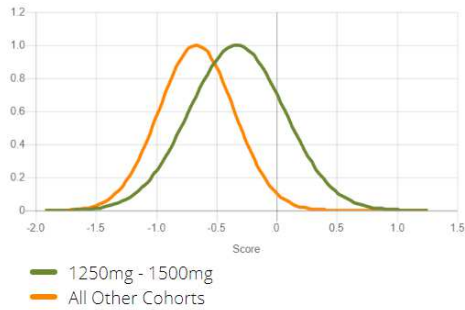


ROC [i](#)

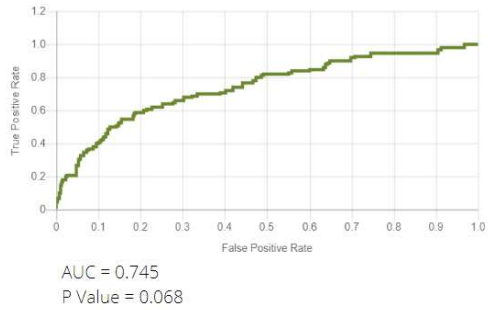


1250mg - 1500mg vs. All Other Cohorts

Score Distribution

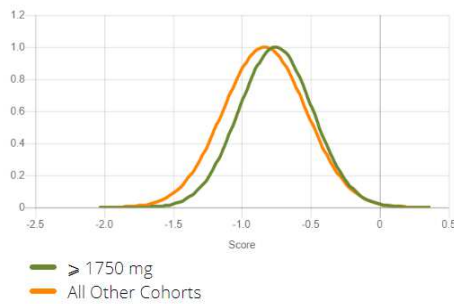


ROC ⓘ



≥ 1750 mg vs. All Other Cohorts

Score Distribution



ROC ⓘ

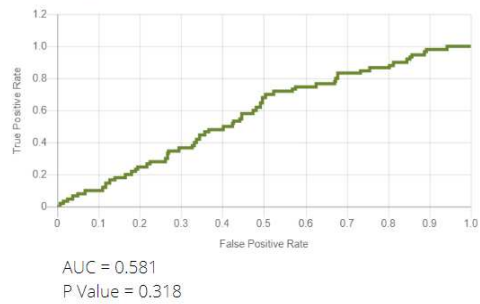


Figure 19. Comparaisons binaires (à gauche) et courbe ROC (à droite) de la morphologie faciale en fonction de la dose reçue : chaque groupe est comparé à l'ensemble des autres groupes.

c. Effets de l'association à d'autres antiépileptiques

Les patients âgés de 2 à 15 ans ont été scindés en deux groupes :

- Le premier composé des patients exposés au VPA seul (N=80).
- Le deuxième groupe composé des patients exposés au VPA en association avec 1 ou plusieurs autres antiépileptiques (N=22).



VPA seul

80 Cases | 81 Images



VPA + autre AE

22 Cases | 29 Images

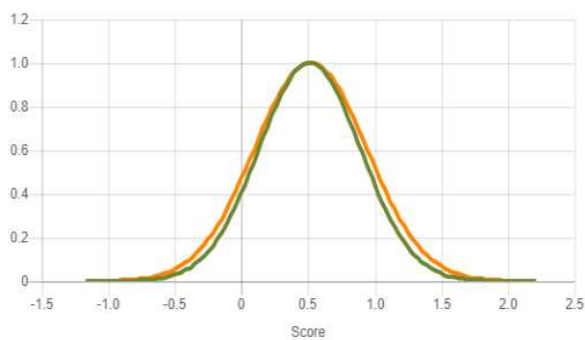
Figure 20

De manière subjective, nous ne retrouvons pas de différences significatives entre les 2 groupes (figure 20). Les traits morphologiques déjà décrits précédemment (figure 15) sont retrouvés dans chacun des deux groupes.

L'analyse statistique confirme cette impression clinique (figure 21) puisqu'il n'y a pas de différences significatives entre les deux groupes. Les deux courbes de distribution sont superposables, la courbe ROC a une aire sous la courbe AUC à 0,485 (aucune différence entre les 2 groupes, la performance de notre système de classification se fait de façon complètement aléatoire en se trompant dans un peu plus d'une fois sur deux).

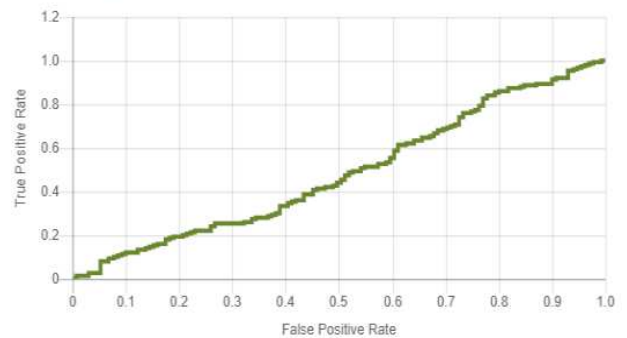
VPA seul vs. VPA + autre AE

Score Distribution



— VPA seul
— VPA + autre AE

ROC



AUC = 0.485
P Value = 0.447

Figure 21

d. Spécificité de la morphologie faciale

Les patients âgés de 2 à 15 ans exposés au VPA seul ont été inclus dans cette analyse. Les caractéristiques des patients sont les suivantes :

- 80 patients (2 à 15 ans ; âge moyen de 9,1 ans).
- 37 garçons (3 à 15 ans ; âge moyen de 10,1 ans).
- 43 filles (2 à 15 ans ; âge moyen de 8,4 ans).
- Ethnie : 95% caucasien, 4% Afrique du nord, 1% Afrique sub-saharienne.

Pour la constitution des groupes contrôles, nous avons demandé à l'équipe de Face2Gene[®] de nous créer des images composites contrôles à partir de 80 patients appariés pour l'âge, le sexe et l'ethnie à nos 80 patients VPA. Nous leurs avons demandé de créer deux groupes contrôles. Un premier groupe contrôle avec 80 témoins sains (Groupe noté « *Ctrl-Unaffected* »), et un deuxième groupe contrôle avec 80 patients de leur base de données de patients présentant des syndromes malformatifs avec dysmorphie (Groupe noté « *Ctrl-Other Syndromes* »).

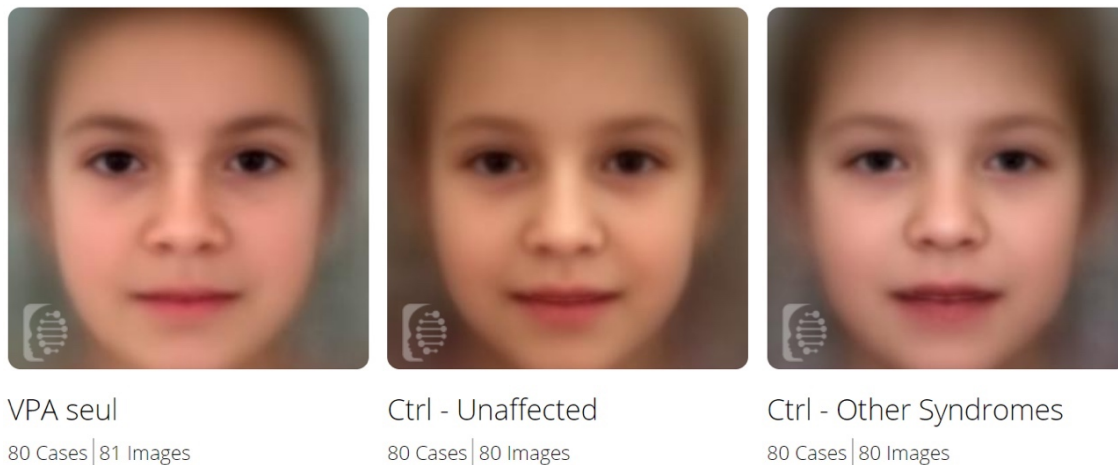


Figure 22

On note de manière subjective des différences importantes entre ces 3 groupes (figure 22).

Les analyses statistiques retrouvent des différences très significatives entre le groupe « VPA seul » et les groupes « Contrôle sain » (Groupe noté « *Ctrl-Unaffected* ») et « Contrôle syndromes » (Groupe noté « *Ctrl-Other Syndromes* » ; figure 23).

| | | Predicted | | |
|--------|------------------------|-----------|-------------------|------------------------|
| | | VPA SEUL | CTRL - UNAFFECTED | CTRL - OTHER SYNDROMES |
| Actual | VPA SEUL | 0.78 | 0.12 | 0.10 |
| | CTRL - UNAFFECTED | 0.15 | 0.63 | 0.22 |
| | CTRL - OTHER SYNDROMES | 0.15 | 0.27 | 0.57 |

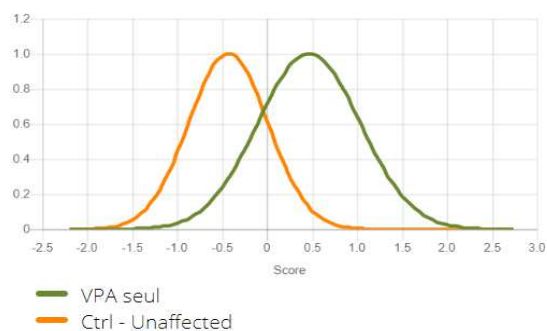
MEAN ACCURACY 66.15% STANDARD DEVIATION 7.78% RANDOM CHANCE FOR COMPARISON 33.61%

Figure 23

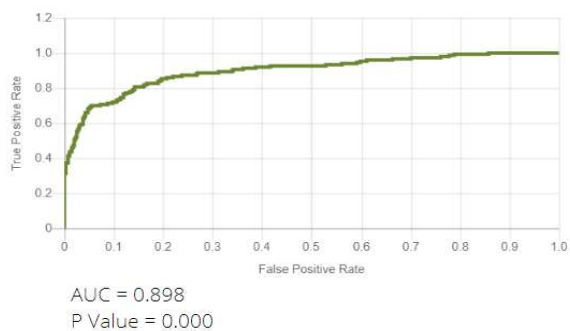
Les courbes de distribution de chaque comparaison susmentionnée sont bien distinctes. Toutes les ROC ont une AUC supérieure à 0,89 (figure 24).

VPA seul vs. Ctrl - Unaffected

Score Distribution

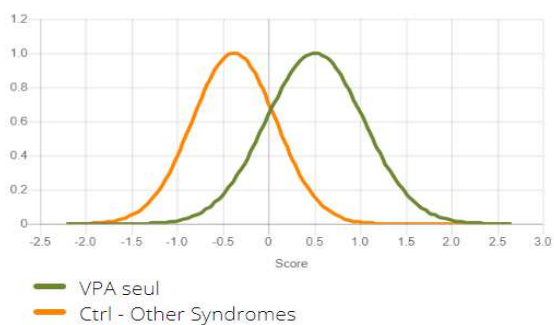


ROC

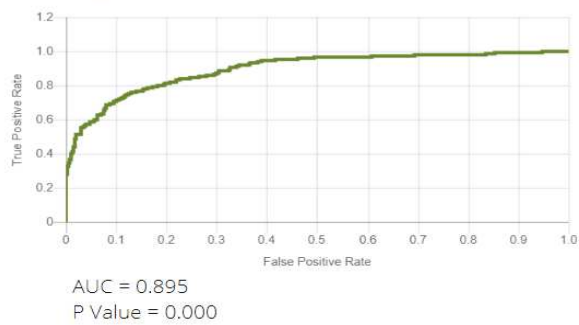


VPA seul vs. Ctrl - Other Syndromes

Score Distribution

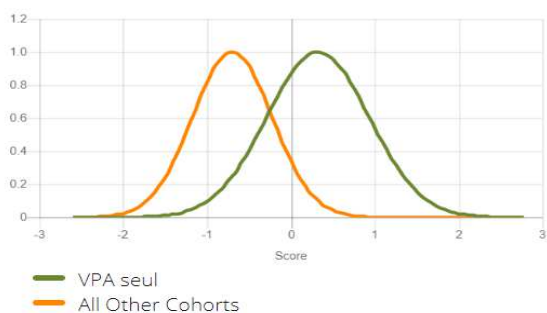


ROC



VPA seul vs. All Other Cohorts

Score Distribution



ROC

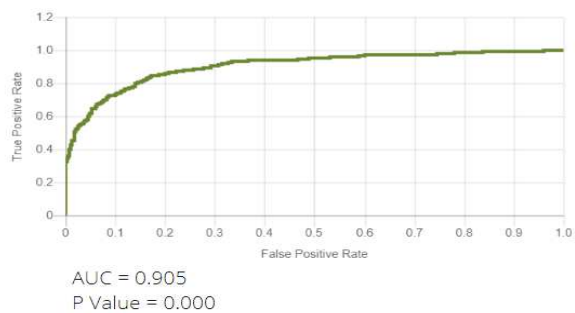


Figure 24

V. Discussion

1/ Limites de l'étude

a. Biais de sélection

Il s'agit des limites dues aux méthodes adoptées pour le choix des patients. Notre étude comporte deux types de biais de sélection.

