

# Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM

24 août 2016

**Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 :  
une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM**

Rapport d'étude

Août 2016

Etude réalisée en collaboration par:

Le Pôle Epidémiologie des produits de santé (Direction scientifique et de la stratégie européenne) de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Fanny RAGUIDEAU, Carole EHRHARDT, Rosemary DRAY-SPIRA, Mahmoud ZUREIK

Le Département d'études en santé publique de la Caisse nationale de l'assurance maladie

Pierre-Olivier BLOTIERE, Alain WEILL, Joël COSTE

## Table des matières

<b>Synthèse</b> .....	5
Liste des tableaux.....	11
Liste des figures .....	12
Liste des annexes.....	13
Liste des abréviations.....	14
1. Introduction .....	15
1.1. Epilepsie et grossesse.....	15
1.2. Trouble bipolaire et grossesse .....	16
1.3. Acide valproïque et ses dérivés : recommandations d'utilisation pendant la grossesse .....	17
2. Objectifs.....	19
2.1. Objectif principal .....	19
2.2. Objectifs secondaires .....	19
3. Matériel et méthodes .....	19
3.1. Schéma d'étude.....	19
3.2. Population.....	20
3.3. Identification et datation des grossesses .....	20
3.4. Définition et mesure de l'exposition.....	21
3.5. Identification du contexte pathologique de prescription .....	21
4. Analyse statistique.....	22
5. Résultats.....	23
5.1. Fréquence d'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse.....	23
5.2. Caractéristiques des femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse.....	30
5.3. Description des différentes issues de grossesses des femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse .....	38
5.4. Caractéristiques de l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse .....	42
5.4.1. Selon le trimestre de grossesse .....	42
5.4.2. Selon les modalités de prescription.....	47
5.5. Fréquence d'exposition à l'acide valproïque chez les femmes en âge de procréer (2007 à 2016)	51
6. Discussion .....	58
6.1. Résultats principaux .....	58
6.1. Mise en perspective avec les données de la littérature .....	59
6.2. Forces de l'étude .....	61
6.3. Limites de l'étude.....	61
Conclusion .....	63
Références bibliographiques.....	64
Remerciements .....	67
Annexes.....	68



## Synthèse

### Introduction

L'acide valproïque, commercialisé en France depuis 1967, est un traitement majeur de l'épilepsie. Il a ensuite été proposé, sous forme de valproate de sodium et de valpromide, comme traitement de seconde intention du trouble bipolaire. Les effets tératogènes de l'acide valproïque sont connus depuis le début des années 1980, notamment les anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida). Plus récemment, dans les années 2000, un risque augmenté de retards du développement et de troubles du spectre de l'autisme a été mis en évidence parmi les enfants exposés à l'acide valproïque *in utero*. Ces nouvelles connaissances sur les effets de l'exposition *in utero* à l'acide valproïque ont conduit l'Agence européenne du médicament (EMA) à un processus de réévaluation du rapport bénéfice-risque, et des mesures de réduction des risques ont été actées par l'EMA fin 2014. L'EMA a néanmoins confirmé la nécessité de maintenir ces médicaments à disposition pour les femmes enceintes ou en âge de procréer, mais uniquement en cas d'intolérance ou d'échec aux autres traitements disponibles. En France, les conditions de prescription et de délivrance de l'acide valproïque dans cette population ont été renforcées à partir de mai 2015, imposant une primoprescription annuelle par un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre) et conditionnant la délivrance en pharmacie à la présentation d'un formulaire d'accord de soins cosigné par le médecin prescripteur et la patiente. Ce renforcement s'est accompagné d'une information auprès des prescripteurs et des patientes et de l'apposition d'une mise en garde sur le conditionnement extérieur des spécialités à base d'acide valproïque.

Dans ce contexte un programme d'études pharmacoépidémiologiques a été initié en 2015 conjointement par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) afin d'évaluer, à partir des données du système national interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), la situation sanitaire engendrée par l'exposition de femmes enceintes à l'acide valproïque en France.

Le premier volet de ce programme a pour objectif principal d'estimer la fréquence de l'exposition à l'acide valproïque et ses dérivés parmi les femmes enceintes et son évolution durant la période 2007 à 2014, de façon globale et séparément selon le contexte pathologique de prescription (selon l'indication de l'AMM : épilepsie ou trouble bipolaire). Il s'agit également de décrire sur cette période les caractéristiques des femmes exposées pendant la grossesse et de leurs prescripteurs, les issues de ces grossesses exposées ainsi que les modalités de prescription de l'acide valproïque (durée, dose) pendant la grossesse. Enfin, l'exposition à l'acide valproïque chez les femmes en âge de procréer, indépendamment de la grossesse, est décrite jusqu'à la fin du premier trimestre 2016.

Un second volet portera sur les conséquences sanitaires chez les enfants exposés *in utero* durant la période 2011-2015.

## **Méthode**

### *Schéma d'étude*

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective réalisée à partir des données du système national interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), en particulier les données de consommation interrégimes (DCIR) chaînées aux données d'hospitalisations du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

### *Informations disponibles*

Ce sont les données individuelles sur les remboursements de toutes les dépenses de santé (médicaments et soins effectués en ville et en établissements de santé privés à l'échelle nationale), les séjours hospitaliers (diagnostic d'hospitalisation, actes médicaux...) et les affections de longue durée (ALD).

### *Population*

La population de l'étude est constituée des femmes ayant débuté une grossesse en France entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2014, la grossesse ayant pu se terminer par un accouchement ou toute autre issue (grossesse extra-utérine, fausse couche spontanée, interruption volontaire de grossesse, interruption médicale de grossesse ...).

### *Critères d'inclusion*

Pour s'assurer que l'exposition médicamenteuse est mesurable, il est nécessaire que la femme ait eu au moins un remboursement pour une dépense de santé dans les 12 mois qui précédaient le début de la grossesse.

Pour des raisons de disponibilité de certaines données les analyses ont été restreintes aux femmes affiliées au régime général de la sécurité sociale (en incluant les sections locales mutualistes : fonctionnaires et étudiantes). Une analyse complémentaire incluant tous les régimes pour l'année 2014 a également été effectuée afin d'évaluer l'impact sur les estimations de l'exclusion des femmes affiliées à la MSA (Mutualité Sociale Agricole) et au RSI (Régime Social des Indépendants).

### *Identification et datation des grossesses*

Les grossesses ont été identifiées en fonction de leur issue, principalement à partir du PMSI (sauf les IVG médicamenteuses ambulatoires identifiées à partir du DCIR).

Le début de la grossesse a été daté en se basant sur la date de fin de grossesse et l'âge gestationnel ou le délai depuis les dernières règles, tel que renseignés dans le PMSI. Lorsque le terme de la grossesse n'était pas renseigné, les termes médians calculés en 2014 pour chaque issue de grossesse ont été imputés aux termes manquants en fonction de l'issue de la grossesse.

### *Définition et mesure de l'exposition*

L'exposition à l'acide valproïque ou ses dérivés ainsi qu'aux autres traitements de l'épilepsie et du trouble bipolaire a été mesurée à partir des délivrances en officine de ville. Une délivrance est supposée couvrir une période de 30 jours de traitement. Ainsi, une femme a été considérée exposée à un traitement donné pendant sa grossesse si ce traitement lui a été délivré pendant sa grossesse ou au cours des 30 jours précédant le début de celle-ci. Une analyse de sensibilité a été réalisée en considérant comme exposées uniquement les femmes ayant eu au moins une délivrance postérieure à la date de début de la grossesse. A chaque délivrance de spécialité a été attribuée une quantité de principe actif. Cette quantité correspondait à la dose totale de principe actif délivrée, calculée sur la base du dosage, du nombre de boîtes délivrées, du conditionnement, de la voie d'administration et de la forme galénique de la spécialité. Une analyse de sensibilité a été réalisée en considérant une durée de couverture théorique de 40 jours au lieu de 30 jours.

### *Définition du contexte pathologique de prescription*

Dans l'analyse principale, le contexte pathologique de prescription a été défini par l'indication des spécialités pharmaceutiques délivrées selon l'AMM : épilepsie pour la Dépakine®, la Micropakine® et leurs génériques ; trouble bipolaire pour la Dépakote® et la Dépamide®.

Des analyses de sensibilité ont également été effectuées en basant la définition du contexte pathologique de prescription sur des algorithmes tenant compte des motifs d'ALD et d'hospitalisation, des co-prescriptions médicamenteuses, d'actes médicaux plus ou moins spécifiques et de la spécialité des prescripteurs.

### *Analyse statistique*

La fréquence de l'exposition à l'acide valproïque ou ses dérivés ainsi qu'aux autres traitements de l'épilepsie et du trouble bipolaire parmi les femmes ayant débuté une grossesse chaque année entre 2007 et 2014, a été calculée en prenant comme dénominateur l'ensemble des femmes enceintes sur la même période, avec les mêmes critères d'inclusion et de non-inclusion. Pour les grossesses exposées, les caractéristiques sociodémographiques des femmes, les issues de grossesse et les caractéristiques de l'exposition au cours de la grossesse ont été décrites.

L'évolution de l'exposition à l'acide valproïque ou ses dérivés parmi les femmes en âge de procréer (15-49 ans) a par ailleurs été décrite en incluant la période la plus récente : évolution annuelle de 2007 à 2015 ; évolution trimestrielle du 1<sup>er</sup> trimestre 2013 au 1<sup>er</sup> trimestre 2016.

Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour tester la robustesse des résultats en faisant varier les définitions de la date de début de grossesse, de la période d'exposition, de la durée de couverture d'une délivrance d'acide valproïque, du contexte pathologique de prescription.



## Résultats principaux

### *Exposition pendant la grossesse*

Durant la période de 2007 à 2014, 14 322 grossesses exposées à l'acide valproïque ont été dénombrées, soit 1,9 grossesse exposée pour 1000 grossesses débutées en France. Ces grossesses ont eu pour issue la naissance d'un (ou plusieurs) enfant(s) né(s) vivant(s) (8 701 ; 61% des grossesses), une interruption volontaire ou médicale de grossesse (4 300 ; 30%), une fausse couche spontanée ou une grossesse extra-utérine (1 206 ; 8%), ou la naissance d'un enfant mort-né (115 ; 1%). De 2007 à 2014 le nombre annuel de grossesses exposées à l'acide valproïque a régulièrement décliné, passant de 2 316 à 1 333 (-42%).

La baisse de la fréquence d'exposition des femmes enceintes à l'acide valproïque entre 2007 et 2014 a été associée à une hausse de la fréquence d'exposition à des produits alternatifs, notamment la lamotrigine (1 340 à 2 116 grossesses annuelles), le lévétiracétam (270 à 819), l'aripiprazole (323 à 823) et la quétiapine (0 à 481).

Les femmes enceintes exposées à l'acide valproïque avaient en moyenne 31,1 ans ; 16% avaient entre 15 et 24 ans, 51% entre 25 et 34 ans et 33% plus de 35 ans. Presque un tiers d'entre elles (29%) étaient couvertes par la CMU complémentaire (CMUc, marqueur d'une situation sociale défavorisée). A titre indicatif, parmi l'ensemble des femmes enceintes 19% étaient couvertes par la CMUc. Entre 2010 et 2014, 66 grossesses exposées à l'acide valproïque avaient été précédées d'actes de procréation médicalement assistée.

Le contexte pathologique de la prescription était selon l'indication de l'AMM du médicament utilisé l'épilepsie dans 57% des cas et le trouble bipolaire dans 43%. La diminution du nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque sur la période 2007-2014 était plus marquée pour épilepsie (-56%) que pour le trouble bipolaire (-18%). Ainsi, en 2014 la part de l'indication trouble bipolaire était très légèrement supérieure à celle de l'épilepsie (659 patientes dans l'indication épilepsie, 679 dans l'indication trouble bipolaire), alors qu'en 2007 elle était de l'ordre de 2/3 pour l'épilepsie et 1/3 pour le trouble bipolaire.

Parmi les 8 701 naissances vivantes exposées à l'acide valproïque *in utero* entre 2007 et 2014, 85% ont été exposées au cours des deux premiers mois de grossesse (période la plus à risque tératogène) et 88% au cours du premier trimestre. S'il s'agissait d'une exposition à l'acide valproïque en lien avec l'épilepsie l'exposition était majoritairement maintenue durant la grossesse : 85% des naissances exposées au cours du premier trimestre, 68% au cours du deuxième et 66% au cours du troisième. En revanche dans le cas d'une exposition dans l'indication du trouble bipolaire l'exposition baissait fortement durant la grossesse : 94% des naissances exposées au cours du premier trimestre, 15% au cours du deuxième et 14% au cours du troisième. Ainsi la durée moyenne d'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse était de 117 jours dans l'indication épilepsie et de 44 jours dans l'indication trouble bipolaire. Les doses journalières

moyennes en cas d'épilepsie et de trouble bipolaire étaient respectivement de 1140 mg (indication épilepsie) et 968 mg (indication trouble bipolaire). Entre 2007 et 2014 pour les deux indications on observe une diminution des durées moyennes d'exposition (épilepsie : -26% ; trouble bipolaire : -7%) et des doses moyennes journalières (-13% dans les deux indications).

Les analyses de sensibilité basées sur des définitions alternatives de la date de début de grossesse, de la durée de couverture d'une délivrance d'acide valproïque et du contexte pathologique de prescription conduisent à des résultats de fréquence d'exposition et de tendances similaires à ceux présentés. A noter cependant que l'analyse considérant comme exposées uniquement les femmes ayant eu au moins une délivrance postérieure à la date de début de la grossesse conduit à une diminution de l'estimation du nombre de grossesses exposées, particulièrement en cas de trouble bipolaire (-32%, contre -11% en cas d'épilepsie). Par ailleurs, l'analyse élargie aux femmes affiliées à la MSA et au RSI pour l'année 2014 conduit à une augmentation de seulement 3% de l'estimation du nombre de grossesses exposées par rapport à l'analyse restreinte aux femmes du régime général.

#### *Exposition parmi les femmes en âge de procréer*

Le nombre annuel de femmes en âge de procréer (15-49 ans) utilisatrices d'acide valproïque a diminué de manière parallèle avec un effectif passant de 122 382 en 2007 à 83 712 en 2015 (données tous régimes d'assurance maladie). Au total la baisse en huit années du nombre de femmes de 15-49 ans utilisatrices d'acide valproïque a été de 32%. Cette diminution a davantage concerné les utilisatrices de spécialités ayant l'AMM pour l'épilepsie (55 077 à 35 056, soit -36%) que celles ayant l'indication trouble bipolaire (68 335 à 49 429, soit -28%). Alors que la baisse est régulière sur l'ensemble de la période 2007-2015 pour l'indication épilepsie, on note une accélération de la décroissance sur la dernière année pour l'indication trouble bipolaire (-12% entre 2014 et 2015). L'analyse trimestrielle montre une accélération de la baisse de l'exposition à l'acide valproïque parmi les femmes en âge de procréer au cours de la période la plus récente pour les deux indications : entre le dernier trimestre 2015 et le premier trimestre 2016, -9% dans l'indication épilepsie et -14% dans l'indication trouble bipolaire.

## **Conclusion**

Les résultats de cette étude mettent en évidence la persistance d'un niveau élevé d'exposition à l'acide valproïque parmi les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer en France. Ainsi, 1 333 grossesses débutées en 2014 ont été exposées à l'acide valproïque, et 51 512 femmes en âge de procréer ont été exposées à l'acide valproïque au premier trimestre 2016. Ces niveaux restent préoccupants malgré une diminution notable de la fréquence d'exposition parmi les femmes enceintes (-42%) et les femmes en âge de procréer (-32%) depuis 2007, diminution qui s'explique probablement par un report des prescriptions vers d'autres alternatives thérapeutiques (notamment la lamotrigine) et qui semble s'être accentuée en 2015 et au début 2016. Par ailleurs, les résultats mettent en évidence des situations contrastées selon le contexte pathologique de prescription de l'acide valproïque et les caractéristiques socio-démographiques des femmes.

Ces résultats suggèrent que l'application des mesures de réduction du risque doit être renforcée, notamment en tenant compte des spécificités du contexte pathologique de prescription. Le suivi du niveau d'exposition à l'acide valproïque doit se poursuivre afin de mesurer les effets de ces mesures. En outre, il est indispensable d'étendre le suivi de l'exposition aux autres traitements de l'épilepsie et du trouble bipolaire.