-Biais de recrutement :

Les patients étudiés sont les patients qui se sont spontanément présentés en consultation de génétique. Ces patients sont venus soit de leur propre chef, soit sur conseils de l'association. Il est clair que ces patients ne peuvent pas être considérés comme représentatifs de l'ensemble des patients exposés en anténatal au VPA (« biais d'auto-sélection »).

Il est également à considérer que la consultation de génétique, en plus d'être motivée par un souci diagnostique, est également demandée dans le contexte de la constitution d'un dossier judiciaire. Cette donnée a également pu modifier la population consultante.

Cette cohorte inclut uniquement les sujets nés vivants. Par définition, ne sont donc pas inclus les patients qui se sont présentés dans le cadre d'une demande d'IMG en rapport avec une malformation dépistée in utero (spina bifida notamment).

Par ailleurs, l'indication principale de la prescription de VPA pendant la grossesse chez les mères des patients était l'épilepsie (97,8%). Ceci n'est pas représentatif des indications de traitement par VPA dans la population générale.

-Biais d'échantillonnage :

On peut supposer que les familles de patients asymptomatiques ou pauci-symptomatiques sont celles ayant été le moins susceptibles de se présenter en consultation, et donc d'être prises en compte dans l'analyse.

On retient également ce biais pour l'analyse des scores de QI dans notre cohorte. En effet, on peut penser que les enfants ayant bénéficié d'une évaluation psychométrique sont ceux ayant le plus de troubles. Ceci rend difficile l'extrapolation des résultats au reste de la cohorte (tests disponibles pour 65/189 patients).

b. Biais de classement / Collecte de l'information

Ils sont liés au caractère rétrospectif du recueil de données, qui induit des données manquantes dans la collecte d'information. Ces biais ont malgré tout été limités car les dossiers étaient le plus souvent complets. Les renseignements, quant au développement psychomoteur des enfants, ont pu être bien souvent recueillis à partir d'évaluations objectives de professionnels paramédicaux. Les données manquantes liées à la grossesse ont pu être complétées grâce au dossier informatique des mères via le logiciel des HCL *Easily*[®].

On note qu'aucune feuille de recueil systématisé d'information n'existe pour le déroulement de la consultation diagnostique. Ce biais a été limité autant que possible par les guidelines énoncées dans le PNDS et au nombre restreint de praticiens experts dans le domaine dans le service de génétique clinique.

c. Biais de confusion / Analyse des données

Ils désignent l'erreur systématique de l'estimation d'une mesure d'association du fait de l'existence de facteurs de confusion.

Les principaux facteurs de confusion retenus sont : la présence d'une anomalie en CGH impliquant des gènes du neuro-développement ainsi que l'exposition à d'autres AE chez certains patients.

Nous avons choisi de prendre l'ensemble des patients sans stratification en fonction des facteurs de confusion suscités pour les analyses statistiques. Concernant l'analyse morphologique, nous avons par contre exclus les patients présentant des anomalies génétiques et séparé les patients ayant été exposés à plusieurs AE des patients exposés au VPA seul.

Enfin, nous notons des difficultés scolaires chez 13,76% des mères et une DI légère chez 1,06% d'entre elles mais nous ne disposons pas du Qi des parents. Or, il s'agit d'un facteur important à prendre en compte dans les études concernant les scores de Qi chez l'enfant.

2/ Valproate et neuro-développement

De manière générale, nous observons dans notre cohorte des difficultés cognitives, d'apprentissage et de comportement ayant des répercussions importantes sur la scolarité et la qualité de vie des enfants et de leur famille, avec un profil neuro-développemental qui

semble spécifique, associant des troubles du langage, des troubles spécifiques des apprentissages, des troubles de l'attention, et des particularités psycho-affectives associant une anxiété importante, des difficultés d'intégration sociale et des troubles du comportement.

a. Effets cognitifs

(i) État des connaissances

Le lien entre une exposition au VPA et la présence de troubles neurocognitifs a été longtemps méconnu, en dehors de rares cas de déficiences importantes. C'est dans les années 1980 que plusieurs études ont commencé à alerter les prescripteurs sur ce point (**Di Liberti et al.**, 1984 ; **Gaily et al.**, 1988 ; **Jager-Roman et al.**, 1986)^(14,16,28), mais il faut attendre 1994 pour que le problème soit clairement posé (**Christianson et al.**, 1994)⁽²⁹⁾ et que des études prospectives soient menées.

Dean et al. rapporte en 2002⁽³³⁾ dans son étude de population rétrospective (Population Ecossoise de mères sous AE, 149 patientes incluses entre 1976 et 2000) un risque de 45% d'atteintes du développement intellectuel de l'enfant exposé au VPA, prédominant sur le langage. **Nicolai et al.**, 2008⁽³²⁾, dans sa méta-analyse sur 56 études, retrouve un lien probable entre AE et troubles neuro-développementaux.

Dans une étude prospective observationnelle de 310 femmes (Américaines et Anglaises) appelée NEAD (« *Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs* ») (**Meador et al.**, 2013)⁽³⁶⁾, les auteurs montrent que les enfants exposés au VPA ont à 3, 4, 5 et 6 ans des scores de QI significativement plus bas que les enfants exposés aux autres AE, d'environ 10 points (monothérapies). Les scores concernant le QI verbal (QIV) et les fonctions exécutives (mémoire et QI non verbal) sont significativement altérés.

Un an plus tard, le groupe de Liverpool et Manchester (LMNG) (**Baker et al.**, 2014)⁽³⁷⁾ a réalisé une étude chez des enfants à l'âge de 6 à 7 ans exposés en anténatal au VPA versus un groupe contrôle. Dans cette étude, ils montrent que les enfants exposés au VPA à des doses supérieures à 800 mg ont un QI global diminué de 9.7 point par rapport aux contrôles, et nécessitent plus souvent des aides scolaires et éducatives. En dessous de 800 mg, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le QI global, mais le score verbal était altéré et les aides éducatives étaient 6 fois plus nécessaires.

Dans la même année en 2014, le groupe de travail **Cochrane** sur l'épilepsie a procédé à une revue systématique de la littérature pour évaluer les effets de l'exposition prénatale aux AE communément prescrits (**Bromley et al.**, 2014 « *Traitement de l'épilepsie chez la femme enceinte et développement de l'enfant* »)⁽³⁸⁾. Cette étude s'intéressait surtout aux résultats cognitifs des enfants. Le résultat principal examiné était le fonctionnement cognitif global (QI chez les adultes et les enfants d'âge scolaire, et le quotient de développement chez les enfants non scolarisés). Cette étude montre que les enfants exposés au VPA in-utero ont un développement cognitif plus faible à la fois dans la petite enfance et chez les enfants d'âge scolaire. Un lien entre la dose de VPA et les capacités de l'enfant ont été trouvés dans six études (**Gaily et al.**, 1988 ; **Eriksson et al.**, 2005 ; **Thomas et al.**, 2008 ; **Shallcross et al.**, 2011 ; **Rihtman et al.**, 2013 ; **Bromley et al.**, 2014).^(28,38-42)

En évaluant les résultats cognitifs de l'exposition aux AE dans ces différentes études, il faut toutefois rester prudent dans l'analyse des résultats devant la myriade de facteurs de confusion potentiels avec en tête de ligne :

- Le QI maternel qui est reconnu comme l'un des prédicteurs les plus forts du QI de la progéniture, indépendamment de l'état de l'épilepsie ou des médicaments utilisés (**Meador et al.**, 2013).⁽³⁶⁾
- Dans les autres facteurs de confusion potentiels, on retrouve l'exposition à plusieurs AE, le type et la gravité de l'épilepsie maternelle, le statut socio-économique, la présence d'autres comorbidités, la supplémentation en folates, et l'allaitement.

(ii) Dans notre cohorte

Nous avons pu mettre en évidence des corrélations entre certains signes au sein de la cohorte, les plus fortes étant celles entre les troubles anxieux, les difficultés d'intégration sociales, les troubles du comportement et le langage. Ces éléments constituent probablement des signes importants du profil neuro-psychologique des enfants exposés en anténatal au VPA.

α - Développement psychomoteur :

Nous observons que les enfants de notre cohorte ont bien souvent présenté un retard dans les grandes étapes de leur développement psychomoteur. On note que l'âge moyen de l'acquisition de la marche chez les patients de notre cohorte se situe dans les limites (tardives) de la normale à 16,9 mois ± 5,4 mois (à 17 mois, 98% des enfants de la population générale ont acquis la marche). On remarque en revanche un retard discret dans l'apparition

du langage avec comme critère pour notre étude l'apparition des premiers mots avec un âge moyen d'apparition à 20,2 mois \pm 6,8 mois (selon l'échelle de Brunet-Lézine révisée en 1997, la norme se situe entre 10 et 17 mois).

Il s'agit de données intéressantes, qui ne sont pas rapportées dans la littérature.

β - Évaluations psychométriques :

Dans notre cohorte, 65 enfants ont bénéficié d'une évaluation cognitive par un test de WISC IV. Il s'agit du test le plus utilisé dans les études suscitées pour l'évaluation cognitive. Notre étude montre que les scores de WISC IV disponibles sont significativement inférieurs à 100. Les scores globaux sont majoritairement dans une intelligence moyenne à faible. La proportion de déficience intellectuelle retrouvée est faible, seuls 4 patients ont des scores inférieurs à 70. Chez 3/4 de ces patients, une anomalie en CGH survenue *de novo* a été mise en évidence. Ils présentent respectivement une délétion 15q13.3 (incluant le gène *CHRNA7*) ; une duplication 12p12.1p11.22 ; et une délétion 1p36. Après analyse de la littérature, on retrouve que la délétion 15q13.3 et 1p36 sont responsables d'anomalies dans le neuro-développement ainsi que de troubles cognitifs. Nous ne retrouvons pas de données concernant la duplication 12p12.1p11.22. En revanche la délétion de cette région est connue, elle entraîne le syndrome de Lamb-Shaffer responsable d'un syndrome polymalformatif avec retard mental et troubles du langage au premier plan (**Lamb et al.**, 2012)⁽⁴³⁾. Cette duplication survenue *de novo* contient 18 gènes OMIM et a été considérée par le laboratoire comme probablement pathogène malgré l'absence d'autres patients portant ce variant génétique.

Les différents subtests qui composent le score sont retrouvés comme étant corrélés. On note toutefois que l'ICV est plus faible avec un score moyen de 82,4 en comparaisons aux autres composantes, ce qui est bien en accord avec les résultats des études susmentionnées et l'impression clinique. En revanche, dans notre étude, nous ne retrouvons pas d'effet-dose pour ce qui est du score de QI.

Il faut bien sûr noter que dans notre analyse, aucune dichotomie n'a été réalisée entre les patients en monothérapie et les patients exposés à plusieurs AE. Il s'agit de l'analyse de l'ensemble des tests WISC IV.