## Liste des tableaux

Tableau 1: Nombre de grossesses exposées aux médicaments de l'épilepsie et du trouble bipolaire (et fréquence d'exposition pour 1000) selon l'année de début de la grossesse, quelle que soit l'issue .....	24
Tableau 2: Caractéristiques des femmes ayant débuté une grossesse entre 2007 et 2014 quelle que soit l'issue de la grossesse et exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés (toutes spécialités) pendant leur grossesse .....	31
Tableau 3: Caractéristiques des femmes ayant débuté une grossesse entre 2007 et 2014 quelle que soit l'issue de la grossesse et exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés indiqué dans l'épilepsie pendant leur grossesse .....	34
Tableau 4: Caractéristiques des femmes ayant débuté une grossesse entre 2007 et 2014 quelle que soit l'issue de la grossesse et exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés indiqué dans le trouble bipolaire pendant leur grossesse .....	36
Tableau 5: Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés (et %) selon l'issue et l'année de début de la grossesse .....	39
Tableau 6: Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés quelle que soit l'issue (et %) selon le trimestre et l'année de début de grossesse .....	43
Tableau 7: Nombre de grossesses se terminant par une naissance vivante et exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés (et %) selon le trimestre et l'année de début de grossesse .....	45
Tableau 8: Durée d'exposition (en jours) et dose moyenne journalière (en mg) par femme exposée à l'acide valproïque ou ses dérivés pendant le trimestre de grossesse selon l'année de début de grossesse .....	48
Tableau 9: Effectif (et %) de femmes exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés selon la dose moyenne journalière, le trimestre de grossesse et l'année de début de grossesse .....	49
Tableau 10: Nombre de femmes en âge de procréer avec au moins une délivrance de médicaments de l'épilepsie et du trouble bipolaire par classe ATC et année de délivrance .....	52
Tableau 11: Nombre de femmes en âge de procréer avec au moins une délivrance d'acide valproïque ou ses dérivés selon le trimestre de délivrance du premier trimestre 2013 au 1er trimestre 2016 .....	56
Tableau 12: Comparaison du rapport lamotrigine /valproate des fréquences de prescriptions d'antiépileptiques durant la grossesse dans 8 régions ou pays européens .....	60

## Liste des figures

Figure 1: Evolution du nombre de grossesses exposées: spécialités d'acide valproïque indiquées dans l'épilepsie vs. traitements alternatifs .....	26
Figure 2: Evolution du nombre de grossesses exposées: spécialités d'acide valproïque indiquées dans le trouble bipolaire vs. traitements alternatifs.....	27
Figure 3: Evolution de la proportion des différentes issues de grossesses exposées à l'acide valproïque .....	38
Figure 4: Evolution du nombre de femmes exposées selon l'AMM de la spécialité d'acide valproïque délivrée et l'issue de la grossesse.....	41
Figure 5: Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés indiqués dans l'épilepsie selon le trimestre de grossesse et l'année de début de grossesse (grossesses se terminant par une naissance vivante) .....	46
Figure 6: Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés indiqués dans le trouble bipolaire selon le trimestre de grossesse et l'année de début de grossesse (grossesses se terminant par une naissance vivante).....	47
Figure 7: Evolution du nombre de femmes en âge de procréer exposées : spécialités d'acide valproïque indiquées dans l'épilepsie vs. traitements alternatifs .....	54
Figure 8: Evolution du nombre de femmes en âge de procréer exposées : spécialités d'acide valproïque indiquées dans le trouble bipolaire vs. traitements alternatifs.....	55
Figure 9: Evolution du nombre de femmes en âge de procréer avec au moins une délivrance d'acide valproïque ou ses dérivés entre le premier trimestre 2013 et le 1er trimestre 2016.....	57

## Liste des annexes

<a href="#">Annexe 1 : Identification et datation des grossesses</a> .....	69
<a href="#">Annexe 2 : Algorithmes d'identification des contextes pathologiques de prescription</a> .....	75
<a href="#">Annexe 3 : Nombre de grossesses exposées aux médicaments de l'épilepsie et du trouble bipolaire pour l'ensemble des régimes de l'assurance maladie (2014)</a> .....	77
<a href="#">Annexe 4 : Analyse de sensibilité sur la date de début de grossesse</a> .....	78
<a href="#">Annexe 5 : Analyse de sensibilité sur la durée de couverture théorique</a> .....	79
<a href="#">Annexe 6: Comparaison des deux algorithmes d'identification des contextes pathologiques de prescriptions</a> .....	81
<a href="#">Annexe 7 : Fréquence d'exposition pendant la grossesse aux médicaments de l'épilepsie et du trouble bipolaire en fonction des contextes pathologiques des algorithmes 1 et 2</a> .....	83
<a href="#">Annexe 8 : Caractéristiques des femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse se terminant par une (ou plusieurs) naissance(s) vivante(s) (n=8 701 naissances vivantes)</a> .....	98
<a href="#">Annexe 9 : Caractéristiques des femmes exposées à la lamotrigine pendant la grossesse</a> .....	104
<a href="#">Annexe 10: Issues de grossesses des femmes exposées aux autres traitements de l'épilepsie et du trouble bipolaire</a> .....	108
<a href="#">Annexe 11 : Exposition selon le trimestre de grossesse et l'année de début de grossesses des femmes exposées à d'autres traitements de l'épilepsie et du trouble bipolaire</a> .....	118
<a href="#">Annexe 12 : Analyse de sensibilité sur la période d'exposition</a> .....	127
<a href="#">Annexe 13 : Exposition à l'acide valproïque pendant toute la grossesse</a> .....	133
<a href="#">Annexe 14 : Spécialité des primoprescripteurs de valproate de sodium pour les femmes en âge de procréer</a> .....	134

## Liste des abréviations

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique (Classification)
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CIM-10	Classification internationale des maladies – version 10
CMU-c	Couverture maladie universelle complémentaire
CNAMTS	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
DCIR	Données Consommation Interrégimes
DP	Diagnostic Principal
DR	Diagnostic Relié
DAS	Diagnostic Associé
EMA	European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)
FCS	Fausse couche spontanée
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
IVG	Interruption Volontaire de Grossesse
GEU	Grossesse extra utérine
MCO	Médecine, Chirurgie, Obstétrique
MSA	Mutualité Sociale Agricole
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
RCP	Résumé de Caractéristiques du Produit
RSI	Régime Social des Indépendants
SA	Semaines d'aménhorée
SNIIRAM	Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie
SLM	Section Locale Mutaliste

## 1. Introduction

L'acide valproïque (Dépakine®, Micropakine® et ses génériques) est une molécule efficace dans la plupart des épilepsies, commercialisée en France depuis 1967. Il possède également une activité thymorégulatrice, et est indiqué en deuxième intention dans le trouble bipolaire sous forme de divalproate de sodium (Dépakote®) ou de valpromide (Dépamide®). Tous deux sont métabolisés en acide valproïque.

### 1.1. Epilepsie et grossesse

L'épilepsie est une affection neurologique chronique fréquente. Il est estimé qu'entre 0,5 à 1 % de la population générale présente une épilepsie active (1). Son incidence est liée à l'âge avec une distribution bimodale, plus élevée chez l'enfant et après 60 ans. Environ 75% des épilepsies débutent avant 18 ans. Elles touchent autant les hommes que les femmes. Il est considéré que les femmes en âge de procréer représentent un tiers de la population féminine épileptique totale (1).

L'épilepsie est une des pathologies neurologiques les plus communes durant la grossesse (1). Il est en effet estimé qu'entre 0,3 et 0,5 % des femmes enceintes sont épileptiques (2-4). Cependant, il est difficile d'évaluer l'éventuelle influence de la grossesse sur la pathologie. En effet, selon l'Association Américaine de Neurologie (4) ainsi que le groupe d'étude EURAP (Registre international sur les antiépileptiques et la grossesse) (5), les études menées afin d'évaluer la fréquence des crises durant cette période sont associées à certaines limites méthodologiques. Dans la majorité des cas, le nombre des crises pendant la grossesse a été comparé au nombre de crises pendant la période pré-gestationnelle chez la même patiente. Cependant, alors que pendant la grossesse le nombre des crises était souvent recueilli de manière prospective, pendant la période de référence pré-gestationnelle, ce recueil était effectué de manière rétrospective, ce qui peut conduire à une évaluation moins précise et potentiellement biaisée. Par ailleurs, le suivi des femmes épileptiques étant potentiellement plus encadré pendant la grossesse, il pourrait également impacter les résultats des études (4,5).

Divers facteurs ont cependant été cités comme ayant une influence potentielle sur la fréquence des crises durant cette période par l'Association Américaine de Neurologie, à savoir la mauvaise observance du traitement, le manque de sommeil ainsi que des taux sanguins d'antiépileptiques diminués étant donné la modification de leur pharmacocinétique durant la grossesse (4,6,7). En effet, l'élimination de la molécule peut être influencée par l'augmentation du volume de distribution et de l'élimination rénale, l'altération de l'activité hépatique ainsi que la diminution de la concentration des protéines plasmatiques qui en résulte (8).

Toutes les études mettent de plus en évidence que les contractions et l'accouchement présentent un risque élevé de crise (5,9,10). La probabilité de présenter une crise serait multipliée par 9 durant le travail et l'accouchement par rapport au reste de la grossesse (10). Cependant, l'impact des crises maternelles sur la grossesse est peu connu (11,12). Certaines études mentionnent des cas de fausses couches à la suite de crise unique généralisée (13) ou de séries de crises (9,14). Par ailleurs, un taux de mortalité maternelle



10 fois plus élevé chez les femmes enceintes épileptiques que chez celles non épileptiques a été mis en évidence à partir du registre anglais des décès maternels (10,15,16). Dans une étude publiée en 2015, basée sur un registre représentatif des admissions dans 20% du total des hôpitaux aux Etats-Unis et ayant étudié plus particulièrement le risque de décès durant l'accouchement, 80 décès pour 100 000 grossesses survenaient chez les femmes épileptiques *versus* 6 décès pour 100 000 chez les femmes non épileptiques (17). Une étude rétrospective portant sur 249 enfants âgés de 6 ans et plus a également mis en évidence une diminution de quotient intellectuel chez les enfants dont les mères ont présenté 5 crises généralisées tonico-cloniques ou plus pendant la grossesse en comparaison à ceux dont les mères en ont présenté moins de 5 (15,18).

Il est estimé qu'une grossesse sur 200 est menée chez une femme sous antiépileptique(s) (1). Le risque tératogène associé à l'exposition aux antiépileptiques est 2 à 3 fois plus élevé suite à une exposition aux médicaments d'ancienne génération (le phenobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, et l'acide valproïque) que dans la population générale (8). La prise en charge par polythérapie antiépileptique est également associée à une augmentation du risque (19,20) en particulier celles comprenant l'acide valproïque. En effet, selon les données actuellement disponibles, l'acide valproïque est considéré comme le plus tératogène des traitements antiépileptiques (7,21). Le risque de crise(s) épileptique(s) non contrôlée(s) au cours de la grossesse est cependant considéré supérieur au potentiel risque tératogène des traitements épileptiques (12,15). C'est pourquoi il est conseillé aux femmes présentant une épilepsie active de continuer un traitement antiépileptique pendant la grossesse.

De fait, la Haute Autorité de santé recommande pour la prise en charge thérapeutique des filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes présentant des épilepsies focales l'utilisation de la lamotrigine, la carbamazépine (comportant également un risque tératogène), le lévétiracétam et l'oxcarbazépine. Pour l'épilepsie généralisée, la lamotrigine est à privilégier (22).

## **1.2. Trouble bipolaire et grossesse**

Le trouble bipolaire affecte 1 à 2 % de la population générale (23). Cette pathologie se déclare typiquement à la fin de l'adolescence ou au début de la vie d'adulte (23) avec un ratio femmes/hommes de 3/2 (24). L'influence de la grossesse sur cette pathologie est, comme pour l'épilepsie, discutée (25), mais souvent considérée comme bénéfique. La grossesse est cependant considérée « à risque » et doit être prise en charge par une équipe médicale spécialisée (23). En effet, lors d'une rechute durant cette période, des comportements à risque, des problèmes alimentaires, des erreurs de jugement, des interruptions du suivi médical de la grossesse, des tentatives de suicide ou des tentatives d'atteinte au fœtus peuvent survenir (26). De plus, la dépression du *post-partum* est un risque significatif associé qui se manifeste avec des degrés d'intensité variables, allant de la dépression majeure à la dépression psychotique. Ce type de psychose constitue une urgence psychiatrique (23).

Concernant la prise en charge thérapeutique des épisodes aigus maniaques ou mixtes, hypomaniaques, la Haute Autorité de santé recommande pour les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer, en première intention, le lithium (thymorégulateur, qui devra être arrêté en prévision ou en cas de grossesse après avis spécialisé), et les antipsychotiques atypiques (olanzapine, rispéridone, aripiprazole et quéliapine). D'autres traitements peuvent être envisagés en seconde intention, comme la carbamazépine (présentant également un risque tératogène), l'oxcarbamazépine (hors Autorisation de Mise sur le Marché) et les neuroleptiques conventionnels (également hors AMM) (22). Pour le traitement de fond du trouble bipolaire chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et enceintes, le traitement de première intention est le lithium. Celui-ci devra être arrêté en prévision ou en cas de grossesse étant donné son potentiel tératogène. D'autres traitements peuvent être utilisés en seconde intention ou à visée adjuvante durant la grossesse, comme la lamotrigine, l'olanzapine, l'aripiprazole, la carbamazépine (risque tératogène). Si le traitement thymorégulateur a été suspendu pendant la grossesse, il doit être rétabli au plus tôt après l'accouchement aux posologies antérieures étant donné le risque de décompensation dans le post-partum (22).

### **1.3. Acide valproïque et ses dérivés : recommandations d'utilisation pendant la grossesse**

Le risque malformatif lié à l'exposition à l'acide valproïque *in utero* est connu (1,2,21) et mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'ensemble des spécialités en contenant depuis 1986. Des connaissances acquises plus récemment (dans les années 2000), notamment pharmaco-épidémiologiques, ont mis en évidence un risque sur le développement neurologique des enfants exposés *in utero* à cette molécule. Des risques de diminution du quotient intellectuel global et verbal, d'augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire et d'augmentation des troubles envahissants du développement (dont l'autisme) ont été mis en évidence (18,27–32) et sont précisés dans le RCP des spécialités à base d'acide valproïque depuis 2006.

Ces nouvelles connaissances sur les effets de l'exposition *in utero* à l'acide valproïque ont conduit l'Agence européenne du médicament (EMA) à un processus de réévaluation du rapport bénéfice-risque, ayant abouti à la mise en place de mesures de réduction des risques fin 2014. La nécessité de maintenir ces médicaments à disposition pour les femmes enceintes ou en âge de procréer a été confirmée par l'EMA, mais uniquement en cas d'intolérance ou d'échec aux autres traitements disponibles (33). En France, les conditions de prescription et de délivrance de l'acide valproïque dans cette population ont été renforcées à partir de mai 2015, imposant une primoprescription annuelle par un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre) et conditionnant la délivrance en pharmacie à la présentation d'un formulaire d'accord de soins cosigné par le médecin prescripteur et la patiente. Ce renforcement s'est accompagné

d'une information auprès des prescripteurs et des patientes et de l'apposition d'une mise en garde sur le conditionnement extérieur des spécialités à base d'acide valproïque.

Dans ce contexte un programme d'études pharmacoépidémiologiques a été initié en 2015 conjointement par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) afin d'évaluer, à partir des données du système national interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), la situation sanitaire vis-à-vis de cette problématique en France.

L'exposition à l'acide valproïque (et aux médicaments antiépileptiques et thymorégulateurs) pendant la grossesse n'ayant jamais été mesurée à l'échelle nationale en France, l'objectif principal du premier volet de l'étude était d'estimer la fréquence de l'exposition à l'acide valproïque et ses dérivés des femmes pendant la grossesse durant la période 2007 à 2014.

Un second volet portera fin 2016 sur les conséquences sanitaires chez l'enfant exposé *in utero* durant la période 2011-2015.

## **2. Objectifs**

### **2.1. Objectif principal**

Evaluer la fréquence de l'exposition à l'acide valproïque et ses dérivés des femmes pendant leur grossesse, en France, et son évolution de 2007 à 2014, globalement et selon le contexte pathologique.

### **2.2. Objectifs secondaires**

Décrire les caractéristiques des femmes exposées à l'acide valproïque et ses dérivés pendant la grossesse et de leurs prescripteurs.

Décrire les différentes issues de grossesses des femmes exposées à l'acide valproïque et ses dérivés pendant leur grossesse : accouchements (enfant né vivant ou mort-né), interruptions de grossesse (IMG ou IVG), grossesses extra-utérine (GEU), fausses couches spontanées (FCS), autres.

Evaluer la fréquence de l'exposition à l'acide valproïque et ses dérivés selon le trimestre de grossesse (1<sup>er</sup> trimestre : 91 premiers jours (13 premières semaines), 2<sup>ème</sup> trimestre : du 92<sup>ème</sup> au 182<sup>ème</sup> jour (de la 14<sup>ème</sup> à la 26<sup>ème</sup> semaine), 3<sup>ème</sup> trimestre : à partir du 183<sup>ème</sup> jour (27<sup>ème</sup> semaine)).

Caractériser les modalités de prescription de l'acide valproïque et ses dérivés pendant la grossesse et selon le trimestre de grossesse.

Evaluer le nombre de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque et ses dérivés et son évolution de 2007 au 1<sup>er</sup> trimestre 2016.

## **3. Matériel et méthodes**

### **3.1. Schéma d'étude**

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective à partir des bases de données médico-administratives nationales, plus précisément les données de remboursements (appelées données de consommation interrégimes, DCIR) chaînées aux données d'hospitalisation du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) du champ médecine-chirurgie-obstétrique (MCO).

## 3.2. Population

### Critères d'inclusion

La population de l'étude est constituée des femmes ayant débuté une grossesse en France entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2014 ; la grossesse pouvant se terminer par un accouchement ou avoir une autre issue [grossesse extra-utérine (GEU), fausse couche spontanée (FCS), interruption volontaire de grossesse (IVG), interruption médicale de grossesse (IMG)...].

Pour s'assurer que l'exposition médicamenteuse est mesurable, seules les femmes ayant eu au moins un remboursement (quel que soit le soin remboursé) dans le DCIR entre J0 - 13 mois et J0 - 1 mois (J0=date de début de la grossesse) ont été incluses.

Le DCIR n'étant interrégime que depuis 2009, la cohorte a été restreinte au régime général (y compris les Sections Locales Mutualistes<sup>1</sup>).

Concernant le dernier objectif secondaire (évaluer le nombre de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque), la population d'étude est constituée des femmes âgées de 15 à 49 ans, l'âge étant calculé au 31 décembre de l'année étudiée.

### Critères de non-inclusion

N'ont pas été incluses dans la cohorte les femmes jumelles pour lesquelles on ne peut distinguer les identifiants dans les bases de données médico-administratives utilisées.