Notre étude permet donc de confirmer les données de la littérature. Les patients exposés en anténatal au VPA ne présentent pas de déficience intellectuelle mais ont des scores significativement plus bas que la population générale, avec une atteinte plus marquée de l'ICV.

Si un enfant se présente en consultation dans le cadre d'une exposition anténatale au VPA avec un profil atypique / une déficience intellectuelle, les investigations étiologiques doivent être complétées par un bilan génétique +/- métabolique afin de rechercher une cause surajoutée aux difficultés de l'enfant.

b. Effets psychiatriques et comportementaux

Les troubles du comportement tels que l'autisme et les troubles déficitaires de l'attention (TDA) sont rapportés comme étant plus élevés chez les enfants exposés à certains AE in-utero, avec un lien plus fort pour le VPA (**Adab et al.**, 2004).⁽⁴⁴⁾

(i) Valproate et autisme

L'augmentation de la prévalence des troubles du spectre autistique chez les enfants exposés au VPA a été signalée dans plusieurs études, avec des prévalences allant de 3 à 15% (**Bromley et al.**, 2014).⁽³⁸⁾

L'association avec l'autisme a été rapportée dès 1994 (**Christianson et al.**, 1994)⁽²⁹⁾ puis confirmée en 2001 (**Williams et al.**, 2001)⁽³¹⁾ et 2005 (**Rasalam et al.**, 2005)⁽⁴⁵⁾. Les troubles du spectre autistique sont plus largement reconnus dans les cohortes récentes (**Christensen et al.**, 2013)⁽⁴⁶⁾. Dans cette dernière étude démographique danoise de 655 615 enfants dont 508 avec exposition anténatale au VPA, l'incidence des troubles du spectre autistique était de 4,42% (95% intervalle de confiance [IC] 2,59-7,46%) et l'incidence de l'autisme était de 2,50% (IC à 95% 1,30-4,81%) chez les enfants exposés, comparativement à 2,44% (IC à 95% 1,88-3,16%) et 1,02% (IC à 95% 0,70-1,49%), respectivement, chez les enfants « témoins » qui n'ont pas été exposés à des AE en anténatal. De plus, un effet-dose a clairement été retrouvé concernant les TSA (**Wood et al.**, 2015).⁽⁴⁷⁾

Dans notre cohorte, nous retrouvons une proportion plus faible d'autisme, avec un diagnostic d'autisme posé selon les critères DSM V au Centre d'évaluation et de diagnostic de l'autisme (CEDA) chez seulement 1% des enfants. Cependant, la proportion de « traits autistiques » est plus importante car ces traits sont notés chez 6,8% des patients. Par « traits autistiques », nous entendons des intérêts restreints, des ritualisations et des stéréotypies impactant de manière profonde et durable la qualité de vie de l'enfant. Cependant, tous les enfants présentant des « traits autistiques » n'ont pas eu de diagnostic d'autisme, soit car ce dernier a été infirmé suite à l'évaluation du CEDA, soit car le bilan n'a pas été réalisé. Dans la littérature, on a affaire à des difficultés de définitions qui peuvent faire apparaître à tort un « surdiagnostic » d'autisme ; les critères de définitions et d'évaluation de l'autisme et des TSA

sont bien souvent mal explicités dans les études (celle de **Williams**⁽³¹⁾ et de **Rasalam**⁽⁴⁵⁾ notamment).

Les chiffres d'autisme retrouvés dans notre cohorte correspondent à ceux retrouvés dans la population générale en France. En revanche, les traits autistiques sont surreprésentés. On retrouve des chiffres comparables à celui des TSA retrouvés dans la littérature (entre 7 et 10%) s'ils sont pris en compte dans le calcul.

Par ailleurs, 36% des patients déclarent avoir des difficultés d'intégration sociale altérant significativement leur quotidien. Ce dernier signe peut également s'intégrer dans les traits autistiques et conduire à un sur-diagnostic d'autisme.

(ii) Valproate et TDA(H)

Le VPA, la phénytoïne et la carbamazépine sont associés à une augmentation du risque de troubles de l'attention (TDAH), de l'ordre de 39% (**Moore et al.**, 2000)⁽³⁰⁾. **Vinten et al.**, 2009⁽⁴⁸⁾ ont développé des auto-questionnaires familiaux (cohorte LMNG-Manchester) qui montrent la baisse des capacités adaptatives, sociales, et attentionnelles chez les patients exposés au VPA en anténatal. Ainsi, un TDAH est évoqué dans 22% des cas (21% si le questionnaire enseignants est rempli).

Dans notre cohorte, nous retrouvons des résultats globalement similaires avec 18% d'enfants suivis pour un trouble déficitaire de l'attention (TDA). On note que chez nos patients, les TDA sont rarement associés à une hyperactivité (seulement chez 14,7% d'entre eux).

En comparaison, dans la population générale en France, l'étude de **Lecendreux et al.**, 2011⁽⁴⁹⁾ fournit une estimation de la prévalence du TDAH chez les enfants de 6 à 12 ans à 3,5%. Pour ces sujets, 45,5% présentaient une dominante « troubles de l'attention » et 35,9% une dominante « hyperactivité- impulsivité ». 17,6% présentaient une combinaison des 2 composantes.

(iii) Valproate, anxiété et troubles du comportement

On retrouve chez nos patients, une forte proportion de patients présentant des troubles anxieux (55%). Bien que là aussi, il soit souvent fait mention de troubles anxieux dans la littérature, il n'existe pas de chiffres disponibles pour la comparaison (**Shallcross et al.**, 2011 ; **Bromley et al.**, 2014)^(41,50). Cette proportion élevée laisse à penser que ce trouble fait partie intégrante du phénotype neuropsychologique de l'EFV.

On rapporte également des troubles du comportement aspécifiques à type d'impulsivité, d'intolérance à la frustration et de troubles auto et hétéro-agressifs s'associant de façon variable chez 24,3% des patients.

Ces paramètres sont difficiles à mettre en contraste avec la population générale car ces données ont été obtenues lors de l'interrogatoire des patients, il n'y a pas eu de recueils de données systématisées grâce à une fiche / un outil validé.

c. Apprentissages et scolarité

(i) Valproate et troubles « Dys »

Dans la population générale en France, l'HAS rapporte une prévalence des troubles « dys » entre 6 et 8%. Ces chiffres varient énormément selon les études, les pays mais aussi les époques dans laquelle ces études ont été réalisées. (**Molfese et al.**, 2003 ; **Boxus et al.**, 2018 ; **Mascheretti et al.**, 2018).⁽⁵¹⁻⁵³⁾

Il est noté dans la majorité des études s'intéressant à l'EFV une forte prépondérance des troubles spécifiques des apprentissages aussi appelés troubles « dys » (**Nicolai et al.**, 2008 ; **Bromley et al.**, 2014 ; **Elkjaer et al.**, 2018)^(32,38,54). Cependant, dans ces études, aucune donnée chiffrée ne ressort bien souvent pour des problèmes de définition. Les données varient également énormément selon la nature des troubles étudiés ainsi que le degré de sévérité pris en compte.

On retrouve dans notre cohorte que ces troubles sont largement surreprésentés par rapport à la population générale car retrouvés chez 41,2% de nos patients (tout type de « dys » confondus). Les chiffres de notre étude ont été obtenus à partir des bilans orthophoniques, psychomoteurs, de kinésithérapie et éventuellement d'orthoptie réalisés. Il se peut bien sûr que ce chiffre soit sous-estimé, car seuls les enfants présentant des difficultés notables ont bénéficié de tels bilans et seuls les bilans disponibles ont pu être analysés.

Ces troubles sont souvent associés les uns aux autres, réalisant un trouble dit « multi-dys ». Le chiffre de 41,2% se réfère au nombre de patients présentant au moins un de ces troubles « dys ».

Nous retrouvons toutefois au premier plan une atteinte du langage oral avec près de 30% des patients ayant eu un diagnostic de dyslexie / TSLO. Par ailleurs, plus de la moitié des patients sont ou ont été suivis par un orthophoniste. Viennent ensuite la dysorthographe et

la dyspraxie dans respectivement 14 et 13% des cas. Ces proportions sont globalement similaires à celles retrouvées dans la littérature (**Nicolai et al.**, 2008 ; **Bromley et al.** 2014).^(32,38)

(ii) Valproate et scolarité

L'étude de **Lars Skou Elkjær** et al. de février 2018⁽⁵⁴⁾ est intéressante car il s'agit d'une étude de cohorte prospective basée sur l'ensemble de la population Danoise. Dans cette étude, 479 027 enfants ont pu être testés de manière objective sur le plan de leurs performances scolaires grâce à l'analyse de leurs résultats aux tests nationaux réalisés en 6^{ème} (en Danois et mathématiques). Parmi eux, 253 enfants avaient été exposés en anténatal au VPA seul. Cette étude montre que les enfants exposés au VPA ont obtenu de moins bons résultats aux tests de Danois de 6^{ème} année (écart ajusté, -0,27 DS, IC à 95%, -0,42 à -0,12) ainsi qu'aux tests de mathématiques (écart ajusté, -0,33 SD (IC à 95%, -0,47 à -0,19).

Les données de la littérature rapportent des difficultés scolaires fréquentes, en revanche les données quant au devenir à long terme des enfants sont souvent manquantes (**Eriksson et al.**, 2005 ; **Baker et al.**, 2015).^(37,39)

Dans notre cohorte, nous retrouvons également une forte propension aux difficultés scolaires qui a tendance à croître avec l'âge. Le pourcentage des enfants de notre cohorte scolarisé en milieu ordinaire sans étayage est d'environ 91% en maternelle, contre environ 50% en primaire et au collège, puis seulement 35% au lycée.

Cette augmentation des difficultés scolaires en fonction de l'âge est toutefois à relativiser car cet effet peut être en partie expliqué par :

- Une certaine latence entre le dépistage de la difficulté et la mise en place d'une adaptation du milieu scolaire de l'enfant.
- Le fait que les enfants les plus âgés de notre cohorte sont également ceux qui ont été en moyenne exposés à des doses plus importantes de VPA (cf. diminution des doses de VPA en fonction de l'année de naissance, figure 14).
- Enfin le fait que les troubles spécifiques des apprentissages ne peuvent s'observer et entraîner des difficultés pour l'enfant qu'à partir de certains âges. (Par exemple : une dyscalculie ne va pas entraîner une scolarité spécialisée en maternelle, alors qu'en primaire, cela peut-être le cas).

3/ Les malformations congénitales

Les malformations, que l'on peut définir comme des défauts structurels ou fonctionnels des organes, sont classées en mineures et majeures (**Arduini et al.**, 2003).⁽³³⁾

Les malformations congénitales (MC) associées à l'exposition aux VPA (et de manière générale à tous les AE) pendant la grossesse se présentent comme un large éventail d'anomalies affectant le système nerveux central, le squelette, la sphère ORL, le tractus gastro-intestinal, génital et le système cardiovasculaire (**El-Sayed et al.**, 1983 ; **Barret et al.**, 2003).^(55,56)

Les MC (majeures et mineures confondues) sont mises en évidence à la naissance chez environ 1 à 3% de la population générale (**Shorvon et al.**, 2002)⁽⁵⁷⁾ et chez environ 4,5% de la population à l'âge de 5 ans.

Le taux de MC apparaît être doublé ou triplé chez les femmes épileptiques par rapport à la population générale (**Arpino et al.**, 2000 ; **Yerby et al.**, 2000)^(58,59). Le taux varie de 4 à 10 %, mais peut atteindre 16 à 18 %. Aucune étude n'existe sur le taux de MC chez les femmes présentant des troubles psychiatriques.

Dans notre cohorte, nous retrouvons près de 98% des patientes traitées par VPA dans le cadre d'une épilepsie, les 2% restant sont traitées dans le cadre de troubles psychiatriques. Cependant, devant leur faible nombre et l'absence de données bibliographiques quant aux MC dans cette population, nous comparerons nos résultats avec ceux observés chez les patientes épileptiques uniquement.

Le taux de MC est plus élevé chez des enfants nés de mères épileptiques traitées (11,1%) que chez des enfants issus de mères épileptiques non traitées (5,7%). (**Kluger et al.**, 2008).⁽⁶⁰⁾

Il peut être multiplié par 3 ou 6 s'il existe des antécédents de MC ou si la femme est traitée par polythérapie (**Penell et al.**, 2008).⁽⁶¹⁾

De plus, le taux varie selon le traitement antiépileptique utilisé. L'incidence des MC est de 5,5 % si les patientes prennent deux antiépileptiques, de 11 % avec une trithérapie et de 23 % avec un traitement associant 4 antiépileptiques.

L'association de la carbamazépine, du VPA et du phénobarbital apparaît être associée à une haute incidence de malformations (**Tomson et al.**, 2015)⁽⁶²⁾. De plus, il a été noté que l'incidence des malformations secondaires à l'utilisation de médicaments antiépileptiques est diminuée au passage d'une polythérapie à une monothérapie (**Tomson et al.**, 2015).⁽⁶³⁾

Ces taux de MC liés à l'exposition anténatale au VPA, imposent comme recommandé dans le PNDS ⁽³³⁾, une surveillance de chaque grossesse sous VPA. Elle doit être réalisée par un échographiste de référence, avec obligatoirement une échographie pré-morphologique à 18SA. L'échographie pré-morphologique est très importante pour dépister les MC quelles qu'elles soient.

Les facteurs à l'origine des MC chez les enfants exposés au VPA peuvent être de trois ordres

α L'épilepsie elle-même

Le rôle de la persistance des crises durant le premier trimestre, antérieurement retenue comme associée à un risque accru de MC, n'est pas confirmé.

*Le type de crises :

Seule les crises généralisés tonico-cloniques (CGTC) pourraient entraîner un risque d'hypoxie pendant la grossesse, mais aucun lien n'a été établi avec les malformations congénitales. Même si quelques études soutiennent que l'hypoxie sévère survenue pendant une CGTC pourraient être tératogène (**Crawford et al.**, 1999)⁽⁶⁴⁾, l'étude sur de plus grandes populations ne soutient pas cette hypothèse (**Berg et al.**, 2002)⁽⁶⁵⁾. Pendant la grossesse, les CGTC sont aussi plus représentées pendant le dernier trimestre (**Bardy et al.**, 1987)⁽¹⁵⁾, or l'organogenèse survient pendant le premier trimestre.

Les autres types de crises (crises focales, absences, myoclonies), moins bien étudiées car plus difficiles à recueillir rétrospectivement, ne semblent pas être associés à un sur-risque de malformations congénitales.

Dans notre étude, seules les CGTC en cours de grossesse ont pu être recueillies dans l'analyse rétrospective. Malheureusement, le terme auquel ces crises sont survenues n'est pas toujours précisé, ce qui rend difficile la possibilité d'établir un lien de causalité avec la genèse des MC. On retrouve toutefois que 6,88% de nos patientes ont présenté une CGTC, 4,23% deux CGTC, 1,59% trois CGTC et 0,53% quatre CGTC pendant la grossesse.

*L'étiologie de l'épilepsie :

Le lien entre l'étiologie de l'épilepsie et les MC n'a pas été évalué dans la littérature (**Crawford et al.**, 1999)⁽⁶⁴⁾ sans prendre en compte le traitement AE qui s'avère être un facteur fondant majeur.

Dans notre étude, nous retrouvons 44,3% d'épilepsie dont l'étiologie n'est pas précisée ; 43,2% d'EGI ; 10,3% d'épilepsie structurale (secondaire à une lésion cérébrale) ; et 2,2% d'épilepsie myoclonique progressive (maladie d'Unverricht-Lundborg).

β Les facteurs génétiques

Il est probable qu'il existe une susceptibilité individuelle au potentiel tératogène du VPA, car une grossesse sous VPA à même dose peut soit résulter en des MC soit en l'absence de malformations. Des facteurs de susceptibilité génétique sont bien entendu susceptibles de contribuer à cet effet (**Jentink et al.**, 2010 ; **Meador et al.**, 2013).^(19,36)

Le risque de MC dans la population générale est augmenté s'il existe des antécédents familiaux de malformations, pouvant atteindre 12% (**Brodie et al.**, 2006)⁽⁶⁶⁾. Il existe une susceptibilité génétique concernant le spina bifida, les fentes faciales et des variations du taux d'incidence des MC selon les pays. Dans la population générale. Le risque de spina bifida est par exemple multiplié par 5 au nord de la Chine et aux États-Unis (**Shin et al.**, 2010 ; **Ba et al.**, 2017).^(67,68)

Ces différences ne sont pas expliquées par des facteurs socio-économiques défavorables qui pourraient favoriser une mauvaise alimentation.

Dans notre étude nous n'avons pas pris en compte ces facteurs.

δ Les traitements antiépileptiques utilisés

Les MC sont essentiellement dues aux effets tératogènes des médicaments antiépileptiques durant le premier trimestre de la grossesse, stade où se fait l'organogenèse avec une période critique comprise entre 21 et 56 jours après la conception. Tous les médicaments antiépileptiques ont un potentiel tératogène avec des différences relatives selon les médicaments (**Brodie et al.**, 2006 ; **Hill et al.**, 2010).^(66,69)

De nombreuses études ont montré que le risque de malformations est augmenté lors d'une exposition à une polythérapie par rapport à une monothérapie (**Getzelman Meador et al.**, 2012).⁽⁷⁰⁾

Le VPA est l'antiépileptique associé au plus fort taux de MC, entre 5 et 11% selon les études des principaux registres internationaux de suivi de grossesse chez des femmes épileptiques. Le risque est évalué à 11% dans le registre finnois (28/263), 10% dans le registre EURAP (98/1010), 9% dans le registre nord-américain (30/323), 6% dans le registre UK (44/715), et

5% dans le registre suédois (29/619) **Artama et al.**, 2005 ; **Jentink et al.**, 2010 ; **Tomson et al.**, 2015).^(17,19,71)

a. Malformations congénitales majeures

Les MC majeures sont des anomalies du développement d'un organe ou d'un système qui entraînent un handicap lourd ou sont incompatibles avec la vie (**Kenji et al.**, 2018).⁽⁷²⁾

Les malformations majeures affectent 4 à 8% des enfants de mères épileptiques, contre 2 à 4% des enfants issus de mères non épileptiques (**Jazayeri et al.**, 2018).⁽⁷³⁾

Il est à noter que notre étude présente un biais de recrutement concernant les malformations majeures. En effet, les femmes enceintes ayant eu recours à l'IMG dans le cadre d'une MC majeure possiblement en lien avec leur médication par VPA ne sont pas incluses dans cette étude.

Les malformations majeures observées dans notre cohorte sont représentées par :

▪ Les malformations cardiaques :

Les malformations cardiaques congénitales sont les malformations les plus fréquentes associées à une exposition aux antiépileptiques pendant le premier trimestre de grossesse.

Dans notre cohorte, on observe 11,6% d'anomalies cardiaques, le plus souvent des CIV ou des CIA, ce qui est bien supérieur à ce qui est retrouvé dans la littérature d'environ 3% (**Tomson et al.**, 2015).⁽⁶³⁾

Ce taux élevé justifie la réalisation systématique d'une Echographie Trans-Thoracique (ETT) chez tout patient exposé en anténatal au VPA, le plus précocement possible, tel que recommandé dans le PNDS.

▪ Les anomalies du système nerveux central :

Les anomalies les plus fréquemment observées dans les études publiées sont les Anomalies de Fermeture du Tube Neural (AFTN), avec un risque estimé entre 1 et 2% pour le VPA contre 0.5 et 1% pour la carbamazépine. Pour les autres AE, le risque de survenue d'AFTN est de 0.3 à 0.4% (**Tomson et al.**, 2015).⁽⁶³⁾

Pour cette malformation en particulier, un effet-dose est clairement documenté dans la littérature (**Wiedmann et al.**, 2017)⁽⁷⁴⁾. La survenue d'AFTN serait favorisée par des doses de VPA supérieures à 1 g/j, ou à des taux plasmatiques supérieurs à 70 mg/L (**Ornoy et al.**, 2009).⁽⁷⁵⁾

Bien que les mécanismes d'action du VPA ne soit pas clairement connus, en revanche son action « anti-folates » a été bien décrite ((**El-Sayed et al.**, 1983 ; **Barret et al.**, 2003).^(55,56) C'est cette action qui explique les taux d'AFTN des enfants exposés *in utero* beaucoup plus élevé qu'en population général. Cependant la supplémentation en folates / B9 pendant la grossesse n'a pas prouvé son utilité concernant ces malformations (**Wiedmann et al.**, 2017 ; **Ornoy et al.**, 2009)^(74,75). Il est actuellement recommandé une supplémentation en folates, aux mêmes doses pour les grossesses sous VPA que pour celles non exposées. Nous n'avons dans notre étude pas pu prendre en compte la supplémentation en folates, devant un manque de données trop importants.

Dans notre étude nous observons que 4,2% des patientes ont déclaré avoir eu une IMG pour une précédente grossesse dans le cadre d'une découverte de spina bifida aperta. Dans notre cohorte, on retrouve un défaut de fermeture de S1 (première vertèbre sacrée) s'apparentant à un spina bifida occulta chez 1,6% des patients. Cependant ce chiffre peut être sous-estimé car le spina bifida occulta est généralement asymptomatique, et souvent dépisté de manière fortuite. Les patients chez qui a été retrouvé un défaut de fermeture de S1 ont bénéficié d'une radiographie de colonne dans le cadre d'un suivi de scoliose. Nous ne disposons pas du chiffre exact de patients de notre cohorte qui ont bénéficié d'une radiographie de colonne, mais ce chiffre doit s'approcher du nombre de patients présentant une scoliose. Nous ne pouvons donc conclure de manière fiable concernant le nombre de spina occulta (aucune étude sur les patients EFV ne s'est intéressée à cela).

Concernant les malformations cérébrales, sur les 50 enfants ayant bénéficié d'une imagerie cérébrale (TDM ou IRM), 24% présentent des anomalies peu spécifiques bien que décrites en ce qui concerne les malformations de Chiari (observés chez 10% des patients de notre cohorte) et les atrophies vermiennes (observées chez 8% des patients de notre cohorte). Ces chiffres sont supérieurs à ce qui est rapporté. Le PNDS recommande la réalisation d'une imagerie cérébrale si des critères cliniques le justifient. Ces données, à confirmer sur de plus larges effectifs, font discuter la réalisation systématique d'une imagerie cérébrale chez les patients exposés en anténatal au VPA.

▪ Les craniosténoses :

Elles sont également plus fréquentes chez les enfants nés de mères traitées par VPA pendant la grossesse, avec un OR à 6.8 (95% CI 1.8–18.8, **Tomson et al.**, 2015)⁽⁷¹⁾. Les craniosténoses les plus décrites sont des craniosténoses métopiques (trigonocéphalie) (**Lajeunie et al.**, 2001).⁽⁷⁶⁾

Dans notre cohorte, nous retrouvons également une surreprésentation de craniosténose, uniquement à type de trigonocéphalie (4,2% des enfants de notre cohorte), ce qui impose une attention particulière chez les patients exposés.

▪ Les fentes oro-faciales :

Elles ont été observées chez 1,6% des patients inclus dans notre étude, ce qui est comparable aux données publiées de 1,2% (**Tomson et al.**, 2015).⁽⁶²⁾

b. Malformations congénitales mineures et anomalies dysmorphiques

Les MC mineures sont des défauts structurels observés durant le développement d'un organe ou d'un membre qui gêne ou diminue la fonction mais qui n'aboutissent pas à de sévères maladies ou à la mort (**Delgado et al.**, 1992).⁽⁷⁷⁾

Aucune statistique n'est disponible les concernant car elles n'ont fait à ce jour l'objet que de description casuistique.