## 3.3. Identification et datation des grossesses

Les grossesses ont été identifiées en fonction de leur issue, principalement à partir du PMSI : accouchements (enfant né vivant ou mort-né), interruptions de grossesse hospitalisées (IMG ou IVG), GEU, FCS, ou autres (môle hydatiforme, œuf clair, rétention d'un fœtus mort *in utero*...).

Les IVG médicamenteuses ambulatoires ont été recherchées dans le DCIR.

La date de début de la grossesse a été estimée à partir de la date de fin de grossesse et de l'âge gestationnel (ou du délai depuis les dernières règles). A noter que dans le PMSI, avant 2009, uniquement le mois de sortie du séjour était renseigné. Pour ces femmes, le 15<sup>ème</sup> jour du mois de sortie a donc systématiquement été utilisé comme date d'accouchement. Par ailleurs, l'âge gestationnel (ou, en cas de

---

<sup>1</sup> SLM : étudiants, personnels hospitaliers, Education nationale et Fonction Publique

donnée manquante, le délai depuis les dernières règles) n'était pas renseigné pour les accouchements ; et avant 2012, l'âge gestationnel (ou le délai depuis les dernières règles) n'était pas renseigné pour les interruptions de grossesses. Lorsque le terme de la grossesse était absent, les âges gestationnels observés en 2014 ont été imputés aux termes manquants en fonction de l'issue de la grossesse. L'estimation centrale de la fréquence de l'exposition a été calculée à partir des âges gestationnels médians et a été encadrée à partir des 5<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles.

La méthode d'identification des grossesses et le calcul de la date de début de grossesse sont détaillés en annexe 1.

### **3.4. Définition et mesure de l'exposition**

L'exposition à l'acide valproïque ou ses dérivés ainsi qu'aux autres traitements de l'épilepsie et du trouble bipolaire a été identifiée à partir des délivrances en officine de ville.

Une délivrance était supposée couvrir une période de 30 jours de traitement. Ainsi, une femme a été considérée exposée pendant sa grossesse si au moins une spécialité lui a été délivrée pendant sa grossesse, ou bien au cours des 30 jours précédant le début de celle-ci. Les médicaments à posologie "non standard" (comprimés sécables...) constituaient une limite à cette hypothèse de 30 jours de couverture théorique.

A chaque délivrance de spécialité a été attribuée une quantité de principe actif. Cette quantité correspondait à la dose totale du principe actif contenu dans la spécialité. En plus du dosage et du nombre de boîtes délivrées, son calcul prenait en compte le conditionnement, la voie d'administration et la forme galénique (comprimés, gélules, granulés, solutions buvables, suspensions buvables, sirops...). Cette dose a ensuite été répartie de manière égale sur les 30 jours de couverture théorique.

Pour la suite du rapport d'étude, le terme « acide valproïque » regroupera l'acide valproïque et ses dérivés.

### **3.5. Identification du contexte pathologique de prescription**

Le contexte pathologique de prescription a été défini par l'indication de l'AMM des spécialités pharmaceutiques délivrées: épilepsie pour la Dépakine®, la Micropakine® et leurs génériques ; trouble bipolaire pour la Dépakote® et la Dépamide®.

Des analyses de sensibilité ont été effectuées en basant la définition du contexte pathologique de prescription sur des algorithmes tenant compte des motifs d’Affection Longue Durée (ALD) et d’hospitalisation, des co-prescriptions médicamenteuses, d’actes médicaux plus ou moins spécifiques et de la spécialité des prescripteurs. Les algorithmes utilisés sont détaillés dans l’annexe 2.

#### **4. Analyse statistique**

La fréquence de l’exposition à l’acide valproïque ainsi qu’aux autres traitements de l’épilepsie et du trouble bipolaire parmi les femmes ayant débuté une grossesse chaque année entre 2007 et 2014, a été calculée en prenant comme dénominateur l’ensemble des femmes enceintes sur la même période, avec les mêmes critères d’inclusion et de non-inclusion. Pour les grossesses exposées, les caractéristiques sociodémographiques des femmes, les issues de grossesse et les caractéristiques de l’exposition au cours de la grossesse ont été décrites.

L’évolution de l’exposition à l’acide valproïque et ses dérivés parmi les femmes en âge de procréer (15-49 ans) a par ailleurs été décrite en incluant la période la plus récente : évolution annuelle de 2007 à 2015 ; évolution trimestrielle du 1<sup>er</sup> trimestre 2013 au 1<sup>er</sup> trimestre 2016.

Plusieurs analyses de sensibilité ont été effectuées pour tester la robustesse des résultats en faisant varier les définitions:

- De la date de début de grossesse : en imputant aux termes de grossesse manquant les estimations minimales (5<sup>ème</sup> percentile) et maximales (95<sup>ème</sup> percentile) des âges gestationnels observés en 2014.
- De la période d’exposition : en considérant comme exposées uniquement les femmes ayant eu au moins une délivrance postérieure à la date de début de la grossesse (exclusion des femmes ayant eu uniquement une délivrance le mois précédant la grossesse et pour qui la prise effective du traitement est incertaine).
- De la durée de couverture d’une délivrance d’acide valproïque : en appliquant une couverture théorique de 40 jours (au lieu de 30 jours).
- Du contexte pathologique de prescription : en utilisant les algorithmes d’identification du contexte pathologique de prescription définis à partir des données recueillies dans le SNIIRAM (ALD, diagnostics d’hospitalisation...) et sans recours à l’indication découlant de l’AMM pour un des algorithmes.

## 5. Résultats

### 5.1. Fréquence d'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse

Au total, de 2007 à 2014, 14 322 femmes ont été exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse, soit 1,9 grossesse exposée pour 1 000 grossesses débutées : 8 204 femmes ont été exposées à une spécialité indiquée dans l'épilepsie (Dépakine®, Micropakine® et génériques) et 6 149 femmes ont été exposées à une spécialité indiquée dans le trouble bipolaire (Dépakote® et Dépamide®) (Tableau 1). A noter que sur la période d'étude, 31 femmes ont été exposées pendant une même grossesse à la fois à une spécialité indiquée dans l'épilepsie et à une spécialité indiquée dans le trouble bipolaire.

L'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse était en constante diminution depuis 2007 avec une diminution de 42% passant de 2 316 femmes exposées en 2007 à 1 333 femmes exposées en 2014. Cette baisse de l'exposition était plus marquée pour les spécialités indiquées dans l'épilepsie que pour celles indiquées dans le trouble bipolaire avec respectivement une diminution de 56% et 18%. La proportion des prescriptions des spécialités indiquées dans le trouble bipolaire par rapport au total des prescriptions d'acide valproïque a augmenté depuis 2007 passant de 36% en 2007 à 51% en 2014.



Tableau 1: Nombre de grossesses exposées aux médicaments de l'épilepsie et du trouble bipolaire (et fréquence d'exposition pour 1000) selon l'année de début de la grossesse, quelle que soit l'issue

(cf. tableau 1 en annexe 3 pour l'année 2014 données tous régimes d'assurance maladie)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
<b>Ac. valpro. Épilepsie*</b>	1494 (1.6)	1365 (1.4)	1160 (1.2)	1046 (1.1)	938 (1.0)	789 (0.8)	753 (0.8)	659 (0.7)	8204 (1.1)	-55.9
<b>Ac. valpro. TB**</b>	828 (0.9)	865 (0.9)	791 (0.8)	813 (0.8)	762 (0.8)	702 (0.7)	709 (0.7)	679 (0.7)	6149 (0.8)	-18.0
<b>Total ac. valpro.***</b>	2316 (2.5)	2229 (2.4)	1948 (2.0)	1853 (1.9)	1699 (1.8)	1486 (1.6)	1458 (1.5)	1333 (1.4)	14322 (1.9)	-42.4
<b>CARBAMAZEPINE</b>	655 (0.7)	650 (0.7)	555 (0.6)	598 (0.6)	487 (0.5)	504 (0.5)	435 (0.5)	425 (0.5)	4309 (0.6)	-35.1
<b>CLONAZEPAM</b>	2307 (2.4)	2299 (2.4)	2162 (2.3)	2247 (2.3)	1739 (1.8)	388 (0.4)	231 (0.2)	210 (0.2)	11583 (1.5)	-90.9
<b>ESLICARBAZEPINE</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	21 (0.0)	10 (0.0)	35 (0.0)	
<b>ETHOSUXIMIDE</b>	16 (0.0)	15 (0.0)	11 (0.0)	7 (0.0)	2 (0.0)	9 (0.0)	11 (0.0)	12 (0.0)	83 (0.0)	-25.0
<b>GABAPENTINE</b>	331 (0.4)	248 (0.3)	252 (0.3)	231 (0.2)	230 (0.2)	290 (0.3)	283 (0.3)	327 (0.4)	2192 (0.3)	-1.2
<b>LACOSAMIDE</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)	22 (0.0)	39 (0.0)	51 (0.1)	56 (0.1)	59 (0.1)	232 (0.0)	
<b>LAMOTRIGINE</b>	1340 (1.4)	1504 (1.6)	1621 (1.7)	1795 (1.9)	1865 (2.0)	1923 (2.1)	2122 (2.2)	2116 (2.3)	14286 (1.9)	57.9
<b>LEVETIRACETAM</b>	270 (0.3)	400 (0.4)	468 (0.5)	544 (0.6)	608 (0.6)	694 (0.7)	739 (0.8)	819 (0.9)	4542 (0.6)	203.3
<b>MIDAZOLAM</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	6 (0.0)	4 (0.0)	11 (0.0)	
<b>OXCARBAZEPINE</b>	170 (0.2)	186 (0.2)	144 (0.2)	156 (0.2)	151 (0.2)	139 (0.1)	126 (0.1)	126 (0.1)	1198 (0.2)	-25.9
<b>PERAMPANEL</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.0)	6 (0.0)	
<b>PHENOBARBITAL</b>	187 (0.2)	200 (0.2)	181 (0.2)	128 (0.1)	119 (0.1)	79 (0.1)	89 (0.1)	79 (0.1)	1062 (0.1)	-57.8
<b>PHENYTOINE</b>	21 (0.0)	32 (0.0)	21 (0.0)	33 (0.0)	21 (0.0)	8 (0.0)	15 (0.0)	5 (0.0)	156 (0.0)	-76.2
<b>PREGABALINE</b>	547 (0.6)	652 (0.7)	780 (0.8)	901 (0.9)	927 (1.0)	1069 (1.1)	1150 (1.2)	1224 (1.3)	7250 (1.0)	123.8
<b>PRIMIDONE</b>	6 (0.0)	4 (0.0)	3 (0.0)	6 (0.0)	7 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)	5 (0.0)	39 (0.0)	-16.7
<b>RETIGABINE</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	
<b>RUFINAMIDE</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	9 (0.0)	
<b>STIRIPENTOL</b>	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)	
<b>TIAGABINE</b>	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	-100.0
<b>TOPIRAMATE</b>	383 (0.4)	401 (0.4)	419 (0.4)	458 (0.5)	414 (0.4)	389 (0.4)	452 (0.5)	432 (0.5)	3348 (0.4)	12.8

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
<b>VIGABATRIN</b>	16 (0.0)	10 (0.0)	19 (0.0)	16 (0.0)	14 (0.0)	8 (0.0)	11 (0.0)	6 (0.0)	100 (0.0)	-62.5
<b>ZONISAMIDE</b>	1 (0.0)	22 (0.0)	32 (0.0)	42 (0.0)	36 (0.0)	37 (0.0)	59 (0.1)	51 (0.1)	280 (0.0)	5000.0
<b>LITHIUM</b>	188 (0.2)	180 (0.2)	172 (0.2)	204 (0.2)	199 (0.2)	191 (0.2)	215 (0.2)	210 (0.2)	1559 (0.2)	11.7
<b>ARIPIRAZOLE</b>	323 (0.3)	410 (0.4)	528 (0.6)	689 (0.7)	762 (0.8)	791 (0.8)	774 (0.8)	823 (0.9)	5100 (0.7)	154.8
<b>OLANZAPINE</b>	633 (0.7)	604 (0.6)	694 (0.7)	722 (0.7)	710 (0.8)	698 (0.7)	730 (0.8)	795 (0.9)	5586 (0.7)	25.6
<b>QUETIAPINE</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (0.0)	219 (0.2)	370 (0.4)	481 (0.5)	1092 (0.1)	
<b>RISPERIDONE</b>	462 (0.5)	516 (0.5)	498 (0.5)	538 (0.6)	510 (0.5)	489 (0.5)	438 (0.5)	475 (0.5)	3926 (0.5)	2.8

*Note :*

*RG (y c SLM)*

*Estimation médiane pour la date de début de grossesse et couverture théorique de 30 jours*

*\*Ac. valpro. Épilepsie : spécialités indiquées dans l'épilepsie (DEPAKINE®, MICROPAKINE® et génériques)*

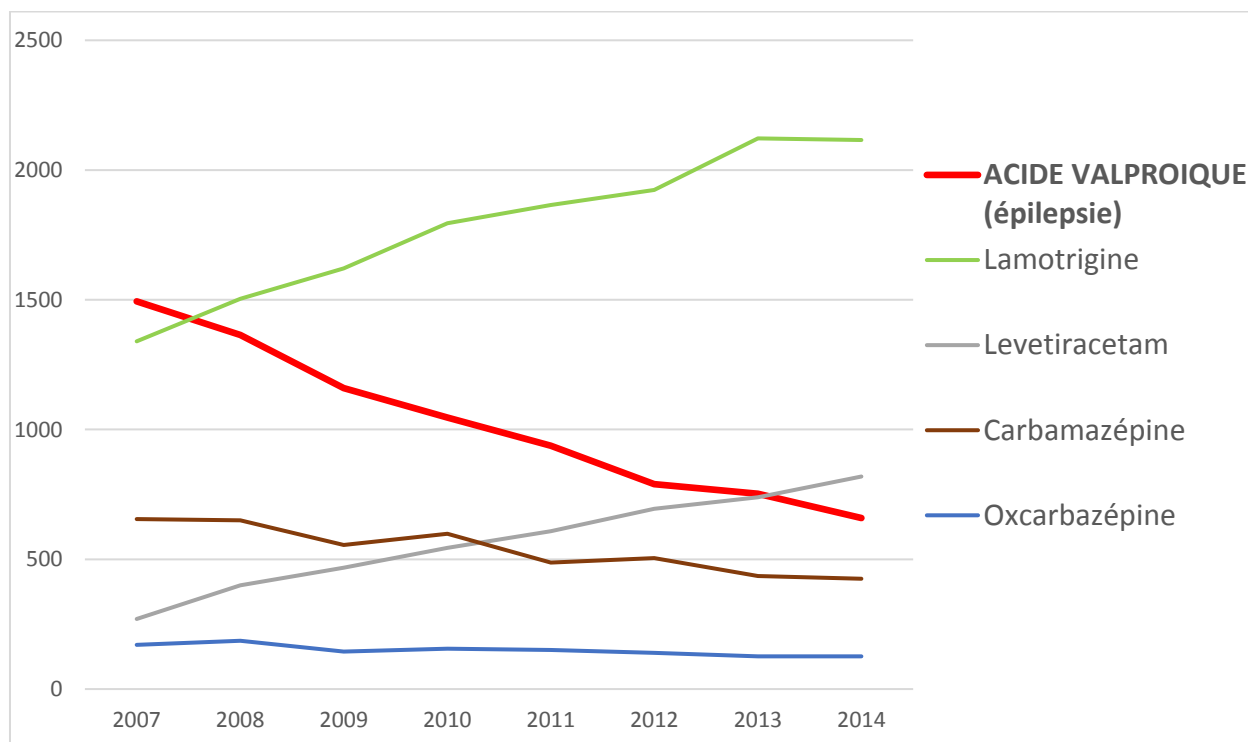
*\*\*Ac. valpro. TB : spécialités indiquées dans le trouble bipolaire (DEPAKOTE® et DEPAMIDE®)*

*\*\*\* Certaines femmes ont été exposées au cours de leur grossesse à une spécialité de l'acide valproïque indiquée dans le trouble bipolaire et à une spécialité indiquée dans l'épilepsie (N = 5 pour 2014 par exemple)*

La baisse des délivrances d'acide valproïque indiqué dans l'épilepsie pendant la grossesse s'est accompagnée d'une augmentation des délivrances de lamotrigine et lévétiracétam (Figure 1).

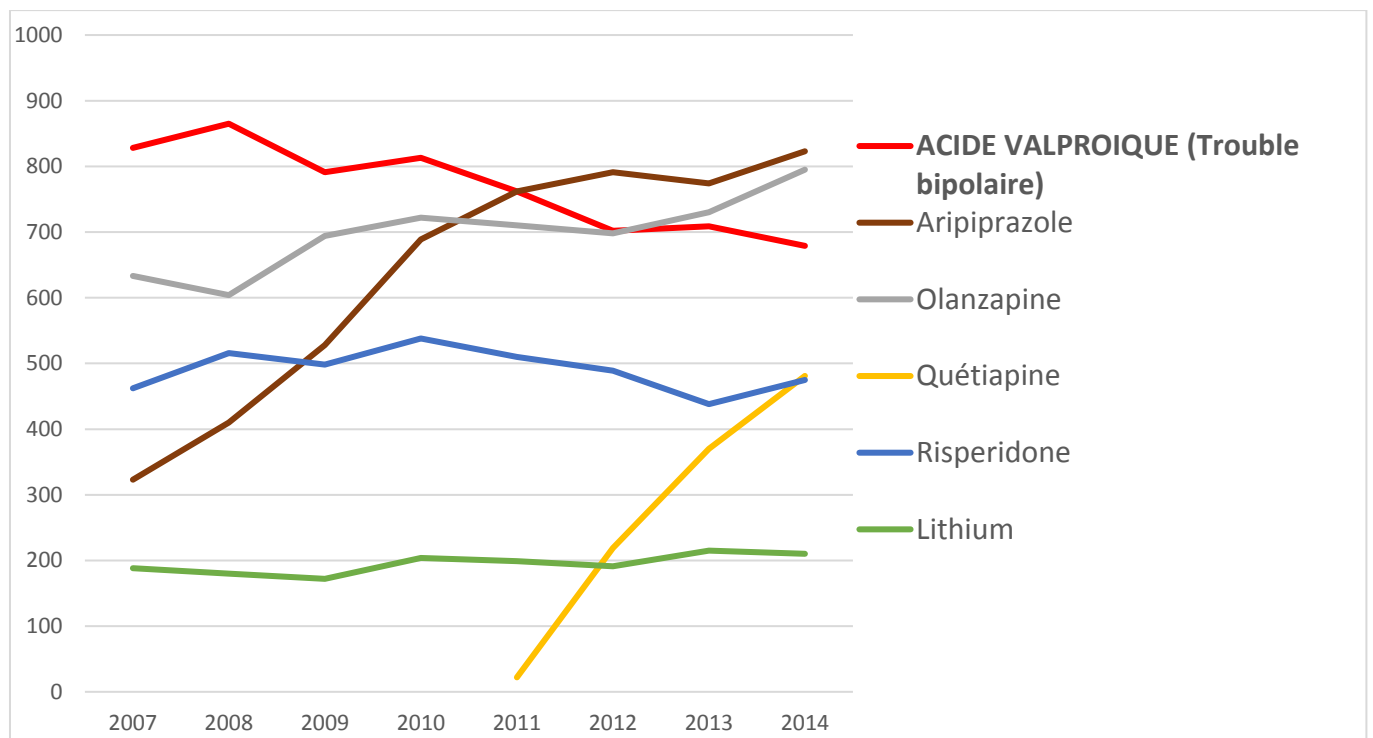
Sur la période d'étude, la lamotrigine était le médicament aux propriétés antiépileptiques le plus fréquemment délivré pendant la grossesse avec 14 286 femmes exposées (1,9 pour 1 000 grossesses). Comme il sera détaillé dans la suite du rapport (**Partie 5.2**), l'analyse des caractéristiques des femmes exposées à la lamotrigine ainsi que l'utilisation de l'agorithme d'identification du contexte pathologique (en annexe 2) sont en faveur d'un contexte de prescription de la lamotrigine principalement dans l'épilepsie. La délivrance de lamotrigine pendant la grossesse était en constante augmentation depuis 2007 avec une augmentation de 58% passant de 1 340 femmes exposées en 2007 à 2 116 femmes exposées en 2014. Le nombre de femmes exposées au lévétiracétam pendant la grossesse a augmenté de façon encore plus importante, avec une multiplication par trois du nombre de femmes exposées. Cependant le nombre de femmes exposées au lévétiracétam pendant la grossesse en 2014 restait bien inférieur au nombre de femmes exposées à la lamotrigine avec 819 femmes exposées (0,9 pour 1 000 grossesses). En 2014, les antiépileptiques les plus fréquemment délivrés pendant la grossesse ont été la lamotrigine avec 2 116 femmes exposées (2,3 pour 1 000 grossesses), la prégabaline avec 1 224 femmes exposées (1,3 pour 1 000 grossesses) et le lévétiracétam avec 819 femmes exposées (0,9 pour 1 000 grossesses). Les spécialités d'acide valproïque indiquées dans l'épilepsie restaient utilisées chez 659 femmes (0,7 pour 1 000 grossesses).

**Figure 1: Evolution du nombre de grossesses exposées: spécialités d'acide valproïque indiquées dans l'épilepsie vs. traitements alternatifs**



La baisse, plus modeste, des délivrances des spécialités d'acide valproïque indiquées dans le trouble bipolaire pendant la grossesse s'est accompagnée d'une augmentation des délivrances d'antipsychotiques atypiques, dont notamment la quétiapine, l'olanzapine et l'aripiprazole (Figure 2). Sur la période d'étude, les spécialités d'acide valproïque indiquées dans le trouble bipolaire étaient les plus fréquemment délivrées pendant la grossesse avec 6 149 femmes exposées (0,8 pour 1 000 grossesses). L'olanzapine et l'aripiprazole étaient utilisés pendant la grossesse avec respectivement 5 586 femmes exposées (0,7 pour 1 000 grossesses) et 5 100 femmes exposées (0,7 pour 1 000 grossesses). La délivrance d'aripiprazole pendant la grossesse était en forte augmentation depuis 2007 avec une augmentation de 155% passant de 323 femmes exposées en 2007 à 823 femmes exposées en 2014. Ainsi en 2014, l'aripiprazole, et l'olanzapine étaient les médicaments indiqués dans le trouble bipolaire les plus délivrés pendant la grossesse avec respectivement 823 femmes exposées (0,9 pour 1 000 grossesses) et 795 femmes exposées (0,9 pour 1 000 grossesses). Les spécialités d'acide valproïque indiquées dans le trouble bipolaire restaient utilisées chez 679 femmes (0,7 pour 1 000 grossesses). Il est à noter une augmentation majeure des délivrances de quétiapine pendant la grossesse depuis son apparition sur le marché français en 2011.

**Figure 2: Evolution du nombre de grossesses exposées: spécialités d'acide valproïque indiquées dans le trouble bipolaire vs. traitements alternatifs**



## Analyses de sensibilité

Plusieurs analyses de sensibilité ont été effectuées pour tester la robustesse des résultats.

- Pour des raisons techniques de disponibilité de certaines données, l'étude a été restreinte au régime général (y compris SLM). Cependant, l'analyse élargie aux femmes affiliées la mutualité sociale agricole (MSA) et le régime social des indépendants (RSI) pour l'année 2014 conduit à une augmentation de seulement 3,5% de l'estimation du nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque par rapport à l'analyse restreinte aux femmes du régime général. (Annexe 3-Tableau 1).

- L'imputation des âges gestationnels médians lorsque le terme de grossesse n'était pas documenté n'a qu'un faible impact sur le calcul total du nombre de femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse. Imputer le 5<sup>ème</sup> percentile de l'âge gestationnel au lieu des âges gestationnels médians réduirait de 5% le nombre de femmes exposées. A l'inverse, imputer le 95<sup>ème</sup> percentile de l'âge gestationnel au lieu des âges gestationnels médians augmenterait de 5% le nombre de femmes exposées (Annexe 4-Tableau 1).

- Une analyse a été réalisée en considérant comme exposées uniquement les femmes ayant eu au moins une délivrance postérieure à la date de début de la grossesse (exclusion des femmes ayant eu une délivrance uniquement le mois précédant la grossesse). Le nombre de grossesses exposées au cours du premier trimestre et se terminant par une naissance vivante diminuait de 19%, passant de 7 676 à 6 227 grossesses exposées (Annexe 12 - Tableau 1). Cette diminution était particulièrement marquée dans le trouble bipolaire avec une baisse de 32% de 2 845 à 1 921 grossesses exposées au cours du premier trimestre (vs. une diminution de 11% dans l'épilepsie). Par ailleurs, sur la période d'étude, 11 780 femmes étaient exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse (quelle qu'en soit l'issue), soit une diminution de 18% du nombre estimé de femmes exposées à l'acide valproïque : 7 346 femmes dans l'épilepsie et 4 452 femmes dans le trouble bipolaire (Annexe 12 - Tableau 2).

- Une couverture théorique de traitement de 30 jours a été retenue. Cependant, l'analyse utilisant une couverture théorique de traitement de 40 jours identifie 15 050 femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse sur la période d'étude, conduisant à une augmentation de 5% de l'estimation du nombre de grossesses exposées (Annexe 5). La variation était plus marquée pour le nombre total de femmes exposées à une spécialité indiquée dans le trouble bipolaire avec 6 637 femmes exposées sur la période d'étude (soit une augmentation de 8% vs. une augmentation de moins de 3% dans l'épilepsie).

- Les contextes pathologiques de prescription obtenus en appliquant les algorithmes d'identification du contexte pathologique de prescription développés à partir des données disponibles dans le SNIIRAM donnent aussi des résultats convergents avec ceux obtenus en utilisant l'indication de la spécialité pharmaceutique délivrée. Ainsi, en 2014, quel que soit l'algorithme utilisé, l'acide valproïque était délivré dans la moitié des cas dans un contexte pathologique d'épilepsie et dans l'autre moitié des cas dans un contexte pathologique de trouble bipolaire ou de maladies psychiatriques (Tableau 1 - Annexe 6). Les mêmes tendances de prescription étaient observées au cours du temps, avec une diminution de l'utilisation plus importante chez les femmes traitées dans un contexte pathologique d'épilepsie par

rapport aux femmes traitées dans un contexte pathologique psychiatrique et une proportion de femmes traitées dans un contexte psychiatrique (par rapport au total des prescriptions d'acide valproïque) qui augmente depuis 2007 (Figures 1 à 3– Annexe 6). Par conséquent, pour la suite du rapport le contexte pathologique de prescription sera déduit de l'indication de la spécialité pharmaceutique délivrée. Le nombre de grossesses exposées aux médicaments de l'épilepsie et du trouble bipolaire selon le contexte pathologique des algorithmes 1 et 2 sont présentés en annexe 7.

## 5.2. Caractéristiques des femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse

Au total, sur la période d'étude, les femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse avaient en moyenne 31,1 ans ; 16% avaient entre 15 et 24 ans, 51% entre 25 et 34 ans et 33% plus de 35 ans (Tableau 2). Elles bénéficiaient pour 29% d'entre elles de la CMU complémentaire (marqueur d'une situation sociale défavorisée) et 23% d'entre elles faisaient partie du quintile des personnes vivant dans les communes les plus défavorisées. A titre comparatif, parmi l'ensemble des femmes enceintes, 19% étaient couvertes par la CMU complémentaire.

Une ALD épilepsie a été retrouvée chez 12% des femmes et une ALD relative à une affection psychiatrique chez 27% des femmes. Entre 2010 et 2014, 66 grossesses exposées à l'acide valproïque ont été précédées d'actes de procréation médicalement assistée (FIV ou insémination artificielle) dans les 2 mois précédant la date de début de grossesse calculée.

La première prescription pendant la grossesse a été réalisée par un médecin généraliste libéral dans 55% des cas, par un praticien hospitalier dans 25% des cas et par un psychiatre libéral dans 13% des cas. A noter que la spécialité des praticiens hospitaliers salariés n'est pas renseignée dans le DCIR.

Sur la période d'étude, les caractéristiques des femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse ne sont peu modifiées au cours du temps, à l'exception d'une augmentation de la proportion de femmes bénéficiant de la CMU complémentaire (de 27 à 31%) ou vivant dans une commune plus défavorisée (de 18 à 24%). Les caractéristiques des prescripteurs ont, en revanche, plus nettement évolué. Une diminution de la part des prescriptions effectuées par des médecins généralistes (passant de 57% en 2007 à 47% en 2014) et une augmentation de la part des prescriptions par des praticiens hospitaliers (passant de 24% en 2007 à 29% en 2014) et par des psychiatres libéraux (passant de 10% en 2007 à 17% en 2014) ont été mises en évidence.

A noter que les caractéristiques des femmes exposées à l'acide valproïque dont la grossesse s'est terminée par une (ou plusieurs) naissance(s) vivante(s) étaient similaires à celles de la totalité de la cohorte de femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse (quelle que soit l'issue de la grossesse). Les résultats pour cette population sont présentés en annexe 8 (tableau 1)

Tableau 2: Caractéristiques des femmes ayant débuté une grossesse entre 2007 et 2014 quelle que soit l'issue de la grossesse et exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés (toutes spécialités) pendant leur grossesse

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 / 2014
<b>Age</b>	Moyen	30.7 (6.3)	31.0 (6.2)	31.0 (6.2)	31.5 (6.6)	31.1 (6.5)	31.5 (6.5)	31.4 (6.3)	31.4 (6.5)	31.1 (6.4)
	Moins de 20 ans	86 (3.7)	100 (4.5)	61 (3.1)	74 (4.0)	61 (3.6)	47 (3.2)	44 (3.0)	54 (4.1)	527 (3.7)
	20-29 ans	918 (39.6)	777 (34.9)	731 (37.5)	625 (33.7)	625 (36.8)	511 (34.4)	521 (35.7)	451 (33.8)	5159 (36.0)
	30-39 ans	1121 (48.4)	1182 (53.0)	996 (51.1)	951 (51.3)	833 (49.0)	750 (50.5)	737 (50.5)	683 (51.2)	7253 (50.6)
	40 ans ou plus	191 (8.2)	170 (7.6)	160 (8.2)	203 (11.0)	180 (10.6)	178 (12.0)	156 (10.7)	145 (10.9)	1383 (9.7)
	Total	2316 (100.0)	2229 (100.0)	1948 (100.0)	1853 (100.0)	1699 (100.0)	1486 (100.0)	1458 (100.0)	1333 (100.0)	14322 (100.0)
	Moins de 25 ans	400 (17.3)	364 (16.3)	319 (16.4)	286 (15.4)	307 (18.1)	225 (15.1)	228 (15.6)	214 (16.1)	2343 (16.4)
	25-34 ans	1238 (53.5)	1167 (52.4)	1017 (52.2)	934 (50.4)	816 (48.0)	744 (50.1)	741 (50.8)	669 (50.2)	7326 (51.2)
	35 ans ou plus	678 (29.3)	698 (31.3)	612 (31.4)	633 (34.2)	576 (33.9)	517 (34.8)	489 (33.5)	450 (33.8)	4653 (32.5)
	Total	2316 (100.0)	2229 (100.0)	1948 (100.0)	1853 (100.0)	1699 (100.0)	1486 (100.0)	1458 (100.0)	1333 (100.0)	14322 (100.0)
<b>ALD</b>	Epilepsie	226 (9.8)	211 (9.5)	220 (11.3)	208 (11.2)	219 (12.9)	175 (11.8)	218 (15.0)	191 (14.3)	1668 (11.6)
	Affections psychiatriques*	508 (21.9)	518 (23.2)	512 (26.3)	488 (26.3)	502 (29.5)	445 (29.9)	484 (33.2)	421 (31.6)	3878 (27.1)
	Retard mental	23 (1.0)	24 (1.1)	16 (0.8)	11 (0.6)	18 (1.1)	9 (0.6)	14 (1.0)	14 (1.1)	129 (0.9)
	Autre ALD	296 (12.8)	325 (14.6)	299 (15.3)	280 (15.1)	265 (15.6)	227 (15.3)	247 (16.9)	222 (16.7)	2161 (15.1)
	Total	2316 (100.0)	2229 (100.0)	1948 (100.0)	1853 (100.0)	1699 (100.0)	1486 (100.0)	1458 (100.0)	1333 (100.0)	14322 (100.0)
<b>CMU complémentaire</b>	non	1692 (73.1)	1588 (71.2)	1380 (70.8)	1347 (72.7)	1202 (70.7)	1026 (69.0)	983 (67.4)	916 (68.7)	10134 (70.8)
	oui	624 (26.9)	641 (28.8)	568 (29.2)	506 (27.3)	497 (29.3)	460 (31.0)	475 (32.6)	417 (31.3)	4188 (29.2)
	Total	2316 (100.0)	2229 (100.0)	1948 (100.0)	1853 (100.0)	1699 (100.0)	1486 (100.0)	1458 (100.0)	1333 (100.0)	14322 (100.0)
<b>Indice de défavorisation (quintile)</b>	1 moins défavorisé	308 (14.8)	306 (15.2)	266 (14.9)	278 (16.4)	230 (14.8)	176 (12.9)	190 (14.3)	184 (15.3)	1938 (14.9)
	2	391 (18.8)	372 (18.5)	332 (18.6)	321 (18.9)	301 (19.3)	260 (19.1)	253 (19.0)	220 (18.2)	2450 (18.8)
	3	467 (22.4)	426 (21.2)	364 (20.4)	346 (20.4)	293 (18.8)	278 (20.4)	254 (19.1)	245 (20.3)	2673 (20.5)
	4	536 (25.7)	463 (23.0)	407 (22.8)	366 (21.6)	358 (23.0)	318 (23.3)	298 (22.4)	265 (22.0)	3011 (23.1)
	5 plus défavorisé	382 (18.3)	447 (22.2)	416 (23.3)	387 (22.8)	377 (24.2)	330 (24.2)	336 (25.2)	292 (24.2)	2967 (22.8)
	Total**	2084 (100.0)	2014 (100.0)	1785 (100.0)	1698 (100.0)	1559 (100.0)	1362 (100.0)	1331 (100.0)	1206 (100.0)	13039 (100.0)