Les MC mineures sont représentées par:

▪ Les dysmorphies cranio-faciales :

Nous reviendrons plus en détail sur cet aspect dans la suite de la discussion.

▪ Les malformations de l'appareil digestif et urogénitales :

Dans la littérature, on retrouve surtout une plus forte propension aux aplasies testiculaires, ainsi qu'à l'hypospadias (**Camby et al.**, 2007)⁽⁷⁸⁾. Sont décrits également des anomalies de la paroi abdominale avec des laparoschisis diagnostiqués à l'échographie à 20 SA, des hernies, ainsi que des sténoses de l'œsophage (**Bradaï et al.**, 2008).⁽⁷⁹⁾

Dans notre cohorte, des anomalies génitales sont observées chez 11,6% des patients. Elles touchent quasi-exclusivement les garçons. On note une surreprésentation d'hypospadias (4,2%) contre 3,1% dans l'étude de **Hernandez-Diàz et al.**, 2012⁽⁸⁰⁾, de cryptorchidie (5,3%), d'ectopie testiculaire (1%), de micropénis (1%), de verge coudée (0,5%) et d'utérus bicorné (0,5%).

Sur le plan rénal, chez les 74% des enfants qui ont eu une échographie abdominale, des anomalies ont été retrouvées dans 2,5% des cas.

▪ Les anomalies digitales :

Elles sont surtout représentées par des polydactylies, l'hypoplasie et l'irrégularité d'ossification des phalanges distales classiquement des deux derniers doigts avec une hypoplasie unguéale, et parfois une aplasie complète d'un doigt (**Jager-Roman et al.**, 1986)⁽¹⁴⁾. On retrouve également de manière fréquente un pli simien, des clinodactylies, des syndactylies, des anomalies des pouces (pouces courts, bas implantés, ...).

Dans notre cohorte nous retrouvons 1% de polydactylie pré-axiale, 0,5% d'anomalies du rayon radial et des anomalies des pouces chez 7,9% des enfants (toutes anomalies confondues). Ce dernier signe est probablement sous-estimé, du fait de la présence de particularités des pouces qui peuvent être très discrètes (pouces antéversés, bas implantés). Une description plus précise de ces anomalies pourrait améliorer la pertinence de ce dernier critère. La rareté de la polydactylie préaxiale et des anomalies franches du rayon radial doit conduire à envisager les diagnostics différentiels associés à ces signes.

▪ Les anomalies de la colonne :

Les anomalies de la colonne à type de scoliose thoracique ou lombaire sont décrites dans plusieurs études (**Moore et al.** 2000 ; **Giampietro et al.** 2003).^(30,81)

Nous retrouvons chez nos patients 18,5% de scoliose (avec 0,5% pris en charge chirurgicalement ; 7,9% par corset ; 2,6% par kinésithérapie et 7,4% sous surveillance clinique simple). Ce chiffre élevé justifie une attention particulière sur cet aspect, en particulier à l'approche de l'adolescence (surveillance pédiatrique du rachis).

▪ Les anomalies de la peau :

Dans la littérature on retrouve une augmentation de la croissance des cheveux ainsi que des angiomes.

Nous retrouvons chez nos patients 4,8% d'angiomes ce qui est proche des données de la littérature (7% dans l'étude de **Moore et al.**, 2000).⁽⁸²⁾

▪ Les anomalies ophtalmologiques :

Les études de **Glover et al.**, 2002⁽⁸³⁾ et **F. Journel**, 2003⁽³³⁾ semblent indiquer une augmentation du risque de colobomes iriens et rétiens ainsi que de microphthalmies, avec une fréquence faible.

Chez nos patients nous retrouvons à 0,5% de colobome rétinien et 0,5% de malformation papillaire non étiqueté.

Les atteintes d'organes / le « Fetal valproate effect »:

Il s'agit d'atteintes non malformatives, dont la fréquence est rapportée à partir de petites séries, peu ayant fait l'objet d'études spécifiques. Leur étude reste difficile car selon les articles, une même atteinte est classée en MC mineure ou en atteinte d'organes. L'absence de définitions précises, validées et utilisées de tous rend compliquée l'extrapolation des résultats d'une étude à l'autre (**Moore et al.**, 2000).⁽⁸²⁾

Les enfants exposés au VPA de notre cohorte présentent plus fréquemment une énurésie (nous retrouvons seulement 3,7% d'énurésie diurne en primaire mais ce chiffre semble sous-estimé, ceci venant des limites du caractère rétrospectif de l'étude probablement), des troubles digestifs (surtout représentés par une constipation)

On retrouve également une sur représentation importante des affections ophtalmologiques (strabisme dans 9,5% des cas et troubles de la réfraction dans 33,9% des cas) et ORL (otites séreuses à répétition avec nécessité de pose d'ATT dans 30,7% des cas), par rapport à la population générale.

Ces pathologies sont source de sur-handicap qu'il faut dépister régulièrement comme le recommande le PNDS, avec des bilans ophtalmologiques et ORL réguliers.

Sur le plan digestif, la constipation est fréquente (8,5% des cas), de même que l'encoprésie (4,2% des cas).

Enfin, il est important de noter un antécédent d'épilepsie chez 6,9% des patients. L'impression clinique est qu'il s'agit de l'expression d'une forme familiale d'épilepsie du côté maternel dans la majorité des cas. Des études moléculaires des gènes impliqués dans les épilepsies seraient nécessaires dans ces familles pour pouvoir conclure.

c. Malformations congénitales et dose de Valproate

La relation entre la dose de VPA prise en anténatal et le risque de survenue de MC a été démontré par de nombreuses études (**Hernandez-Diaz** *et al.*, 2012 ; **Campbell** *et al.*, 2014 ; **Tomson** *et al.*, 2015).^(63,78,80)

Dans l'étude Européenne (EURAP ; **Sabers** *et al.*, 2017)⁽⁸⁴⁾, le taux de MC pour des dose < 700 mg est de 5.6% (3.60–8.17); pour des doses ≥ 700 mg et < 1500 mg, il est de 10.4% (7.83–13.50) ; et ce taux atteint 24.2% pour des doses ≥ 1500 mg.

Aucune étude ne retrouve véritablement de seuil en dessous duquel il n'existe pas de malformations.

Chez nos patients, on observe que plus la dose est élevée, plus il y a de risques d'avoir au moins une atteinte d'organe (*p-value* <5%), et plus la dose est importante, plus le nombre d'atteintes est élevée. Les atteintes pour lesquelles nous retrouvons un lien significatif avec la dose prescrite concernant la colonne, les membres ou les malformations cérébrales, les autres anomalies observées sont décorréliées de la dose dans notre cohorte.

Par ailleurs, nous n'avons pas mis en évidence d'effet de la prise associée d'autres AE, contrairement aux données disponibles, peut-être en rapport aux effectifs trop faibles.

4/ Un morphotype Marfanoïde ?

Nous retrouvons dans notre cohorte un habitus Marfanoïde chez beaucoup de nos patients, cet aspect n'avait jamais été décrit jusqu'alors.

Le diagnostic de syndrome de Marfan repose sur des éléments diagnostiques définis par les critères de Gand (Les critères diagnostiques adaptés des critères de Gand révisés en 2010 (*Ghent 2*) sont joints en Annexe n°2). A noter que ces critères révisés n'intègrent plus l'hyperlaxité à la différence des critères de 1996, probablement en raison de la faible spécificité de ce signe.

Même si de nombreuses données sont manquantes au recueil, et que l'absence d'orientation pour une suspicion de Marfan n'a pas fait réaliser de manière systématique le score de Gand, ni même le score de Beighton (score utilisé pour l'évaluation d'une hypermobilité ou hyperlaxité articulaire)⁽⁸⁵⁾, nous retrouvons chez les patients de notre cohorte de nombreux éléments Marfanoïdes.

a. Sur le plan morpho-squelettique

Tout d'abord, notre population est significativement plus grande que la population générale. Le morphotype des patients semble également longiligne, en revanche le poids et l'envergure n'ont pu être étudiés devant le nombre important de données manquantes lors du recueil. Les mensurations des parents ne sont également pas toujours rapportées dans les observations médicales, de même que les antécédents médicaux familiaux habituellement recherchés dans le cadre d'une suspicion de maladie du tissu conjonctif.

Par ailleurs, on retrouve chez 18,5% de nos patients des scoliose de la colonne thoracolumbaire. Chez 60% d'entre eux, la scoliose est de forme modérée à sévère et a nécessité une prise en charge spécialisée. Ce taux est bien supérieur à celui décrit dans la population générale estimé entre 0,2 et 0,4% (**Charbonnier et al.**, 2011).⁽⁸⁶⁾

On observe également 13% de pieds plats chez nos patients. Ce chiffre n'est en revanche pas significatif car ce même chiffre est retrouvé dans la population générale (**Aenumulapalli et al.**, 2017)⁽⁸⁷⁾ retrouvent en population générale une prévalence de 13,6%.

De plus, on retrouve une prévalence élevée de pectus excavatum de forme modérée à sévère, chez 6% des patients. Ce chiffre reste bien supérieur à ce qui a pu être décrit dans la population générale de 1 à 1,5% (**Westphal et al.**, 2009).⁽⁸⁸⁾

Nous notons une hyperlaxité périphérique chez 41% des patients, bien que le score de Beighton n'ait pas systématiquement été utilisé lors des consultations pour évaluer cette hypermobilité articulaire. L'étude de **Connelly et al.** de 2015⁽⁸⁹⁾ retrouvait des taux de 19% dans la population générale, l'étude a été réalisée chez 150 patients et l'hyperlaxité définit par un score de Beighton ≥ 5 .

Enfin, des hernies opérées sont retrouvées chez 6% des patients contre 1 à 4,4% dans la population générale (**Stranch et al.**, 2016).⁽⁹⁰⁾

b. Sur le plan cardiovasculaire

Nous ne retrouvons en revanche dans notre population pas d'atteinte cardiaque généralement retrouvée dans le syndrome de Marfan. La seule anomalie compatible est le prolapsus valvulaire que l'on retrouve chez 1% des patients ; or ce chiffre est similaire à celui retrouvé dans la population générale (**Freed et al.**, 1999).⁽⁹¹⁾

c. Sur le plan ophtalmologique

Nous ne retrouvons pas dans notre cohorte les anomalies caractéristiques du Marfan en ce qui concerne l'ectopie du cristallin, les anomalies du muscle ciliaire.

d. Perspective

Nous avons décrit des signes cliniques évoquant un morphotype Marfanoïde chez nos patients. Il serait intéressant de décrire de manière plus fine et plus systématisée ces anomalies. Si ce morphotype se confirme, cela constituera un critère diagnostique supplémentaire. De plus, nous retrouvons chez un patient de la cohorte une dilatation de l'aorte (la connaissance de cette dilatation a été postérieure au recueil, et elle n'a donc pas pu être intégrée dans nos résultats). Ces données font discuter une recherche systématique d'une dilatation de l'aorte chez les enfants FVS.

5/ Analyse faciale informatisée

a. L'outil Face2Gene[®]

Nous avons choisi d'utiliser une analyse de traitement informatisée des images car elle a montré sa validité pour d'autres pathologies génétiques (Cornelia de Lange, **Basel-Vanagaite et al.**, 2016)⁽⁹²⁾, voir sa supériorité par rapport à l'œil du dysmorphologiste. Le logiciel peut par exemple, à partir de son algorithme d'analyse faciale, différencier pour un syndrome de Kabuki cliniquement facilement identifiable une atteinte du gène *MLL2* et une atteinte du gène *KDM6A* (*communication affichée, Assises de Génétique 2018, David Geneviève*). Ce logiciel a également prouvé sa performance pour la reconnaissance de syndromes où la dysmorphie faciale est plus subtile comme c'est le cas dans les pathologies d'exposition anténatale à une substance (exemple du syndrome d'alcoolisation fœtale, **Matthew et al.**, 2017).⁽⁹³⁾

Cette technique est objective, elle a montré son efficacité dans de nombreux syndromes dysmorphiques et semble prometteuse à court terme de par son fonctionnement basé sur l'apprentissage machine.

b. Résultats obtenus

Les particularités morphologiques du FVS, déjà décrites dans la littérature, sont discrètes mais restent identifiables.