		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 / 2014
<b>Spécialité du prescripteur</b>	Hospitalier	545 (23.5)	499 (22.4)	457 (23.5)	471 (25.4)	438 (25.8)	393 (26.4)	404 (27.7)	387 (29.0)	3594 (25.1)
	Généraliste libéral	1313 (56.7)	1313 (58.9)	1118 (57.4)	1002 (54.1)	933 (54.9)	775 (52.2)	741 (50.8)	632 (47.4)	7827 (54.7)
	Psychiatre libéral	234 (10.1)	257 (11.5)	222 (11.4)	252 (13.6)	219 (12.9)	210 (14.1)	210 (14.4)	221 (16.6)	1825 (12.7)
	Neuropsychiatre libéral	20 (0.9)	14 (0.6)	7 (0.4)	4 (0.2)	6 (0.4)	8 (0.5)	5 (0.3)	5 (0.4)	69 (0.5)
	Neurologue libéral	156 (6.7)	111 (5.0)	103 (5.3)	90 (4.9)	84 (4.9)	74 (5.0)	79 (5.4)	65 (4.9)	762 (5.3)
	Autre spé. libérale	48 (2.1)	35 (1.6)	41 (2.1)	34 (1.8)	19 (1.1)	26 (1.7)	19 (1.3)	23 (1.7)	245 (1.7)
	<b>Total</b>	<b>2316 (100.0)</b>	<b>2229 (100.0)</b>	<b>1948 (100.0)</b>	<b>1853 (100.0)</b>	<b>1699 (100.0)</b>	<b>1486 (100.0)</b>	<b>1458 (100.0)</b>	<b>1333 (100.0)</b>	<b>14322 (100.0)</b>
<b>Région</b>	Alsace-Champagne-Ardenne-Lorraine	163 (7.1)	151 (6.8)	124 (6.4)	141 (7.6)	103 (6.1)	101 (6.8)	110 (7.5)	93 (7.0)	986 (6.9)
	Aquitaine-Limousin-Poitou-Charentes	223 (9.6)	224 (10.1)	192 (9.9)	186 (10.0)	178 (10.5)	149 (10.0)	156 (10.7)	111 (8.3)	1419 (9.9)
	Auvergne-Rhône-Alpes	246 (10.6)	217 (9.8)	222 (11.4)	217 (11.7)	198 (11.7)	169 (11.4)	141 (9.7)	149 (11.2)	1559 (10.9)
	Bourgogne-Franche-Comté	107 (4.6)	100 (4.5)	88 (4.5)	73 (3.9)	76 (4.5)	75 (5.0)	71 (4.9)	67 (5.0)	657 (4.6)
	Bretagne	113 (4.9)	90 (4.0)	81 (4.2)	78 (4.2)	74 (4.4)	56 (3.8)	60 (4.1)	63 (4.7)	615 (4.3)
	Centre-Val de Loire	91 (3.9)	82 (3.7)	74 (3.8)	72 (3.9)	67 (3.9)	63 (4.2)	44 (3.0)	45 (3.4)	538 (3.8)
	Corse	17 (0.7)	13 (0.6)	13 (0.7)	7 (0.4)	7 (0.4)	6 (0.4)	8 (0.5)	8 (0.6)	79 (0.6)
	Ile-de-France	405 (17.5)	378 (17.0)	320 (16.5)	315 (17.0)	295 (17.4)	212 (14.3)	250 (17.1)	240 (18.0)	2415 (16.9)
	Languedoc-Roussillon-Midi-Pyrénées	193 (8.4)	229 (10.3)	186 (9.6)	163 (8.8)	165 (9.7)	159 (10.7)	141 (9.7)	138 (10.4)	1374 (9.6)
	Nord-Pas-de-Calais-Picardie	211 (9.1)	193 (8.7)	171 (8.8)	157 (8.5)	152 (8.9)	135 (9.1)	118 (8.1)	91 (6.8)	1228 (8.6)
	Normandie	139 (6.0)	150 (6.7)	148 (7.6)	128 (6.9)	103 (6.1)	110 (7.4)	95 (6.5)	87 (6.5)	960 (6.7)
	Pays de la Loire	115 (5.0)	109 (4.9)	95 (4.9)	93 (5.0)	78 (4.6)	79 (5.3)	58 (4.0)	62 (4.7)	689 (4.8)
	Provence-Alpes-Côte d'Azur	198 (8.6)	200 (9.0)	160 (8.2)	153 (8.3)	134 (7.9)	120 (8.1)	141 (9.7)	122 (9.2)	1228 (8.6)
	DOM	90 (3.9)	89 (4.0)	71 (3.7)	70 (3.8)	69 (4.1)	52 (3.5)	65 (4.5)	57 (4.3)	563 (3.9)
<b>Total</b>	<b>2311 (100.0)</b>	<b>2225 (100.0)</b>	<b>1945 (100.0)</b>	<b>1853 (100.0)</b>	<b>1699 (100.0)</b>	<b>1486 (100.0)</b>	<b>1458 (100.0)</b>	<b>1333 (100.0)</b>	<b>14310 (100.0)</b>	

Note :

RG (y c SLM)

Estimation médiane pour la date de début de grossesse et couverture théorique de 30 jours

Les chiffres sont des effectifs (et %), sauf pour l'âge moyen (std).

\* hors retard mental

\*\* hors DOM et SLM

Si l'on s'intéresse aux caractéristiques des femmes en fonction du contexte pathologique de prescription, quelques différences sont à noter (Tableaux 3 et 4). L'âge moyen des femmes exposées à l'acide valproïque indiqué dans le trouble bipolaire pendant la grossesse était plus élevé que celui des femmes exposées à l'acide valproïque indiqué dans l'épilepsie (32,4 ans dans l'indication trouble bipolaire versus 30,2 ans dans l'indication épilepsie). Comme attendu, la fréquence des ALD retrouvée était également différente. Dans l'indication épilepsie, 20% des femmes ont présenté une ALD épilepsie, 8% une ALD relative à une affection psychiatrique et 1% (114 femmes) une ALD retard mental. Dans l'indication trouble bipolaire, 53% des femmes ont présenté une ALD relative à une affection psychiatrique.

La spécialité du prescripteur était également différente en fonction du contexte pathologique de prescription. Dans l'indication épilepsie, les prescripteurs étaient principalement des médecins généralistes libéraux (67%) et secondairement des praticiens hospitaliers (19%). Dans l'indication trouble bipolaire, les prescriptions ont été effectuées par les médecins généralistes libéraux (38%), les praticiens hospitaliers (33%) ou les psychiatres libéraux (28%).

Les femmes exposées à la lamotrigine pendant la grossesse quelle que soit son issue avaient en moyenne 29,7 ans ; 19% avaient entre 15 et 24 ans, 60% entre 25 et 34 ans et 21% plus de 35 ans (Annexe 9). Elles bénéficiaient pour 19% d'entre elles de la CMU complémentaire et 21% d'entre elles faisaient partie des 20% de personnes vivant dans les communes les plus défavorisées. Une ALD épilepsie a été retrouvée chez 26% des femmes exposées et une ALD relative à une affection psychiatrique chez 10% des femmes exposées. La première prescription pendant la grossesse a été réalisée par un médecin généraliste libéral dans 48% des cas, par un praticien hospitalier dans 27% des cas et par un neurologue libéral dans 18% des cas. L'ensemble de ces caractéristiques ainsi que l'analyse du contexte de prescription de la lamotrigine (Annexe 7-Tableau 1 : 72% des prescriptions dans l'épilepsie en 2014) sont en faveur d'un contexte de prescription de la lamotrigine principalement dans l'épilepsie.

**Tableau 3: Caractéristiques des femmes ayant débuté une grossesse entre 2007 et 2014 quelle que soit l'issue de la grossesse et exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés indiqué dans l'épilepsie pendant leur grossesse**

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 / 2014
<b>Age</b>	Moyen	29.8 (6.1)	29.9 (6.1)	30.0 (6.1)	30.7 (6.5)	30.3 (6.3)	30.5 (6.3)	30.6 (6.3)	30.6 (6.6)	30.2 (6.3)
	Moins de 20 ans	67 (4.5)	80 (5.9)	48 (4.1)	51 (4.9)	40 (4.3)	31 (3.9)	30 (4.0)	41 (6.2)	388 (4.7)
	20-29 ans	663 (44.4)	553 (40.5)	502 (43.3)	397 (38.0)	382 (40.7)	309 (39.2)	300 (39.8)	243 (36.9)	3349 (40.8)
	30-39 ans	678 (45.4)	665 (48.7)	541 (46.6)	513 (49.0)	451 (48.1)	381 (48.3)	363 (48.2)	317 (48.1)	3909 (47.6)
	40 ans ou plus	86 (5.8)	67 (4.9)	69 (5.9)	85 (8.1)	65 (6.9)	68 (8.6)	60 (8.0)	58 (8.8)	558 (6.8)
	Total	1494 (100.0)	1365 (100.0)	1160 (100.0)	1046 (100.0)	938 (100.0)	789 (100.0)	753 (100.0)	659 (100.0)	8204 (100.0)
	Moins de 25 ans	302 (20.2)	282 (20.7)	221 (19.1)	186 (17.8)	198 (21.1)	141 (17.9)	146 (19.4)	129 (19.6)	1605 (19.6)
	25-34 ans	838 (56.1)	742 (54.4)	645 (55.6)	559 (53.4)	468 (49.9)	426 (54.0)	387 (51.4)	328 (49.8)	4393 (53.5)
	35 ans ou plus	354 (23.7)	341 (25.0)	294 (25.3)	301 (28.8)	272 (29.0)	222 (28.1)	220 (29.2)	202 (30.7)	2206 (26.9)
	Total	1494 (100.0)	1365 (100.0)	1160 (100.0)	1046 (100.0)	938 (100.0)	789 (100.0)	753 (100.0)	659 (100.0)	8204 (100.0)
<b>ALD</b>	Epilepsie	224 (15.0)	207 (15.2)	215 (18.5)	206 (19.7)	210 (22.4)	172 (21.8)	212 (28.2)	183 (27.8)	1629 (19.9)
	Affections psychiatriques*	89 (6.0)	90 (6.6)	78 (6.7)	82 (7.8)	78 (8.3)	71 (9.0)	75 (10.0)	49 (7.4)	612 (7.5)
	Retard mental	22 (1.5)	19 (1.4)	14 (1.2)	10 (1.0)	17 (1.8)	6 (0.8)	13 (1.7)	13 (2.0)	114 (1.4)
	Autre ALD	193 (12.9)	211 (15.5)	194 (16.7)	157 (15.0)	129 (13.8)	121 (15.3)	133 (17.7)	106 (16.1)	1244 (15.2)
	Total	1494 (100.0)	1365 (100.0)	1160 (100.0)	1046 (100.0)	938 (100.0)	789 (100.0)	753 (100.0)	659 (100.0)	8204 (100.0)
<b>CMU complémentaire</b>	non	1109 (74.2)	957 (70.1)	808 (69.7)	741 (70.8)	653 (69.6)	529 (67.0)	496 (65.9)	446 (67.7)	5739 (70.0)
	oui	385 (25.8)	408 (29.9)	352 (30.3)	305 (29.2)	285 (30.4)	260 (33.0)	257 (34.1)	213 (32.3)	2465 (30.0)
	Total	1494 (100.0)	1365 (100.0)	1160 (100.0)	1046 (100.0)	938 (100.0)	789 (100.0)	753 (100.0)	659 (100.0)	8204 (100.0)
<b>Indice de défavorisation (quintile)</b>	1 moins défavorisé	189 (14.0)	184 (14.9)	147 (13.8)	151 (15.8)	124 (14.3)	84 (11.6)	102 (14.8)	87 (14.5)	1068 (14.3)
	2	239 (17.7)	201 (16.2)	184 (17.3)	173 (18.1)	148 (17.1)	131 (18.1)	106 (15.4)	96 (16.0)	1278 (17.1)
	3	293 (21.7)	247 (19.9)	197 (18.5)	177 (18.5)	155 (17.9)	136 (18.8)	124 (18.0)	118 (19.7)	1447 (19.3)
	4	353 (26.2)	293 (23.6)	253 (23.7)	201 (21.0)	183 (21.2)	173 (23.9)	151 (21.9)	131 (21.9)	1738 (23.2)
	5 plus défavorisé	275 (20.4)	314 (25.3)	285 (26.7)	254 (26.6)	255 (29.5)	201 (27.7)	207 (30.0)	167 (27.9)	1958 (26.1)
	Total**	1349 (100.0)	1239 (100.0)	1066 (100.0)	956 (100.0)	865 (100.0)	725 (100.0)	690 (100.0)	599 (100.0)	7489 (100.0)
<b>Spécialité du prescripteur</b>	Hospitalier	277 (18.5)	249 (18.2)	212 (18.3)	208 (19.9)	172 (18.3)	165 (20.9)	155 (20.6)	157 (23.8)	1595 (19.4)
	Généraliste libéral	998 (66.8)	954 (69.9)	800 (69.0)	700 (66.9)	643 (68.6)	515 (65.3)	487 (64.7)	399 (60.5)	5496 (67.0)
	Psychiatre libéral	12 (0.8)	18 (1.3)	13 (1.1)	18 (1.7)	21 (2.2)	12 (1.5)	13 (1.7)	21 (3.2)	128 (1.6)
	Neuropsychiatre libéral	9 (0.6)	4 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.4)	4 (0.5)	3 (0.4)	1 (0.2)	29 (0.4)
	Neurologue libéral	156 (10.4)	108 (7.9)	100 (8.6)	90 (8.6)	84 (9.0)	74 (9.4)	78 (10.4)	65 (9.9)	755 (9.2)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 / 2014
Autre spé. libérale	42 (2.8)	32 (2.3)	32 (2.8)	29 (2.8)	14 (1.5)	19 (2.4)	17 (2.3)	16 (2.4)	201 (2.5)
Total	1494 (100.0)	1365 (100.0)	1160 (100.0)	1046 (100.0)	938 (100.0)	789 (100.0)	753 (100.0)	659 (100.0)	8204 (100.0)
<b>Région</b>									
Alsace-Champagne-Ardenne-Lorraine	118 (7.9)	108 (7.9)	91 (7.8)	92 (8.8)	68 (7.2)	62 (7.9)	69 (9.2)	48 (7.3)	656 (8.0)
Aquitaine-Limousin-Poitou-Charentes	130 (8.7)	112 (8.2)	102 (8.8)	93 (8.9)	92 (9.8)	75 (9.5)	64 (8.5)	45 (6.8)	713 (8.7)
Auvergne-Rhône-Alpes	153 (10.3)	121 (8.9)	126 (10.9)	103 (9.8)	87 (9.3)	81 (10.3)	66 (8.8)	70 (10.6)	807 (9.8)
Bourgogne-Franche-Comté	59 (4.0)	59 (4.3)	45 (3.9)	38 (3.6)	34 (3.6)	40 (5.1)	26 (3.5)	31 (4.7)	332 (4.1)
Bretagne	68 (4.6)	50 (3.7)	40 (3.4)	37 (3.5)	30 (3.2)	28 (3.5)	27 (3.6)	28 (4.2)	308 (3.8)
Centre-Val de Loire	59 (4.0)	44 (3.2)	44 (3.8)	37 (3.5)	36 (3.8)	29 (3.7)	20 (2.7)	23 (3.5)	292 (3.6)
Corse	8 (0.5)	7 (0.5)	4 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	28 (0.3)
Ile-de-France	274 (18.4)	232 (17.0)	180 (15.5)	189 (18.1)	177 (18.9)	111 (14.1)	140 (18.6)	131 (19.9)	1434 (17.5)
Languedoc-Roussillon-Midi-Pyrénées	120 (8.1)	133 (9.8)	99 (8.5)	78 (7.5)	77 (8.2)	69 (8.7)	65 (8.6)	67 (10.2)	708 (8.6)
Nord-Pas-de-Calais-Picardie	159 (10.7)	155 (11.4)	125 (10.8)	107 (10.2)	114 (12.2)	91 (11.5)	86 (11.4)	64 (9.7)	901 (11.0)
Normandie	86 (5.8)	95 (7.0)	105 (9.1)	83 (7.9)	63 (6.7)	67 (8.5)	43 (5.7)	44 (6.7)	586 (7.1)
Pays de la Loire	68 (4.6)	71 (5.2)	60 (5.2)	51 (4.9)	43 (4.6)	45 (5.7)	30 (4.0)	26 (3.9)	394 (4.8)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	114 (7.7)	109 (8.0)	84 (7.2)	81 (7.7)	67 (7.1)	58 (7.4)	74 (9.8)	48 (7.3)	635 (7.7)
DOM	74 (5.0)	66 (4.8)	55 (4.7)	54 (5.2)	47 (5.0)	32 (4.1)	42 (5.6)	33 (5.0)	403 (4.9)
Total	1490 (100.0)	1362 (100.0)	1160 (100.0)	1046 (100.0)	938 (100.0)	789 (100.0)	753 (100.0)	659 (100.0)	8197 (100.0)

Note :

RG (y c SLM)

Estimation médiane pour la date de début de grossesse et couverture théorique de 30 jours

Les chiffres sont des effectifs (et %), sauf pour l'âge moyen (std).