On retrouve une morphologie faciale plus évocatrice du syndrome chez les patients entre 2 et 15 ans. Les cliniciens avaient également noté que la dysmorphie était plus nette à ces âges, c'est pourquoi il est souvent demandé aux familles d'apporter avec eux en consultation des photographies du patient enfant.

Nous ne retrouvons en revanche pas dans notre cohorte d'effet-dose sur la morphologie ni d'effet dû à l'exposition à d'autres AE.

En revanche, le masque facial réalisé à partir de nos patients exposés au VPA seul est significativement différente en comparaison à un masque réalisé à partir d'un groupe témoin « sain » (appareillé pour l'âge, le sexe et l'ethnie), ainsi qu'à un second masque réalisé à partir du groupe « autre syndrome ».

Cette différence a pour conséquence que l'algorithme du logiciel de reconnaissance faciale peut de manière fiable et reproductible reconnaître le visage d'un patient FVS par rapport au visage d'un patient « sain » et donc servir d'outil supplémentaire au diagnostic.

c. Un outil d'aide au diagnostic

Avec l'équipe de FDNA, nous sommes en train de valider le masque facial réalisé à partir de nos patients EFV de la cohorte. Une fois ce masque validé, il pourra être utilisé dans la partie « clinique » de l'application, qui est un outil diagnostique.

C'est dans cet onglet du logiciel que le clinicien soumet la photographie du patient qu'il voit en consultation. La photographie une fois soumise est traduite en langage informatique comme nous l'avons expliqué précédemment. Elle est ensuite comparée à plusieurs centaines de masques correspondant pour chacun à la morphologie typique d'un syndrome. Le logiciel propose ensuite une liste de syndromes avec un morphotype facial compatible en les classant du plus au moins ressemblant (figure 25).

Il n'existait pas auparavant de « masque » correspondant à l'EFV, le logiciel ne pouvait donc pas proposer l'EFV comme résultat probable lorsqu'un clinicien soumettait une photographie. Avec la validation du masque EFV que nous avons créé, ce diagnostic pourra être proposé.

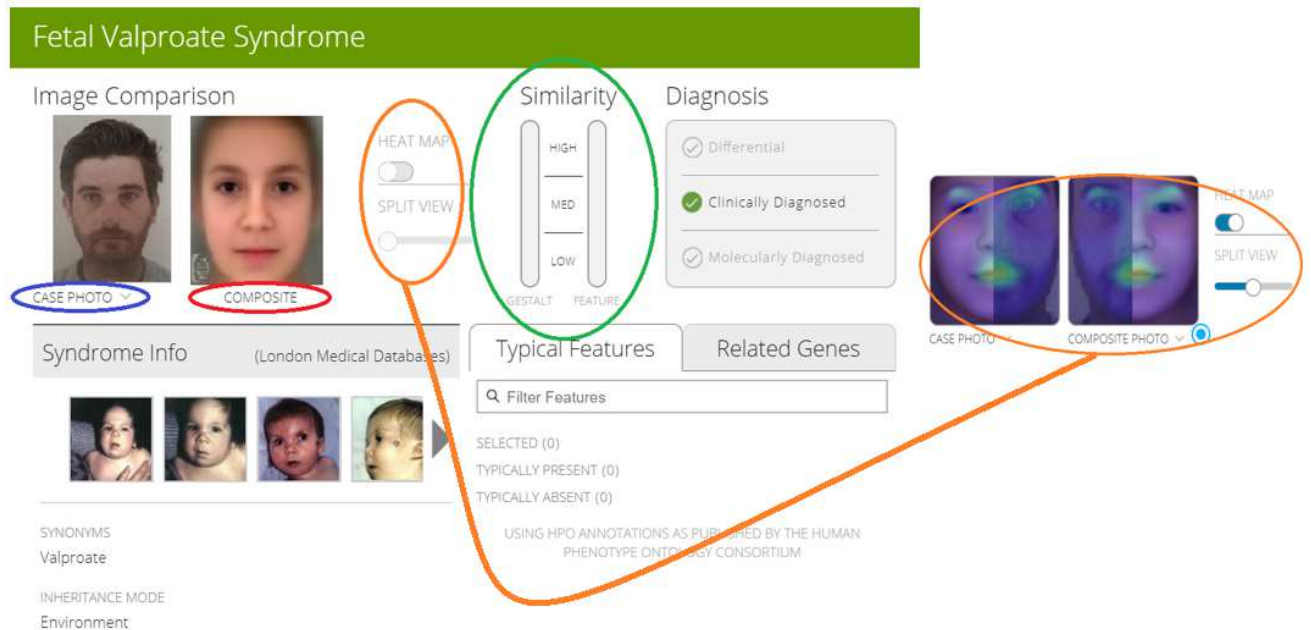


Figure 25

Explications de la figure 25 :

1 - Le clinicien soumet la photographie de son patient au logiciel (**cercle bleu**)

2 - Le logiciel compare la photo après l'avoir traduite en langage informatique avec les centaines de masques faciaux de sa base de données (correspondant pour chacun à un syndrome particulier)

3 - Le logiciel propose à la suite de ces calculs plusieurs syndromes du plus au moins probables selon leur similarité. Habituellement la similarité est représentée dans le **cercle vert**, ici il s'agit d'un exemple factice car le masque n'a pas encore été validé, c'est pourquoi la barre de similarité reste grise.

4 - Le masque facial composite du syndrome qui présente le plus de similarité avec la photo de notre patient apparait à côté (**cercle rouge**).

5 - La similarité entre la photo du sujet et le masque composite du syndrome peut également être visualisée sous la forme de cartes thermiques, basées sur les points fiduciaux (**cercle orange**).

VI. Conclusions



Nom, prénom du candidat : ARMAND Thibaud

CONCLUSIONS

Notre étude d'une cohorte de 189 patients exposés en anténatal à l'acide valproïque seul ou en association à d'autres anti-épileptiques a permis une description fine des malformations, des particularités morphologiques et des troubles du neuro-développement associés à l'embryofoetopathie au Valproate. Nous avons pu confirmer des données déjà connues dans la littérature et décrire de nouveaux signes.

Les malformations observées dans notre cohorte sont relativement comparables aux données de la littérature concernant les malformations cardiaques, uro-génitales, les craniosténoses de type trigonocéphalie, les anomalies de membres, les malformations ophtalmologiques. En revanche, les défauts de fermeture du tube neural sont rares dans notre cohorte, probablement en raison d'un biais lié à la détection anténatale et au recours à l'interruption médicale de grossesse lors de la mise en évidence d'un spina bifida. En effet, on note un antécédent d'interruption médicale de grossesse pour anomalie de fermeture du tube neural chez plus de 4% des mères des patients de cette étude, ce qui est cohérent avec les données de la littérature. De façon intéressante, nous notons que la taille moyenne des patients de notre cohorte est statistiquement plus élevée que la taille moyenne de la population générale, et nous avons observé un morphotype de type marfanoïde chez une proportion importante de patients. Cette présentation clinique n'avait jamais été décrite jusqu'alors.

Par ailleurs, certains signes sont particulièrement fréquents tels que des otites à répétition nécessitant la pose d'aérateurs trans-tympaniques et des troubles de la réfraction notés chez plus de 30% des patients. Ces atteintes constituent un surhandicap qu'il convient de dépister et de traiter.



Concernant le neuro-développement, nous observons des difficultés précoces avec un retard de marche chez près d'un tiers des patients, un retard de langage chez plus des deux tiers des patients et des difficultés de motricité fine chez près du tiers des patients. On retrouve des troubles des apprentissages, le plus souvent sans déficience intellectuelle, chez environ 40% des patients, ce qui est bien en accord avec ce qui est rapporté dans la littérature. Les scores des subtests du QI évalués par le WISC IV sont néanmoins significativement en dessous de ce qui est attendu mais relativement homogènes et bien corrélés les uns aux autres. Concernant la scolarité, les difficultés scolaires, avec la nécessité d'un recours à une AVS et une scolarisation en milieu spécialisé, sont de plus en plus marquées avec l'âge.

Les troubles psychiatriques sont surtout marqués par une anxiété importante rapportée chez plus de la moitié des patients de la cohorte et des difficultés d'intégration sociale pour plus du tiers d'entre eux. Ces difficultés d'intégration s'intègrent rarement dans un trouble du spectre autistique dans notre cohorte. On note des troubles déficitaires de l'attention chez 18% des patients, ce qui est comparable aux données publiées.

Nous avons pu mettre en évidence des corrélations entre certains signes au sein de la cohorte, les plus fortes étant celles entre les troubles anxieux, les difficultés d'intégration sociales, les troubles du comportement et le langage.

Nous retrouvons également une corrélation entre la dose prise pendant la grossesse et certaines malformations congénitales, mais aussi concernant les troubles des apprentissages et du comportement ce qui est bien en accord avec la littérature. Il n'y a en revanche pas d'effet-dose retrouvé en ce qui concerne la morphologie faciale dans notre cohorte.

Nous ne retrouvons pas d'effet de la prise associée d'autres anti-épileptiques, contrairement aux données disponibles, probablement en raison de la taille trop faible de l'échantillon.

Pour l'analyse morphologique, nous avons choisis d'utiliser une méthode objective d'analyse informatisée des visages. Cette méthode, bien qu'ayant fait preuve de son efficacité pour d'autres pathologies, n'avait jamais été utilisée pour l'embryofetopathie au Valproate. Nous avons pu décrire, grâce à cette étude permettant de créer un masque facial à partir de l'analyse informatisée des visages des patients, la dysmorphie observée dans la cohorte et montrer que cette dernière se modifie avec l'âge, avec des signes moins marqués après l'âge de 15 ans. Par ailleurs, notre étude montre que le logiciel est capable



de discriminer la dysmorphie faciale des patients de notre cohorte par rapport à des groupes contrôles. Ce travail a un impact majeur dans le diagnostic de l'embryofoetopathie au Valproate puisque l'outil informatique développé et validé dans cette étude va pouvoir être utilisé comme aide supplémentaire au diagnostic. Ceci est essentiel car le diagnostic de cette embryofoetopathie est clinique et repose sur un faisceau d'arguments anamnestiques et une morphologie compatible. Même si certains patients peuvent présenter un tableau clinique évocateur, le diagnostic est plus difficile pour d'autres et il n'existe pas de critères diagnostiques bien définis. Cette étude apporte une meilleure connaissance du phénotype de l'embryofoetopathie au Valproate et permettra d'améliorer le diagnostic clinique.

Nous souhaiterions sur les bases de cette étude poursuivre l'analyse des patients exposés en anténatal à l'acide valproïque grâce à une étude prospective du profil neuropsychologique de ces patients en comparaison à des groupes contrôles. Dans un deuxième temps, nous souhaitons réaliser une étude prospective de patients exposés en recrutant les femmes enceintes traités par Valproate et en suivant les enfants de manière prolongée, afin d'améliorer les connaissances de l'histoire naturelle et du pronostic de cette pathologie.