\* hors retard mental

\*\* hors DOM et SLM

**Tableau 4: Caractéristiques des femmes ayant débuté une grossesse entre 2007 et 2014 quelle que soit l'issue de la grossesse et exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés indiqué dans le trouble bipolaire pendant leur grossesse**

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 / 2014
<b>Age</b>	Moyen	32.3 (6.4)	32.6 (5.9)	32.4 (6.1)	32.5 (6.5)	32.2 (6.6)	32.6 (6.5)	32.2 (6.1)	32.2 (6.3)	32.4 (6.3)
	Moins de 20 ans	19 (2.3)	20 (2.3)	13 (1.6)	23 (2.8)	21 (2.8)	16 (2.3)	14 (2.0)	14 (2.1)	140 (2.3)
	20-29 ans	257 (31.0)	225 (26.0)	231 (29.2)	231 (28.4)	243 (31.9)	205 (29.2)	224 (31.6)	208 (30.6)	1824 (29.7)
	30-39 ans	447 (54.0)	517 (59.8)	455 (57.5)	441 (54.2)	383 (50.3)	371 (52.8)	375 (52.9)	368 (54.2)	3357 (54.6)
	40 ans ou plus	105 (12.7)	103 (11.9)	92 (11.6)	118 (14.5)	115 (15.1)	110 (15.7)	96 (13.5)	89 (13.1)	828 (13.5)
	Total	828 (100.0)	865 (100.0)	791 (100.0)	813 (100.0)	762 (100.0)	702 (100.0)	709 (100.0)	679 (100.0)	6149 (100.0)
	Moins de 25 ans	99 (12.0)	83 (9.6)	98 (12.4)	101 (12.4)	109 (14.3)	84 (12.0)	85 (12.0)	86 (12.7)	745 (12.1)
	25-34 ans	401 (48.4)	425 (49.1)	374 (47.3)	379 (46.6)	349 (45.8)	322 (45.9)	355 (50.1)	343 (50.5)	2948 (47.9)
	35 ans ou plus	328 (39.6)	357 (41.3)	319 (40.3)	333 (41.0)	304 (39.9)	296 (42.2)	269 (37.9)	250 (36.8)	2456 (39.9)
	Total	828 (100.0)	865 (100.0)	791 (100.0)	813 (100.0)	762 (100.0)	702 (100.0)	709 (100.0)	679 (100.0)	6149 (100.0)
<b>ALD</b>	Epilepsie	2 (0.2)	4 (0.5)	5 (0.6)	2 (0.2)	9 (1.2)	3 (0.4)	9 (1.3)	9 (1.3)	43 (0.7)
	Affections psychiatriques*	421 (50.8)	428 (49.5)	436 (55.1)	409 (50.3)	424 (55.6)	376 (53.6)	412 (58.1)	374 (55.1)	3280 (53.3)
	Retard mental	1 (0.1)	5 (0.6)	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	15 (0.2)
	Autre ALD	103 (12.4)	114 (13.2)	105 (13.3)	124 (15.3)	136 (17.8)	107 (15.2)	116 (16.4)	118 (17.4)	923 (15.0)
	Total	828 (100.0)	865 (100.0)	791 (100.0)	813 (100.0)	762 (100.0)	702 (100.0)	709 (100.0)	679 (100.0)	6149 (100.0)
<b>CMU complémentaire</b>	non	585 (70.7)	632 (73.1)	574 (72.6)	611 (75.2)	549 (72.0)	500 (71.2)	490 (69.1)	472 (69.5)	4413 (71.8)
	oui	243 (29.3)	233 (26.9)	217 (27.4)	202 (24.8)	213 (28.0)	202 (28.8)	219 (30.9)	207 (30.5)	1736 (28.2)
	Total	828 (100.0)	865 (100.0)	791 (100.0)	813 (100.0)	762 (100.0)	702 (100.0)	709 (100.0)	679 (100.0)	6149 (100.0)
<b>Indice de défavorisation (quintile)</b>	1 moins défavorisé	120 (16.2)	122 (15.7)	120 (16.6)	129 (17.2)	106 (15.3)	94 (14.6)	89 (13.8)	97 (15.8)	877 (15.7)
	2	155 (20.9)	172 (22.2)	149 (20.6)	151 (20.2)	154 (22.2)	130 (20.2)	148 (22.9)	125 (20.4)	1184 (21.2)
	3	175 (23.6)	179 (23.1)	167 (23.1)	170 (22.7)	138 (19.9)	142 (22.1)	132 (20.5)	127 (20.8)	1230 (22.0)
	4	184 (24.8)	170 (21.9)	155 (21.5)	165 (22.1)	175 (25.2)	146 (22.7)	147 (22.8)	135 (22.1)	1277 (22.9)
	5 plus défavorisé	107 (14.4)	133 (17.1)	131 (18.1)	133 (17.8)	122 (17.6)	130 (20.2)	129 (20.0)	128 (20.9)	1013 (18.2)
	Total**	741 (100.0)	776 (100.0)	722 (100.0)	748 (100.0)	695 (100.0)	642 (100.0)	645 (100.0)	612 (100.0)	5581 (100.0)
	<b>Spécialité du prescripteur</b>	Hospitalier	272 (32.9)	251 (29.0)	246 (31.1)	264 (32.5)	266 (34.9)	230 (32.8)	249 (35.1)	233 (34.3)
Généraliste libéral		316 (38.2)	359 (41.5)	320 (40.5)	304 (37.4)	291 (38.2)	261 (37.2)	257 (36.2)	234 (34.5)	2342 (38.1)
Psychiatre libéral		222 (26.8)	239 (27.6)	209 (26.4)	236 (29.0)	198 (26.0)	198 (28.2)	198 (27.9)	201 (29.6)	1701 (27.7)
Neuropsychiatre libéral		11 (1.3)	10 (1.2)	4 (0.5)	3 (0.4)	2 (0.3)	4 (0.6)	2 (0.3)	4 (0.6)	40 (0.7)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 / 2014
Neurologue libéral	1 (0.1)	3 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.1)		2 (0.3)	1 (0.1)		11 (0.2)
Autre spé. libérale	6 (0.7)	3 (0.3)	9 (1.1)	5 (0.6)	5 (0.7)	7 (1.0)	2 (0.3)	7 (1.0)	44 (0.7)
<b>Total</b>	<b>828 (100.0)</b>	<b>865 (100.0)</b>	<b>791 (100.0)</b>	<b>813 (100.0)</b>	<b>762 (100.0)</b>	<b>702 (100.0)</b>	<b>709 (100.0)</b>	<b>679 (100.0)</b>	<b>6149 (100.0)</b>
<b>Région</b>									
Alsace-Champagne-Ardenne-Lorraine	45 (5.4)	43 (5.0)	33 (4.2)	49 (6.0)	35 (4.6)	39 (5.6)	41 (5.8)	45 (6.6)	330 (5.4)
Aquitaine-Limousin-Poitou-Charentes	93 (11.2)	112 (13.0)	91 (11.5)	93 (11.4)	86 (11.3)	75 (10.7)	92 (13.0)	66 (9.7)	708 (11.5)
Auvergne-Rhône-Alpes	93 (11.2)	96 (11.1)	96 (12.2)	115 (14.1)	111 (14.6)	88 (12.5)	75 (10.6)	79 (11.6)	753 (12.3)
Bourgogne-Franche-Comté	48 (5.8)	41 (4.7)	43 (5.5)	35 (4.3)	42 (5.5)	36 (5.1)	46 (6.5)	36 (5.3)	327 (5.3)
Bretagne	46 (5.6)	41 (4.7)	41 (5.2)	42 (5.2)	44 (5.8)	28 (4.0)	33 (4.7)	35 (5.2)	310 (5.0)
Centre-Val de Loire	32 (3.9)	38 (4.4)	30 (3.8)	35 (4.3)	31 (4.1)	34 (4.8)	24 (3.4)	22 (3.2)	246 (4.0)
Corse	9 (1.1)	6 (0.7)	9 (1.1)	4 (0.5)	4 (0.5)	5 (0.7)	7 (1.0)	7 (1.0)	51 (0.8)
Ile-de-France	134 (16.2)	146 (16.9)	141 (17.9)	129 (15.9)	119 (15.6)	102 (14.5)	110 (15.5)	109 (16.1)	990 (16.1)
Languedoc-Roussillon-Midi-Pyrénées	73 (8.8)	96 (11.1)	87 (11.0)	85 (10.5)	88 (11.5)	90 (12.8)	78 (11.0)	73 (10.8)	670 (10.9)
Nord-Pas-de-Calais-Picardie	53 (6.4)	38 (4.4)	46 (5.8)	50 (6.2)	38 (5.0)	44 (6.3)	32 (4.5)	27 (4.0)	328 (5.3)
Normandie	53 (6.4)	55 (6.4)	43 (5.5)	46 (5.7)	40 (5.2)	44 (6.3)	52 (7.3)	43 (6.3)	376 (6.1)
Pays de la Loire	47 (5.7)	38 (4.4)	35 (4.4)	42 (5.2)	35 (4.6)	34 (4.8)	28 (3.9)	36 (5.3)	295 (4.8)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	85 (10.3)	91 (10.5)	77 (9.8)	72 (8.9)	67 (8.8)	63 (9.0)	68 (9.6)	77 (11.3)	600 (9.8)
DOM	16 (1.9)	23 (2.7)	16 (2.0)	16 (2.0)	22 (2.9)	20 (2.8)	23 (3.2)	24 (3.5)	160 (2.6)
<b>Total</b>	<b>827 (100.0)</b>	<b>864 (100.0)</b>	<b>788 (100.0)</b>	<b>813 (100.0)</b>	<b>762 (100.0)</b>	<b>702 (100.0)</b>	<b>709 (100.0)</b>	<b>679 (100.0)</b>	<b>6144 (100.0)</b>

Note :

RG (y c SLM)

Estimation médiane pour la date de début de grossesse et couverture théorique de 30 jours

Les chiffres sont des effectifs (et %), sauf pour l'âge moyen (std).

\* hors retard mental

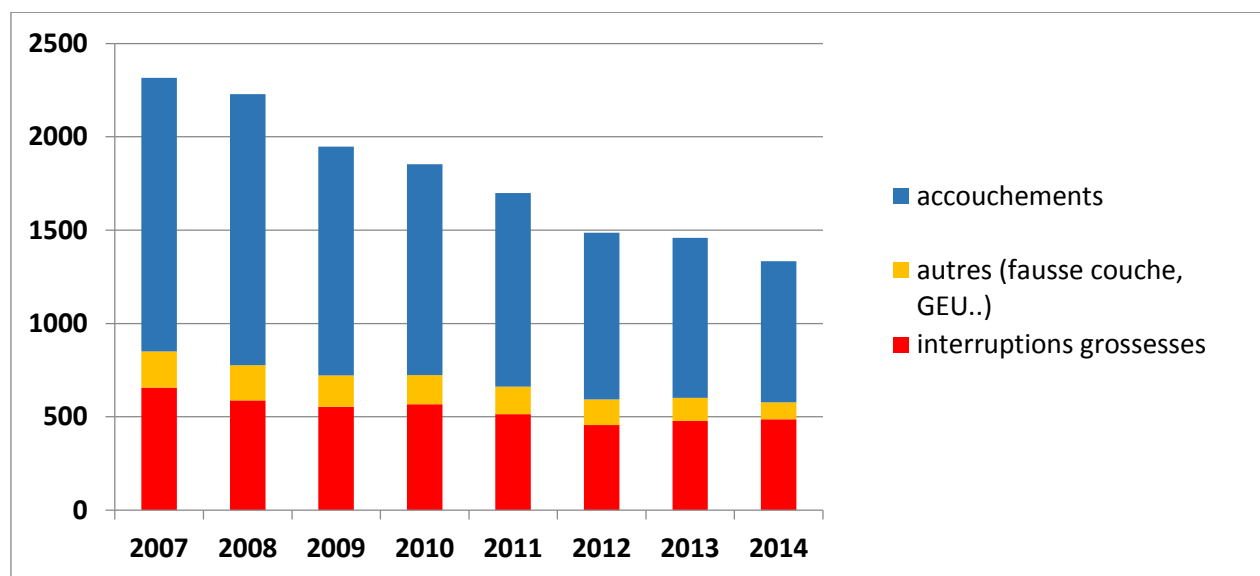
\*\* hors DOM et SLM

### 5.3. Description des différentes issues de grossesses des femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse

Au total, sur la période d'étude, parmi les 14 322 grossesses exposées à l'acide valproïque, 62% ont donné lieu à un accouchement (8 701 naissances d'un (ou plusieurs) enfant(s) né(s) vivant(s) et 115 mort-nés) (Tableau 5). Une interruption médicale ou volontaire de grossesses a été retrouvée pour 30% des grossesses (4 300 grossesses). Les autres issues de grossesses (dont les fausses couches spontanées, les grossesses extra-utérines...) ont été retrouvées pour 8% des grossesses (1 206 grossesses).

La proportion des différentes issues de grossesses a évolué sur la période d'étude (Figure 3). La proportion des accouchements a diminué de 63% en 2007 à 57% en 2014. A l'inverse, la proportion des interruptions de grossesses a augmenté de 28% en 2007 à 37% en 2014.

Figure 3: Evolution de la proportion des différentes issues de grossesses exposées à l'acide valproïque



La proportion des différentes issues de grossesses divergeait en fonction du contexte pathologique. Ainsi une grossesse était plus souvent menée à terme chez les femmes exposées aux spécialités d'acide valproïque indiquées dans l'épilepsie avec au total un accouchement pour 70% des grossesses contre 50% des grossesses pour les femmes exposées aux spécialités d'acide valproïque indiquées dans le trouble bipolaire. Inversement, une interruption médicale ou volontaire de grossesse était moins souvent réalisée dans un contexte d'épilepsie avec une interruption de grossesse pour 22% des grossesses contre 41% des grossesses dans un contexte de trouble bipolaire (Tableau 5).

Tableau 5: Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés (et %) selon l'issue et l'année de début de la grossesse

(cf. tableau 1 en annexe 10 pour les fréquences d'exposition de tous les médicaments de l'épilepsie et du trouble bipolaire et pour l'année 2014 tous régimes)

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
<b>Acide valproïque : spécialités indiquées dans l'épilepsie (DEPAKINE® et MICROPARKINE® et génériques)</b>	Naissances vivantes	1057 (70.7)	987 (72.3)	817 (70.4)	719 (68.7)	656 (69.9)	535 (67.8)	496 (65.9)	424 (64.3)	5691 (69.4)	-59.9
	Mort-nés	15 (1.0)	11 (0.8)	7 (0.6)	15 (1.4)	9 (1.0)	4 (0.5)	13 (1.7)	7 (1.1)	81 (1.0)	-53.3
	Total accouchement	1072 (71.8)	998 (73.1)	824 (71.0)	734 (70.2)	665 (70.9)	539 (68.3)	509 (67.6)	431 (65.4)	5772 (70.4)	-59.8
	IMG >= 22 SA	8 (0.5)	13 (1.0)	7 (0.6)	4 (0.4)	8 (0.9)	5 (0.6)	5 (0.7)	11 (1.7)	61 (0.7)	+37.5
	IVG/IMG	289 (19.3)	241 (17.7)	233 (20.1)	217 (20.7)	191 (20.4)	180 (22.8)	174 (23.1)	179 (27.2)	1704 (20.8)	-38.1
	Total inter. gross.	297 (19.9)	254 (18.6)	240 (20.7)	221 (21.1)	199 (21.2)	185 (23.4)	179 (23.8)	190 (28.8)	1765 (21.5)	-36.0
	GEU	11 (0.7)	21 (1.5)	14 (1.2)	13 (1.2)	8 (0.9)	12 (1.5)	7 (0.9)	5 (0.8)	91 (1.1)	-54.5
	FCS	78 (5.2)	69 (5.1)	58 (5.0)	60 (5.7)	49 (5.2)	43 (5.4)	50 (6.6)	24 (3.6)	431 (5.3)	-69.2
	Autres	36 (2.4)	23 (1.7)	24 (2.1)	18 (1.7)	17 (1.8)	10 (1.3)	8 (1.1)	9 (1.4)	145 (1.8)	-75.0
	Total GEU + FCS + autres	125 (8.4)	113 (8.3)	96 (8.3)	91 (8.7)	74 (7.9)	65 (8.2)	65 (8.6)	38 (5.8)	667 (8.1)	-69.6
<b>Total</b>	<b>1494 (100.0)</b>	<b>1365 (100.0)</b>	<b>1160 (100.0)</b>	<b>1046 (100.0)</b>	<b>938 (100.0)</b>	<b>789 (100.0)</b>	<b>753 (100.0)</b>	<b>659 (100.0)</b>	<b>8204 (100.0)</b>	<b>-55.9</b>	
<b>Acide valproïque : spécialités indiquées dans le trouble bipolaire (DEPAKOTE® et DEPAMIDE®)</b>	Naissances vivantes	397 (47.9)	447 (51.7)	400 (50.6)	393 (48.3)	366 (48.0)	351 (50.0)	348 (49.1)	325 (47.9)	3027 (49.2)	-18.1
	Mort-nés	2 (0.2)	8 (0.9)	6 (0.8)	5 (0.6)	6 (0.8)	5 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.1)	35 (0.6)	-50.0
	Total accouchement	399 (48.2)	455 (52.6)	406 (51.3)	398 (49.0)	372 (48.8)	356 (50.7)	350 (49.4)	326 (48.0)	3062 (49.8)	-18.3
	IMG >= 22 SA	3 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.4)	3 (0.4)	3 (0.4)	3 (0.4)	3 (0.4)	21 (0.3)	+0.0
	IVG/IMG	357 (43.1)	334 (38.6)	311 (39.3)	346 (42.6)	313 (41.1)	270 (38.5)	297 (41.9)	298 (43.9)	2526 (41.1)	-16.5
	Total inter. gross.	360 (43.5)	335 (38.7)	313 (39.6)	349 (42.9)	316 (41.5)	273 (38.9)	300 (42.3)	301 (44.3)	2547 (41.4)	-16.4
	GEU	6 (0.7)	15 (1.7)	12 (1.5)	13 (1.6)	8 (1.0)	12 (1.7)	14 (2.0)	9 (1.3)	89 (1.4)	+50.0
	FCS	49 (5.9)	48 (5.5)	50 (6.3)	42 (5.2)	51 (6.7)	52 (7.4)	36 (5.1)	30 (4.4)	358 (5.8)	-38.8
	Autres	14 (1.7)	12 (1.4)	10 (1.3)	11 (1.4)	15 (2.0)	9 (1.3)	9 (1.3)	13 (1.9)	93 (1.5)	-7.1
	Total GEU + FCS + autres	69 (8.3)	75 (8.7)	72 (9.1)	66 (8.1)	74 (9.7)	73 (10.4)	59 (8.3)	52 (7.7)	540 (8.8)	-24.6
<b>Total</b>	<b>828 (100.0)</b>	<b>865 (100.0)</b>	<b>791 (100.0)</b>	<b>813 (100.0)</b>	<b>762 (100.0)</b>	<b>702 (100.0)</b>	<b>709 (100.0)</b>	<b>679 (100.0)</b>	<b>6149 (100.0)</b>	<b>-18.0</b>	
<b>Total acide valproïque*</b>	Naissances vivantes	1449 (62.6)	1434 (64.3)	1214 (62.3)	1109 (59.8)	1022 (60.2)	883 (59.4)	841 (57.7)	749 (56.2)	8701 (60.8)	-48.3
	Mort-nés	17 (0.7)	19 (0.9)	13 (0.7)	20 (1.1)	15 (0.9)	9 (0.6)	15 (1.0)	7 (0.5)	115 (0.8)	-58.8
	Total accouchement	1466 (63.3)	1453 (65.2)	1227 (63.0)	1129 (60.9)	1037 (61.0)	892 (60.0)	856 (58.7)	756 (56.7)	8816 (61.6)	-48.4
	IMG >= 22 SA	11 (0.5)	14 (0.6)	9 (0.5)	7 (0.4)	11 (0.6)	8 (0.5)	8 (0.5)	14 (1.1)	82 (0.6)	+27.3
	IVG/IMG	646 (27.9)	574 (25.8)	544 (27.9)	560 (30.2)	503 (29.6)	448 (30.1)	470 (32.2)	473 (35.5)	4218 (29.5)	-26.8
	Total inter. gross.	657 (28.4)	588 (26.4)	553 (28.4)	567 (30.6)	514 (30.3)	456 (30.7)	478 (32.8)	487 (36.5)	4300 (30.0)	-25.9



	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
GEU	17 (0.7)	36 (1.6)	26 (1.3)	26 (1.4)	16 (0.9)	24 (1.6)	21 (1.4)	14 (1.1)	180 (1.3)	-17.6
FCS	126 (5.4)	117 (5.2)	108 (5.5)	102 (5.5)	100 (5.9)	95 (6.4)	86 (5.9)	54 (4.1)	788 (5.5)	-57.1
Autres	50 (2.2)	35 (1.6)	34 (1.7)	29 (1.6)	32 (1.9)	19 (1.3)	17 (1.2)	22 (1.7)	238 (1.7)	-56.0
Total GEU + FCS + autres	193 (8.3)	188 (8.4)	168 (8.6)	157 (8.5)	148 (8.7)	138 (9.3)	124 (8.5)	90 (6.8)	1206 (8.4)	-53.4
Total	2316 (100.0)	2229 (100.0)	1948 (100.0)	1853 (100.0)	1699 (100.0)	1486 (100.0)	1458 (100.0)	1333 (100.0)	14322 (100.0)	-42.4

*Note :*

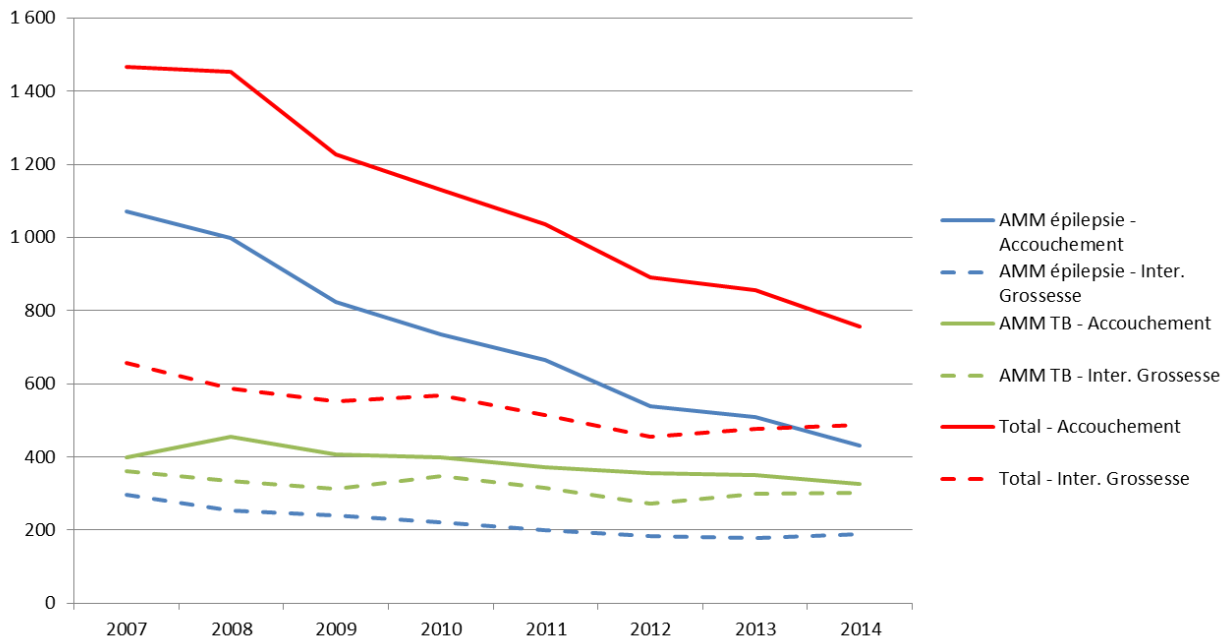
*RG (y c SLM)*

*Estimation médiane pour la date de début de grossesse et couverture théorique de 30 jours*

Il est à noter une diminution importante depuis 2007 du nombre de grossesses menées à terme avec une baisse de 48 % des accouchements (passant de 1 466 en 2007 à 756 en 2014) et une baisse plus modérée de 26 % des interruptions de grossesses (passant de 657 en 2007 à 487 en 2014).

L'évolution des issues de grossesses au cours du temps était différente en fonction du contexte pathologique. Chez les femmes traitées par une spécialité indiquée dans l'épilepsie, la diminution du nombre de grossesses menées à terme était de 60 % entre 2007 et 2014. Cette tendance n'était pas retrouvée chez les femmes traitées par une spécialité indiquée dans le trouble bipolaire, pour lesquelles la proportion des accouchements et des interruptions de grossesses était relativement stable depuis 2007 (Figure 4).

Figure 4: Evolution du nombre de femmes exposées selon l'AMM de la spécialité d'acide valproïque délivrée et l'issue de la grossesse



Les issues de grossesses des femmes exposées à d'autres traitements de l'épilepsie et du trouble bipolaire sont décrites en annexe 10.

## **5.4. Caractéristiques de l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse**

### **5.4.1. Selon le trimestre de grossesse**

Pour l'ensemble des grossesses exposées (quelle que soit l'issue, n=14 322)

Au total sur la période d'étude, 93% des grossesses exposées à l'acide valproïque l'ont été au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse et 91% au cours des deux premiers mois, la période la plus à risque tératogène de l'exposition (Tableau 6).

Depuis 2007, il n'est pas noté de modification de la part des femmes exposées au cours du premier trimestre de grossesse parmi les femmes exposées au moins une fois au cours de leur grossesse.

Les interruptions de grossesses étant fréquentes au cours du premier trimestre de grossesse, l'exposition au cours des deux derniers trimestres de grossesse doit être analysée en prenant comme dénominateur les grossesses qui se sont terminées par une (ou plusieurs) naissance(s) vivante(s) (cf. point suivant sur les naissances vivantes).

La typologie de l'exposition à la lamotrigine selon le trimestre de grossesse était identique à l'acide valproïque avec, sur la période d'étude, 92% des grossesses exposées à la lamotrigine au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse et 90% au cours des deux premiers mois. L'exposition selon le trimestre de grossesse et l'année de début de grossesse des autres traitements de l'épilepsie et du trouble bipolaire est décrite en annexe 11 (Tableau 1).

Tableau 6: Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés quelle que soit l'issue (et %) selon le trimestre et l'année de début de grossesse

(cf. tableau 1 en annexe 11 pour les autres médicaments de l'épilepsie et du trouble bipolaire et tableau 1 en annexe 12 pour l'analyse de sensibilité sur la définition de l'exposition au cours du premier trimestre)

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
<b>Acide valproïque : spécialités indiquées dans l'épilepsie (DEPAKINE®, MICROPAKINE® et génériques)</b>	trimestre 1	1311 (87.8)	1226 (89.8)	1043 (89.9)	957 (91.5)	845 (90.1)	700 (88.7)	684 (90.8)	577 (87.6)	7343 (89.5)	-56.0
	dont 2 1ers mois	1268 (84.9)	1192 (87.3)	1016 (87.6)	930 (88.9)	821 (87.5)	677 (85.8)	657 (87.3)	557 (84.5)	7118 (86.8)	-56.1
	trimestre 2	811 (54.3)	755 (55.3)	590 (50.9)	520 (49.7)	430 (45.8)	342 (43.3)	312 (41.4)	253 (38.4)	4013 (48.9)	-68.8
	trimestre 3	814 (54.5)	709 (51.9)	565 (48.7)	472 (45.1)	398 (42.4)	320 (40.6)	266 (35.3)	232 (35.2)	3776 (46.0)	-71.5
	total	1494 (100.0)	1365 (100.0)	1160 (100.0)	1046 (100.0)	938 (100.0)	789 (100.0)	753 (100.0)	659 (100.0)	8204 (100.0)	-55.9
<b>Acide valproïque : spécialités indiquées dans le trouble bipolaire (DEPAKOTE® et DEPAMIDE®)</b>	trimestre 1	791 (95.5)	840 (97.1)	774 (97.9)	794 (97.7)	733 (96.2)	680 (96.9)	688 (97.0)	658 (96.9)	5958 (96.9)	-16.8
	dont 2 1ers mois	782 (94.4)	830 (96.0)	766 (96.8)	787 (96.8)	729 (95.7)	676 (96.3)	685 (96.6)	652 (96.0)	5907 (96.1)	-16.6
	trimestre 2	69 (8.3)	78 (9.0)	71 (9.0)	61 (7.5)	63 (8.3)	51 (7.3)	55 (7.8)	54 (8.0)	502 (8.2)	-21.7
	trimestre 3	85 (10.3)	60 (6.9)	52 (6.6)	47 (5.8)	53 (7.0)	32 (4.6)	46 (6.5)	42 (6.2)	417 (6.8)	-50.6
	total	828 (100.0)	865 (100.0)	791 (100.0)	813 (100.0)	762 (100.0)	702 (100.0)	709 (100.0)	679 (100.0)	6149 (100.0)	-18.0
<b>Total acide valproïque</b>	trimestre 1	2096 (90.5)	2065 (92.6)	1815 (93.2)	1746 (94.2)	1577 (92.8)	1376 (92.6)	1369 (93.9)	1230 (92.3)	13274 (92.7)	-41.3
	dont 2 1ers mois	2044 (88.3)	2021 (90.7)	1780 (91.4)	1712 (92.4)	1549 (91.2)	1349 (90.8)	1339 (91.8)	1204 (90.3)	12998 (90.8)	-41.1
	trimestre 2	880 (38.0)	833 (37.4)	660 (33.9)	581 (31.4)	493 (29.0)	393 (26.4)	365 (25.0)	307 (23.0)	4512 (31.5)	-65.1
	trimestre 3	899 (38.8)	769 (34.5)	617 (31.7)	518 (28.0)	451 (26.5)	352 (23.7)	311 (21.3)	274 (20.6)	4191 (29.3)	-69.5
	total	2316 (100.0)	2229 (100.0)	1948 (100.0)	1853 (100.0)	1699 (100.0)	1486 (100.0)	1458 (100.0)	1333 (100.0)	14322 (100.0)	-42.4

Note :

RG (y c SLM)

Estimation médiane pour la date de début de grossesse et couverture théorique de 30 jours

Pour les grossesses qui se sont terminées par une (ou plusieurs) naissance(s) vivante(s) (n=8 701)

Au total sur la période d'étude, 88% des grossesses exposées à l'acide valproïque qui se sont terminées par une (ou plusieurs) naissance(s) vivante(s) ont été exposées à l'acide valproïque au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse et 85% au cours des deux premiers mois (Tableau 7). L'exposition à l'acide valproïque au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse concernait respectivement 50% et 48% des femmes exposées au cours de leur grossesse. La part des femmes exposées au cours du premier trimestre de grossesse parmi les femmes exposées au moins une fois au cours de leur grossesse était relativement stable depuis 2007. La part des femmes exposées au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesses parmi les femmes exposées au moins une fois au cours de leur grossesse diminuait en revanche au cours de la période d'étude passant de 59% en 2007 à 38% en 2014 pour le deuxième trimestre et de 61% en 2007 à 36% en 2014 pour le dernier trimestre de grossesse.

Tableau 7: Nombre de grossesses se terminant par une naissance vivante et exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés (et %) selon le trimestre et l'année de début de grossesse

(cf. tableau 2 en annexe 11 pour les autres médicaments de l'épilepsie et du trouble bipolaire et tableau 2 en annexe 12 pour l'analyse de sensibilité sur la définition de l'exposition au cours du premier trimestre)

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
<b>Acide valproïque : spécialités indiquées dans l'épilepsie (DEPAKINE®, MICROPAKINE® et génériques)</b>	trimestre 1	876 (82.9)	850 (86.1)	701 (85.8)	634 (88.2)	563 (85.8)	448 (83.7)	430 (86.7)	342 (80.7)	4844 (85.1)	-61.0
	dont 2 1ers mois	833 (78.8)	817 (82.8)	674 (82.5)	607 (84.4)	539 (82.2)	425 (79.4)	407 (82.1)	326 (76.9)	4628 (81.3)	-60.9
	trimestre 2	790 (74.7)	731 (74.1)	573 (70.1)	499 (69.4)	408 (62.2)	334 (62.4)	295 (59.5)	239 (56.4)	3869 (68.0)	-69.7
	trimestre 3	803 (76.0)	701 (71.0)	560 (68.5)	469 (65.2)	392 (59.8)	318 (59.4)	259 (52.2)	228 (53.8)	3730 (65.5)	-71.6
	total	1057 (100.0)	987 (100.0)	817 (100.0)	719 (100.0)	656 (100.0)	535 (100.0)	496 (100.0)	424 (100.0)	5691 (100.0)	-59.9
<b>Acide valproïque : spécialités indiquées dans le trouble bipolaire (DEPAKOTE® et DEPAMIDE®)</b>	trimestre 1	360 (90.7)	424 (94.9)	384 (96.0)	376 (95.7)	338 (92.3)	331 (94.3)	327 (94.0)	305 (93.8)	2845 (94.0)	-15.3
	dont 2 1ers mois	352 (88.7)	414 (92.6)	378 (94.5)	370 (94.1)	336 (91.8)	330 (94.0)	325 (93.4)	303 (93.2)	2808 (92.8)	-13.9
	trimestre 2	66 (16.6)	75 (16.8)	68 (17.0)	56 (14.2)	57 (15.6)	41 (11.7)	53 (15.2)	47 (14.5)	463 (15.3)	-28.8
	trimestre 3	85 (21.4)	60 (13.4)	52 (13.0)	46 (11.7)	52 (14.2)	31 (8.8)	46 (13.2)	41 (12.6)	413 (13.6)	-51.8
	total	397 (100.0)	447 (100.0)	400 (100.0)	393 (100.0)	366 (100.0)	351 (100.0)	348 (100.0)	325 (100.0)	3027 (100.0)	-18.1
<b>Total acide valproïque</b>	trimestre 1	1231 (85.0)	1274 (88.8)	1083 (89.2)	1008 (90.9)	901 (88.2)	777 (88.0)	755 (89.8)	647 (86.4)	7676 (88.2)	-47.4
	dont 2 1ers mois	1180 (81.4)	1231 (85.8)	1050 (86.5)	975 (87.9)	875 (85.6)	753 (85.3)	730 (86.8)	629 (84.0)	7423 (85.3)	-46.7
	trimestre 2	856 (59.1)	806 (56.2)	640 (52.7)	555 (50.0)	465 (45.5)	375 (42.5)	346 (41.1)	286 (38.2)	4329 (49.8)	-66.6
	trimestre 3	888 (61.3)	761 (53.1)	612 (50.4)	514 (46.3)	444 (43.4)	349 (39.5)	304 (36.1)	269 (35.9)	4141 (47.6)	-69.7
	total	1449 (100.0)	1434 (100.0)	1214 (100.0)	1109 (100.0)	1022 (100.0)	883 (100.0)	841 (100.0)	749 (100.0)	8701 (100.0)	-48.3

Note :

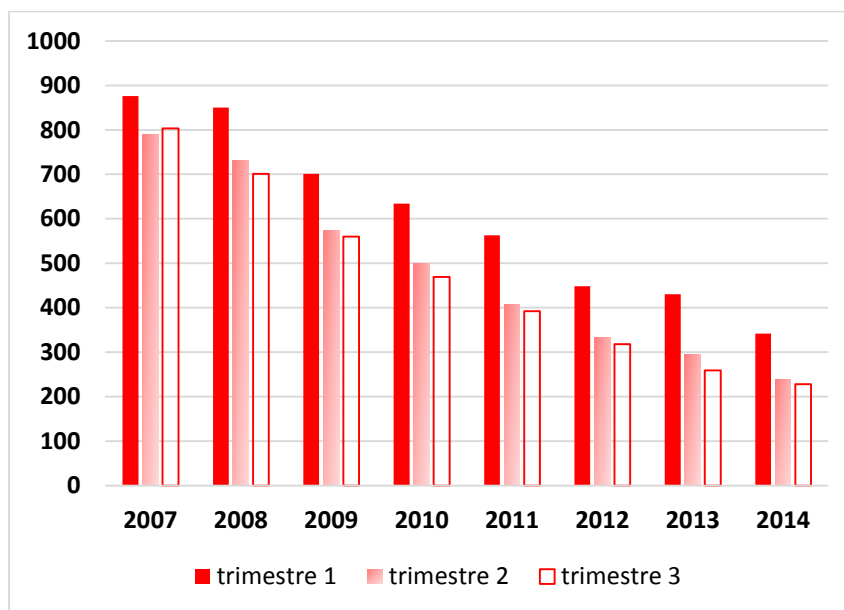
RG (y c SLM)

Estimation médiane pour la date de début de grossesse et couverture théorique de 30 jours

L'exposition à l'acide valproïque selon le trimestre de grossesse était différente en fonction du contexte pathologique de prescription. Dans l'indication trouble bipolaire l'exposition était plus fréquente au cours du premier trimestre (94% d'exposition le 1<sup>er</sup> trimestre dans le trouble bipolaire contre 85% dans l'épilepsie).