Professeur Patrick EDERY
RPPS : 10000584010
Unité de Génétique Clinique UF 34216
Centre de Référence des Maladies Rares UF 34217
Hôpital Femme Mère Enfant

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Signature

Edery Patrick
[Signature]

Vu :

Pour Le Président de l'Université
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



[Signature]
Professeur Gilles RODE

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le

VII. Bibliographie

1. Nogrady T, Weaver DF. Medicinal Chemistry: A Molecular and Biochemical Approach. Oxford University Press, USA; 2005. 664 p.
2. Meunier H, Carraz G, Neunier Y, Eymard P, Aimard M. [Pharmacodynamic properties of N-dipropylacetic acid]. Therapie. avr 1963;18:435-8.
3. Owens MJ, Nemeroff CB. Pharmacology of valproate. Psychopharmacol Bull. 2003;37 Suppl 2:17-24.
4. Kmetz GF, McElroy SL, Collins DJ. Response of kleptomania and mixed mania to valproate. Am J Psychiatry. avr 1997;154(4):580-1.
5. Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. Neurology. 11 juin 2002;58(11):1652-9.
6. Spina E, Perugi G. Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy. Epileptic Disorders. 1 juin 2004;6(2):57-75.
7. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. J Neurol Neurosurg Psychiatry. févr 2006;77(2):193-8.
8. Petrere JA, Anderson JA, Sakowski R, Fitzgerald JE, de la Iglesia FA. Teratogenesis of calcium valproate in rabbits. Teratology. déc 1986;34(3):263-9.
9. Hendrickx AG, Nau H, Binkerd P, Rowland JM, Rowland JR, Cukierski MJ, et al. Valproic acid developmental toxicity and pharmacokinetics in the rhesus monkey: an interspecies comparison. Teratology. oct 1988;38(4):329-45.
10. Ardinger HH, Atkin JF, Blackston RD, Elsas LJ, Clarren SK, Livingstone S, et al. Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. Am J Med Genet. janv 1988;29(1):171-85.
11. Dalens B, Raynaud EJ, Gaulme J. Teratogenicity of valproic acid. J Pediatr. août 1980;97(2):332-3.
12. Gomez MR. Possible teratogenicity of valproic acid. J Pediatr. mars 1981;98(3):508-9.
13. Guibaud S, Robert E, Guibaud P, Robert JM. [Maternal treatment with sodium valproate. An indication for amniocentesis]. Presse Med. 21 déc 1985;14(45):2299.
14. Jäger-Roman E, Deichl A, Jakob S, Hartmann AM, Koch S, Rating D, et al. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. J Pediatr. juin 1986;108(6):997-1004.
15. Bardy AH. Incidence of seizures during pregnancy, labor and puerperium in epileptic women: a prospective study. Acta Neurol Scand. mai 1987;75(5):356-60.
16. DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJ. The fetal valproate syndrome. Am J Med Genet. nov 1984;19(3):473-81.
17. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, Isojärvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. Neurology. 14 juin 2005;64(11):1874-8.

18. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB, et al. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology*. 22 mars 2005;64(6):961-965.
19. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 10 juin 2010;362(23):2185-2193.
20. Favre MR, Barkat TR, LaMendola D, Khazen G, Markram H, Markram K. General developmental health in the VPA-rat model of autism. *Front Behav Neurosci*. 24 juill 2013. Disponible sur: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3721005/
21. Mabunga DFN, Gonzales ELT, Kim J-W, Kim KC, Shin CY. Exploring the Validity of Valproic Acid Animal Model of Autism. *Exp Neurobiol*. déc 2015;24(4):285-300.
22. Bath KG, Scharfman HE. Impact of early life exposure to antiepileptic drugs on neuro-behavioral outcomes based on laboratory animal and clinical research. *Epilepsy Behav*. mars 2013;26(3):427-439.
23. Bittigau P, Sifringer M, Genz K, Reith E, Pospischil D, Govindarajalu S, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 12 nov 2002;99(23):15089-15094.
24. Forcelli PA, Kim J, Kondratyev A, Gale K. Pattern of antiepileptic drug-induced cell death in limbic regions of the neonatal rat brain. *Epilepsia*. déc 2011;52(12):e207-211.
25. Turski CA, Ikonomidou C. Neuropathological Sequelae of Developmental Exposure to Antiepileptic and Anesthetic Drugs. *Front Neurol*. 1 août 2012 [cité 26 mars 2018];3. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3449494/>
26. Ikonomidou C, Bittigau P, Ishimaru MJ, Wozniak DF, Koch C, Genz K, et al. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science*. 11 févr 2000;287(5455):1056-1060.
27. Velez-Ruiz NJ, Meador KJ. Neurodevelopmental effects of fetal antiepileptic drug exposure. *Drug Saf*. mars 2015;38(3):271-288.
28. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Granström ML. Intelligence of children of epileptic mothers. *J Pediatr*. oct 1988;113(4):677-684.
29. Christianson AL, Chesler N, Kromberg JG. Fetal valproate syndrome: clinical and neuro-developmental features in two sibling pairs. *Dev Med Child Neurol*. avr 1994;36(4):361-369.
30. Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, Glover S, Lloyd DJ, Montgomery T, et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet*. juill 2000;37(7):489-497.
31. Williams G, King J, Cunningham M, Stephan M, Kerr B, Hersh JH. Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. *Dev Med Child Neurol*. mars 2001;43(3):202-206.
32. 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*. 15 août 2008;271(1-2):1-14.
33. PNDS - embryo-foetopathie au valproate.pdf. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_embryo-foetopathie_au_valproate.pdf

34. Estimating the number of clusters in a data set via the gap statistic - Tibshirani - 2001 - Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology) - Wiley Online Library [Internet]. Disponible sur: [rssl.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1467-9868.00293](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1467-9868.00293)
35. Viola et Jones 2011. Disponible sur: <https://www.cs.cmu.edu/~efros/courses/LBMV07/Papers/viola-cvpr-01.pdf>
36. Meador KJ. Comment: valproate dose effects differ across congenital malformations. *Neurology*. 10 sept 2013;81(11):1002.
37. Baker GA, Bromley RL, Briggs M, Cheyne CP, Cohen MJ, García-Fiñana M, et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology*. 27 janv 2015;84(4):382-90.
38. Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. In: *The Cochrane Library* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014. Disponible sur: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010236.pub2/full>
39. Eriksson K, Viinikainen K, Mönkkönen A, Aikiä M, Nieminen P, Heinonen S, et al. Children exposed to valproate in utero--population based evaluation of risks and confounding factors for long-term neurocognitive development. *Epilepsy Res*. juill 2005;65(3):189-200.
40. Thomas P, Vieta E. Amisulpride plus valproate vs haloperidol plus valproate in the treatment of acute mania of bipolar I patients: a multicenter, open-label, randomized, comparative trial. *Neuropsychiatr Dis Treat*. juin 2008;4(3):675-86.
41. Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, Bonnett LJ, Morrow J, Baker GA, et al. Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology*. 25 janv 2011;76(4):383-9.
42. 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*. nov 2013;41:115-25.
43. Lamb AN, Rosenfeld JA, Neill NJ, Talkowski ME, Blumenthal I, Girirajan S, et al. Haploinsufficiency of SOX5 at 12p12.1 is associated with developmental delays with prominent language delay, behavior problems, and mild dysmorphic features. *Hum Mutat*. avr 2012;33(4):728-40.
44. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 2004;75(11):1575-83.
45. Rasalam AD, Hailey H, Williams JHG, Moore SJ, Turnpenny PD, Lloyd DJ, et al. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Dev Med Child Neurol*. août 2005;47(8):551-5.
46. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 24 avr 2013;309(16):1696-703.
47. Wood AG, Nadebaum C, Anderson V, Reutens D, Barton S, O'Brien TJ, et al. Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia*. juill 2015;56(7):1047-55.

48. Vinten J, Bromley RL, Taylor J, Adab N, Kini U, Baker GA, et al. The behavioral consequences of exposure to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav. janv 2009;14(1):197-201.*
49. Lecendreux DM. *Epidémiologie du TDAH en France - Dr M. Lecendreux, Paris [Internet]. HyperSupers - TDAH France. Disponible sur: <https://www.tdah-france.fr/Epidemiologie-du-TDAH-en-France-Dr-Lecendreux.html>*
50. Bromley J, Hare DJ, Davison K, Emerson E. Mothers supporting children with autistic spectrum disorders: social support, mental health status and satisfaction with services. *Autism. déc 2004;8(4):409-23.*
51. Molfese VJ, Modglin A, Molfese DL. The role of environment in the development of reading skills: a longitudinal study of preschool and school-age measures. *J Learn Disabil. févr 2003;36(1):59-67.*
52. Boxus N, Denis C, Pitchot W. [Update on developmental dyspraxia in children]. *Rev Med Liege. mars 2018;73(3):156-61.*
53. Mascheretti S, Andreola C, Scaini S, Sulpizio S. Beyond genes: A systematic review of environmental risk factors in specific reading disorder. *Res Dev Disabil. 19 mars 2018;*
54. 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. 19 févr 2018; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2672965>*
55. El-Sayed MG, Aly AE, Kadri M, Moustafa AM. Comparative study on the teratogenicity of some antiepileptics in the rat. *East Afr Med J. juin 1983;60(6):407-15.*
56. Barrett C, Richens A. Epilepsy and pregnancy: Report of an Epilepsy Research Foundation Workshop. *Epilepsy Res. janv 2003;52(3):147-87.*
57. Shorvon S. Antiepileptic drug therapy during pregnancy: the neurologist's perspective. *Journal of Medical Genetics. 1 avr 2002;39(4):248-50.*
58. Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE). *Epilepsia. nov 2000;41(11):1436-43.*
59. Yerby MS. Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy. *Neurology. 2000;55(5 Suppl 1):S21-31; discussion S54-58.*
60. Kluger BM, Meador KJ. Teratogenicity of Antiepileptic Medications. *Semin Neurol. juill 2008;28(3):328-35.*
61. Pennell PB. Antiepileptic drugs during pregnancy: What is known and which AEDs seem to be safest? *Epilepsia [Internet]. déc 2008 ;49(0 9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3882069/>*
62. Tomson T, Xue H, Battino D. Major congenital malformations in children of women with epilepsy. *Seizure. 1 mai 2015;28:46-50.*
63. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. *Neurology. 8 sept 2015;85(10):866-72.*
64. Crawford P, Appleton R, Betts T, Duncan J, Guthrie E, Morrow J. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. The Women with Epilepsy Guidelines Development Group. *Seizure. juin 1999;8(4):201-17.*

65. Berg K ten, Lindhout D. Antiepileptic Drugs in Pregnancy: Options for the Prevention of Congenital Abnormalities. *PHG*. 2002;5(1):40-9.
66. Brodie MJ. Major congenital malformations and antiepileptic drugs: prospective observations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 2006;77(2):145.
67. Shin M, Besser LM, Siffel C, Kucik JE, Shaw GM, Lu C, et al. Prevalence of spina bifida among children and adolescents in 10 regions in the United States. *Pediatrics*. août 2010;126(2):274-9.
68. Ba G, Wu Q-J, Chen Y-L, Huang Y-H, Gong T-T. Prevalence and time trends of spina bifida in fourteen cities located in the Liaoning province of northeast China, 2006-2015. *Oncotarget*. 21 mars 2017;8(12):18943-8.
69. Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Finnell RH. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*. juin 2010;10(6):943-59.
70. Gedzelman E, Meador KJ. Antiepileptic drugs in women with epilepsy during pregnancy. *Ther Adv Drug Saf*. avr 2012;3(2):71-87.
71. Tomson T, Marson A, Boon P, Canevini MP, Covanis A, Gaily E, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. juill 2015;56(7):1006-19.
72. Keni RR, Jose M, Sarma PS, Thomas SV, Kerala Registry of Epilepsy and Pregnancy Study Group. Teratogenicity of antiepileptic dual therapy: Dose-dependent, drug-specific, or both? *Neurology*. 27 févr 2018;90(9):e790-6.
73. Jazayeri D, Graham J, Hitchcock A, O'Brien TJ, Vajda FJE. Outcomes of pregnancies in women taking antiepileptic drugs for non-epilepsy indications. *Seizure - European Journal of Epilepsy*. 1 mars 2018;56:111-4.
74. Wiedemann K, Stüber T, Rehn M, Frieauff E. Fetal Valproate Syndrome - Still a Problem Today! *Z Geburtshilfe Neonatol*. oct 2017;221(5):243-6.
75. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Toxicol*. juill 2009;28(1):1-10.
76. Lajeunie E, Barcik U, A. Thorne J, El Ghouzzi V, Bourgeois M, Renier D. Craniosynostosis and fetal exposure to sodium valproate. *Journal of neurosurgery*. 1 déc 2001;95:778-82.
77. Delgado-Escueta AV, Janz D. Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy. *Neurology*. avr 1992;42(4 Suppl 5):149-60.
78. Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, 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*. sept 2014;85(9):1029-34.
79. Bradaï R, Robert E. Diagnostic anténatal échographique chez la mère épileptique sous acide valproïque. 8 mars 2008 [cité 26 mars 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/113689>
80. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 22 mai 2012;78(21):1692-9.

81. Giampietro PF, Blank RD, Raggio CL, Merchant S, Jacobsen FS, Faciszewski T, et al. Congenital and Idiopathic Scoliosis: Clinical and Genetic Aspects. *Clin Med Res.* avr 2003;1(2):125-36.
82. Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, Glover S, Lloyd DJ, Montgomery T, et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet.* juill 2000;37(7):489-97.
83. Glover SJ, Quinn AG, Barter P, Hart J, Moore SJ, Dean JCS, et al. Ophthalmic findings in fetal anticonvulsant syndrome(s). *Ophthalmology.* mai 2002;109(5):942-7.
84. Sabers A, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Maternal and fetal outcomes associated with vagus nerve stimulation during pregnancy. *Epilepsy Res.* nov 2017;137:159-62.
85. U.N.S.E.D - Score de Beighton [Internet]. Disponible sur: <http://www.unsed.org/pages/les-sed/score-de-beighton.php>
86. Masson E. Traitement orthopédique de la scoliose idiopathique de l'adolescence : Brace treatment of idiopathic scoliosis during adolescence. *EM-Consulte.*
87. Aenumulapalli A, Kulkarni MM, Gandotra AR. Prevalence of Flexible Flat Foot in Adults: A Cross-sectional Study. *J Clin Diagn Res.* juin 2017;11(6):AC17-20.
88. Westphal FL, Lima LC de, Lima Neto JC, Chaves AR, Santos Júnior VL dos, Ferreira BLC. Prevalence of pectus carinatum and pectus excavatum in students in the city of Manaus, Brazil. *J Bras Pneumol.* mars 2009;35(3):221-6.
89. Connelly E, Hakim A, Davenport S, Simmonds J. A study exploring the prevalence of Joint Hypermobility Syndrome in patients attending a Musculoskeletal Triage Clinic. *Physiotherapy Practice and Research.* 1 janv 2015;36(1):43-53.
90. Stranch E. Pediatric Inguinal Hernias. :34.
91. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med.* 1 juill 1999;341(1):1-7.
92. Basel-Vanagaite L, Wolf L, Orin M, Larizza L, Gervasini C, Krantz ID, et al. Recognition of the Cornelia de Lange syndrome phenotype with facial dysmorphology novel analysis: Recognition of the CdLS Phenotype with FDNA. *Clinical Genetics.* mai 2016;89(5):557-63.
93. Computer-Aided Recognition of Facial Attributes for Fetal Alcohol Spectrum Disorders | Articles | Pediatrics [Internet].

VIII. Annexes

Annexe n°1 : Analyses psychométriques, définitions

(i) QI Total :

Il ne s'agit pas de la moyenne arithmétique mais d'un score indépendant basé sur les résultats aux subtests principaux, qui recoupe tous les indices.

Si les différents subtests sont hétérogènes, il ne peut être calculé.

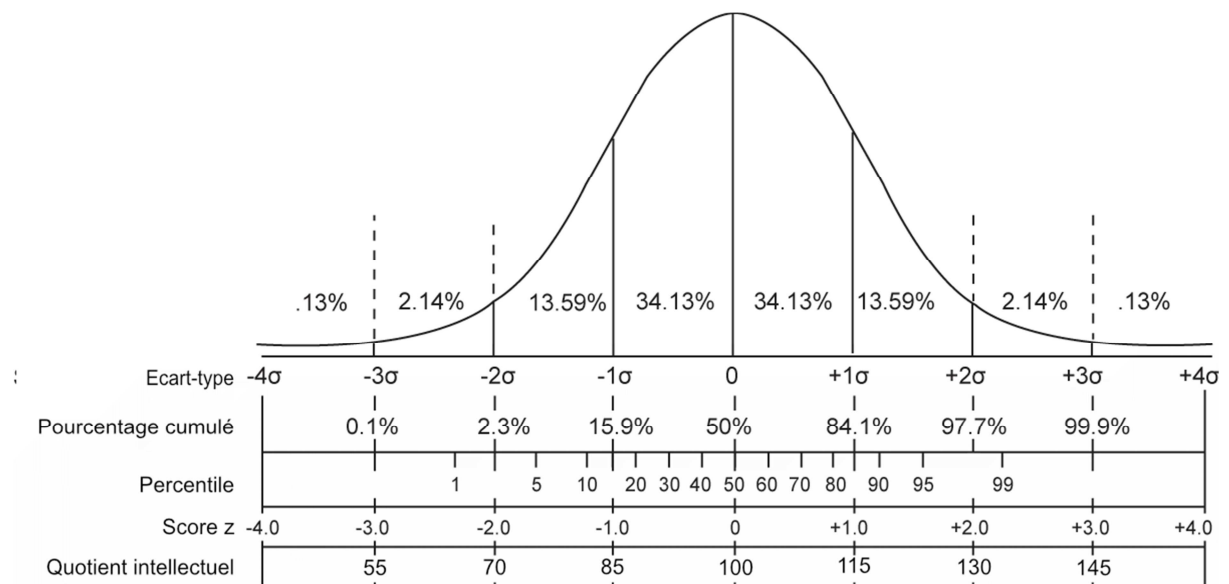
Le QI est dit hétérogène s'il existe un écart entre deux subtests supérieur ou égal à 20.

(ii) Expression du QI et des différents index

Ils suivent une loi Normale (Moyenne à 100). Les écarts par rapport à la moyenne se comptent en écart-type ou déviation standard (DS), avec 1DS = 15 points de QI.

Le score est dans la moyenne entre 85 et 115, dans la moyenne faible entre 70 et 85, dans la moyenne haute entre 115 et 130.

On parle de déficience intellectuelle pour des scores en deçà de 70 (-2DS). Pour les scores au-dessus de 130 (+2DS), on parle de haut potentiel intellectuel.



Graphique récapitulatif de la distribution du QI

Graphique libre de droit (source *Wikimedia Commons*)

(iii) ICV :

L'indice de compréhension verbal est l'index de l'intelligence cristallisée (facette de l'intelligence déterminée par l'éducation et la scolarité dans laquelle dominant le langage et les connaissances acquises). C'est un indice de prédiction des apprentissages scolaires.

(iv) IRP :

L'indice de raisonnement perceptif est plus complexe/hétérogène. Il est calculé à la suite de la passation de 3 sous épreuves (Cubes, Identification de concepts, Matrices).

-L'épreuve des Cubes étudie les capacités d'analyse et d'encodage du sujet, elle demande de manipuler mentalement des formes spatiales.

-L'épreuve d'identification de concepts étudie les capacités de catégorisation et la flexibilité mentale du sujet.

-L'épreuve des Matrices est une mesure de l'intelligence fluide.

La somme de ces trois subtests permet le calcul de l'IRP qui est donc une mesure composite de par la nature des subtests. L'IRP est un indice concernant l'intelligence fluide (capacité de penser logiquement et résoudre des problèmes dans des situations nouvelles, indépendantes des connaissances acquises) mais aussi cristallisée (reconnaissance des formes et des images).

(v) IMT :

L'indice de mémoire de travail : il s'agit d'une mesure générale de la mémoire de travail (Il s'agit toutefois d'une mesure incomplète de la mémoire de travail car elle n'étudie que la mémorisation de stimuli auditifs verbaux. La mémorisation des stimuli non verbaux (visuels et multisensoriels) n'est pas évaluée.

(vi) IVT

L'indice de vitesse de traitement permet d'estimer la rapidité cognitive du sujet. Il permet d'observer une éventuelle lenteur dans l'exécution, la compréhension d'une consigne et les stratégies mises en place pour effectuer une tâche).

Annexe n°2 : Score de Gand

Critères diagnostiques Maladie de Marfan (MFS) - Gand 2010
(Loeys BL et al., J Med Genet 2010)

| | |
|---|--|
| En l'absence d'histoire familiale | Dilatation Aorte (Z-score ≥ 2) ET Subluxation des cristallins |
| | Dilatation Aorte (Z-score ≥ 2) ET Mutation <i>FBN1</i> |
| | Dilatation Aorte (Z-score ≥ 2) ET Score systémique ≥ 7 points |
| | Subluxation des cristallins ET Mutation <i>FBN1</i> impliquée dans MFS |
| En présence d'une histoire familiale | Subluxation des cristallins |
| | Score systémique ≥ 7 points |
| | Dilatation Aorte (Z-score ≥ 2 après 20 ans, ≥ 3 avant 20 ans) |

| Score clinique systémique | Score |
|--|--------------|
| Signe du poignet ET signe du pouce | 3 |
| Signe du poignet OU signe du pouce | 1 |
| Pectus carinatum | 2 |
| Pectus excavatum ou asymétrie thoracique | 1 |
| Arrières pieds déformés | 2 |
| Pieds plats complets | 1 |
| Pneumothorax | 2 |
| Ectasie durale | 2 |
| Protrusion acétabulaire | 2 |
| Rapport SS/SI réduit ET rapport Envergure/taille diminué ET absence de scoliose sévère | 1 |
| Scoliose ou cyphose thoracolombaire | 1 |
| Réduction de l'extension des coudes | 1 |
| Dysmorphie faciale (si 3 des 5 caractères suivants : dolichocéphalie, enophtalmie, fissure palpébrale en haut et en dehors, hypoplasie malaire, retrognathie). | 1 |
| Vergetures cutanées typiques | 1 |
| Myopie > 3 dioptries | 1 |
| Prolapsus valve mitrale (tous types) | 1 |
| Total maximum 20 points ; score ≥ 7 indique une implication systémique | 20 |

ARMAND Thibaud

ÉTUDE PHÉNOTYPIQUE DE 189 PATIENTS EXPOSÉS EN ANTÉNATAL A L'ACIDE VALPROIQUE

Objectifs: L'exposition anténatale à l'acide valproïque (VPA) peut être responsable de malformations congénitales et/ou de troubles du neuro-développement, regroupés sous le terme d'embryofœtopathie au valproate (EFV). Si certains patients peuvent présenter un tableau clinique évocateur, le diagnostic est plus difficile pour d'autres et il n'existe pas de critères diagnostiques bien définis.

Matériel/méthodes: Nous rapportons l'étude phénotypique, les éléments neuro-développementaux et la morphologie faciale (analyse de photographies à l'aide du logiciel FDNA de reconnaissance automatisé du phénotype facial) d'une cohorte de 189 patients exposés en anténatal au VPA seul ou en association à d'autres antiépileptiques (AE).

Résultats: L'analyse de la cohorte confirme un effet dose concernant les malformations, mais aussi concernant les troubles des apprentissages et du comportement. Nous rapportons par ailleurs des signes cliniques peu connus dans ce syndrome. Enfin, nous avons élaboré grâce au logiciel FDNA une image composite illustrant la morphologie faciale de patients exposés au VPA seul comparée à celle de patients exposés à plusieurs AE.

Conclusion: L'analyse de cette cohorte permet de préciser le phénotype de l'EFV et de proposer de nouveaux outils d'aide au diagnostic.

MOTS CLES

Valproate, tératogène, embryofœtopathie, neuro-développement, antiépileptique, morphologie

JURY

Président : Monsieur le Professeur EDERY Charles Patrick
Membres : Monsieur le Professeur DES PORTES DE LA FOSSE Vincent
Monsieur le Professeur KASSAI KOUPAI Berhouz
Madame le Docteur PUTOUX DETRE Audrey
Madame le Docteur GOURAUD Aurore

DATE DE SOUTENANCE 25 avril 2018

ADRESSE POSTALE DE L'AUTEUR

12 Quai de Serbie, 69006 LYON / thibaud.armand1@gmail.com