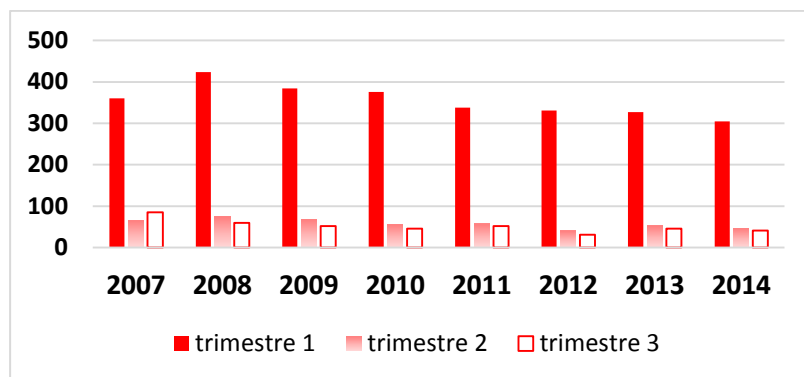
Dans l'indication épilepsie, l'exposition à l'acide valproïque au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse était plus fréquemment maintenue avec une exposition respectivement chez 68% et 66% des grossesses exposées (Figure 5).

Figure 5: Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés indiqués dans l'épilepsie selon le trimestre de grossesse et l'année de début de grossesse (grossesses se terminant par une naissance vivante)



Dans l'indication trouble bipolaire l'exposition à l'acide valproïque au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse était plus rare avec une exposition respectivement chez 15% et 14% des grossesses exposées (Figure 6).

Figure 6: Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés indiqués dans le trouble bipolaire selon le trimestre de grossesse et l'année de début de grossesse (grossesses se terminant par une naissance vivante)



L'exposition selon le trimestre de grossesse et l'année de début de grossesse des autres traitements de l'épilepsie et du trouble bipolaire chez les naissances vivantes est décrite en annexe 11 (Tableau 2).

#### 5.4.2. Selon les modalités de prescription

Sur la période d'étude, la durée moyenne d'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse était de 92 jours (Tableau 4). La durée d'exposition était plus longue dans l'indication épilepsie avec une durée moyenne d'exposition de 117 jours contre 44 jours dans l'indication trouble bipolaire. La durée d'exposition quel que soit le contexte pathologique de prescription diminuait entre 2007 et 2014 passant de 108 jours à 73 jours (-32%). Cette diminution était plus marquée dans l'indication épilepsie (-26%) que dans l'indication trouble bipolaire (-7%).

La dose moyenne journalière prescrite était de 1 112 mg et respectait la posologie autorisée. Elle restait relativement stable tout au long de la grossesse. En revanche, la dose délivrée était légèrement plus élevée dans l'indication épilepsie avec une dose moyenne journalière de 1 140 mg contre 968 mg dans l'indication trouble bipolaire (Tableau 4).

Dans l'indication trouble bipolaire, les catégories de doses extrêmes étaient plus fréquemment délivrées que dans l'indication épilepsie (Tableau 5). En effet, en 2014, dans l'indication trouble bipolaire 46% des femmes avaient reçu une dose moyenne journalière inférieure à 700 mg (36% dans l'indication épilepsie), 28% une dose moyenne journalière comprise entre 700 et 1500 mg (50% dans l'indication épilepsie) et 26% une dose moyenne journalière supérieure à 1500 mg (14% dans l'indication épilepsie).

La dose moyenne journalière a diminué légèrement entre 2007 et 2014 passant de 1 168 mg à 1 005 mg / jour (-14%). Cette diminution de dose était identique quelle que soit l'indication.



Tableau 8: Durée d'exposition (en jours) et dose moyenne journalière (en mg) par femme exposée à l'acide valproïque ou ses dérivés pendant le trimestre de grossesse selon l'année de début de grossesse

			2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Moyenne 2007/2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
<b>Acide valproïque : spécialités indiquées dans l'épilepsie (DEPAKINE®, MICROPAKINE® et génériques)</b>	Dose moyenne journalière (mg)	trimestre 1	1178	1168	1151	1167	1136	1139	1113	1052	1149	-10.7
		trimestre 2	1168	1147	1119	1133	1103	1105	1106	1011	1127	-13.5
		trimestre 3	1194	1168	1159	1144	1112	1084	1112	1014	1144	-15.0
		total	1180	1161	1143	1149	1119	1112	1111	1029	1140	-12.8
	Durée d'exposition (jours)	trimestre 1	56.4	54.4	54.7	53.1	48.6	48.6	46.8	50.2	52.5	-10.9
		trimestre 2	58.7	57.5	57.6	55.0	54.2	53.2	52.3	53.5	56.1	-8.7
		trimestre 3	53.6	54.3	53.7	53.7	50.1	51.2	50.6	48.1	52.6	-10.3
		total	131.3	128.0	124.1	120.0	105.4	104.4	98.1	96.6	117.3	-26.4
<b>Acide valproïque : spécialités indiquées dans le trouble bipolaire (DEPAKOTE® et DEPAMIDE®)</b>	Dose moyenne journalière (mg)	trimestre 1	1043	922	988	983	1005	893	961	935	967	-10.3
		trimestre 2	1206	897	902	933	1090	907	974	954	987	-20.9
		trimestre 3	1100	761	943	947	1066	917	939	879	948	-20.1
		total	1077	899	969	972	1025	896	961	933	968	-13.4
	Durée d'exposition (jours)	trimestre 1	35.4	34.4	35.9	35.0	34.4	33.4	33.9	35.2	34.7	-0.6
		trimestre 2	45.1	42.0	46.3	45.1	41.4	35.9	44.5	41.3	43.0	-8.5
		trimestre 3	30.1	40.9	41.9	40.5	34.9	33.5	35.7	31.5	35.9	+4.5
		total	46.0	45.2	47.8	44.7	43.2	38.6	43.3	42.9	44.1	-6.7
<b>Total acide valproïque</b>	Dose moyenne journalière (mg)	trimestre 1	1152	1109	1109	1115	1097	1057	1062	1007	1099	-12.6
		trimestre 2	1171	1130	1100	1116	1101	1090	1096	1003	1115	-14.3
		trimestre 3	1188	1143	1144	1130	1109	1074	1099	1000	1131	-15.8
		total	1168	1125	1116	1119	1101	1070	1080	1005	1112	-14.0
	Durée d'exposition (jours)	trimestre 1	50.4	47.7	48.1	46.4	43.3	42.2	41.2	43.1	45.9	-14.4
		trimestre 2	57.6	56.1	56.5	54.0	52.6	51.3	51.0	51.5	54.7	-10.6
		trimestre 3	51.4	53.2	52.7	52.6	48.3	49.6	48.3	45.6	51.0	-11.3
		total	108.3	102.2	99.2	93.6	83.1	78.6	75.5	73.3	92.0	-32.3

Note : RG (y c SLM), grossesses se terminant par une naissance vivante ; Estimation médiane pour la date de début de grossesse et couverture théorique de 30 jours

Tableau 9: Effectif (et %) de femmes exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés selon la dose moyenne journalière, le trimestre de grossesse et l'année de début de grossesse

			2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
<b>Acide valproïque : spécialités indiquées dans l'épilepsie (DEPAKINE®, MICROPAKINE® et génériques)</b>	Trimestre 1	< 700 mg	175 (20.0)	164 (19.3)	158 (22.5)	148 (23.3)	126 (22.4)	133 (29.7)	119 (27.7)	104 (30.4)	-40.6
		[700 mg ; 1500 mg[	483 (55.1)	473 (55.6)	388 (55.3)	329 (51.9)	304 (54.0)	212 (47.3)	219 (50.9)	180 (52.6)	-62.7
		>= 1500 mg	218 (24.9)	213 (25.1)	155 (22.1)	157 (24.8)	133 (23.6)	103 (23.0)	92 (21.4)	58 (17.0)	-73.4
	Trimestre 2	< 700 mg	165 (20.9)	163 (22.3)	139 (24.3)	127 (25.5)	112 (27.5)	98 (29.3)	89 (30.2)	82 (34.3)	-50.3
		[700 mg ; 1500 mg[	429 (54.3)	393 (53.8)	312 (54.5)	253 (50.7)	204 (50.0)	167 (50.0)	147 (49.8)	120 (50.2)	-72.0
		>= 1500 mg	196 (24.8)	175 (23.9)	122 (21.3)	119 (23.8)	92 (22.5)	69 (20.7)	59 (20.0)	37 (15.5)	-81.1
	Trimestre 3	< 700 mg	158 (19.7)	153 (21.8)	124 (22.1)	115 (24.5)	102 (26.0)	93 (29.2)	77 (29.7)	82 (36.0)	-48.1
		[700 mg ; 1500 mg[	452 (56.3)	376 (53.6)	313 (55.9)	241 (51.4)	199 (50.8)	156 (49.1)	128 (49.4)	114 (50.0)	-74.8
		>= 1500 mg	193 (24.0)	172 (24.5)	123 (22.0)	113 (24.1)	91 (23.2)	69 (21.7)	54 (20.8)	32 (14.0)	-83.4
Total	< 700 mg	239 (22.6)	229 (23.2)	200 (24.5)	194 (27.0)	173 (26.4)	170 (31.8)	151 (30.4)	151 (35.6)	-36.8	
	[700 mg ; 1500 mg[	598 (56.6)	559 (56.6)	458 (56.1)	376 (52.3)	363 (55.3)	263 (49.2)	254 (51.2)	213 (50.2)	-64.4	
	>= 1500 mg	220 (20.8)	199 (20.2)	159 (19.5)	149 (20.7)	120 (18.3)	102 (19.1)	91 (18.3)	60 (14.2)	-72.7	
<b>Acide valproïque : spécialités indiquées dans le trouble bipolaire (DEPAKOTE® et DEPAMIDE®)</b>	Trimestre 1	< 700 mg	156 (43.3)	203 (47.9)	168 (43.8)	168 (44.7)	147 (43.5)	170 (51.4)	140 (42.8)	134 (43.9)	-14.1
		[700 mg ; 1500 mg[	92 (25.6)	106 (25.0)	98 (25.5)	93 (24.7)	72 (21.3)	71 (21.5)	91 (27.8)	87 (28.5)	-5.4
		>= 1500 mg	112 (31.1)	115 (27.1)	118 (30.7)	115 (30.6)	119 (35.2)	90 (27.2)	96 (29.4)	84 (27.5)	-25.0
	Trimestre 2	< 700 mg	20 (30.3)	36 (48.0)	37 (54.4)	26 (46.4)	19 (33.3)	20 (48.8)	26 (49.1)	25 (53.2)	25.0
		[700 mg ; 1500 mg[	18 (27.3)	16 (21.3)	14 (20.6)	14 (25.0)	17 (29.8)	9 (22.0)	11 (20.8)	9 (19.1)	-50.0
		>= 1500 mg	28 (42.4)	23 (30.7)	17 (25.0)	16 (28.6)	21 (36.8)	12 (29.3)	16 (30.2)	13 (27.7)	-53.6
	Trimestre 3	< 700 mg	36 (42.4)	37 (61.7)	22 (42.3)	19 (41.3)	22 (42.3)	17 (54.8)	20 (43.5)	22 (53.7)	-38.9
		[700 mg ; 1500 mg[	17 (20.0)	13 (21.7)	15 (28.8)	16 (34.8)	9 (17.3)	9 (29.0)	15 (32.6)	8 (19.5)	-52.9
		>= 1500 mg	32 (37.6)	10 (16.7)	15 (28.8)	11 (23.9)	21 (40.4)	5 (16.1)	11 (23.9)	11 (26.8)	-65.6
Total	< 700 mg	175 (44.1)	219 (49.0)	179 (44.8)	175 (44.5)	162 (44.3)	183 (52.1)	147 (42.2)	149 (45.8)	-14.9	
	[700 mg ; 1500 mg[	107 (27.0)	112 (25.1)	98 (24.5)	100 (25.4)	77 (21.0)	76 (21.7)	96 (27.6)	92 (28.3)	-14.0	
	>= 1500 mg	115 (29.0)	116 (26.0)	123 (30.8)	118 (30.0)	127 (34.7)	92 (26.2)	105 (30.2)	84 (25.8)	-27.0	

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Evol. 2007 / 2014 (%)	
<b>Total acide valproïque</b>	Trimestre 1	< 700 mg	330 (26.8)	367 (28.8)	325 (30.0)	316 (31.3)	273 (30.3)	301 (38.7)	238 (36.8)	-27.9	
		[700 mg ; 1500 mg[	571 (46.4)	579 (45.4)	486 (44.9)	421 (41.8)	376 (41.7)	284 (36.6)	310 (41.1)	267 (41.3)	-53.2
		>= 1500 mg	330 (26.8)	328 (25.7)	272 (25.1)	271 (26.9)	252 (28.0)	192 (24.7)	187 (24.8)	142 (21.9)	-57.0
	Trimestre 2	< 700 mg	185 (21.6)	199 (24.7)	175 (27.3)	153 (27.6)	131 (28.2)	118 (31.5)	113 (32.7)	107 (37.4)	-42.2
		[700 mg ; 1500 mg[	447 (52.2)	409 (50.7)	326 (50.9)	267 (48.1)	221 (47.5)	176 (46.9)	158 (45.7)	129 (45.1)	-71.1
		>= 1500 mg	224 (26.2)	198 (24.6)	139 (21.7)	135 (24.3)	113 (24.3)	81 (21.6)	75 (21.7)	50 (17.5)	-77.7
	Trimestre 3	< 700 mg	194 (21.8)	190 (25.0)	146 (23.9)	134 (26.1)	124 (27.9)	110 (31.5)	96 (31.6)	104 (38.7)	-46.4
		[700 mg ; 1500 mg[	469 (52.8)	389 (51.1)	328 (53.6)	257 (50.0)	208 (46.8)	165 (47.3)	143 (47.0)	122 (45.4)	-74.0
		>= 1500 mg	225 (25.3)	182 (23.9)	138 (22.5)	123 (23.9)	112 (25.2)	74 (21.2)	65 (21.4)	43 (16.0)	-80.9
	Total	< 700 mg	413 (28.5)	448 (31.2)	377 (31.1)	369 (33.3)	335 (32.8)	351 (39.8)	296 (35.2)	300 (40.1)	-27.4
		[700 mg ; 1500 mg[	701 (48.4)	671 (46.8)	555 (45.7)	475 (42.8)	440 (43.1)	339 (38.4)	350 (41.6)	305 (40.7)	-56.5
		>= 1500 mg	335 (23.1)	315 (22.0)	282 (23.2)	265 (23.9)	247 (24.2)	193 (21.9)	195 (23.2)	144 (19.2)	-57.0

Note :

RG (y c SLM), grossesses se terminant par une naissance vivante

Estimation médiane pour la date de début de grossesse et couverture théorique de 30 jours

Dose moyenne journalière = dose délivrée / durée d'exposition

## **5.5. Fréquence d'exposition à l'acide valproïque chez les femmes en âge de procréer (2007 à 2016)**

### **Période 2007-2015 (Données annuelles)**

Au total, entre 2007 et 2015, le nombre annuel de femmes en âge de procréer (15-49 ans) exposées à l'acide valproïque a diminué de 32% passant de 122 382 femmes exposées en 2007 à 83 712 en 2015 (Tableau 6). En 2015, l'acide valproïque a été délivré dans l'indication épilepsie chez 41% des femmes exposées et dans l'indication trouble bipolaire chez 59% des femmes exposées. A noter qu'en 2015, 773 femmes (1%) ont reçu à la fois au moins une délivrance d'une spécialité d'acide valproïque indiquée dans l'épilepsie et au moins une délivrance d'une spécialité indiquée dans le trouble bipolaire.

L'évolution de l'exposition était différente en fonction de l'indication. Dans l'épilepsie, le nombre annuel de femmes en âge de procréer exposées a diminué régulièrement passant de 55 077 femmes exposées en 2007 à 35 056 femmes exposées en 2015 (-36%). Dans l'indication trouble bipolaire, la diminution était moins importante, de l'ordre de 28%, passant de 68 335 femmes exposées en 2007 à 49 429 femmes exposées en 2015. La diminution s'est accentuée en 2015 avec une diminution du nombre annuel de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque de 10% entre 2014 et 2015 (vs. 4% entre 2013 et 2014).

Tableau 10: Nombre de femmes en âge de procréer avec au moins une délivrance de médicaments de l'épilepsie et du trouble bipolaire par classe ATC et année de délivrance

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Evol.2007 /2015 (%)
<b>AC. VALPRO. Épilepsie*</b>	55 077	52 823	48 661	46 547	44 360	42 264	40 094	37 830	35 056	-36,4%
<b>ACIDE VALPROÏQUE TB**</b>	68 335	67 749	63 492	63 518	62 228	60 518	58 011	56 125	49 429	-27,7%
<b>TOTAL ACIDE VALPROÏQUE</b>	122 382	119 599	111 286	109 199	105 666	101 934	97 221	93 138	83 712	-31,6%
<b>CARBAMAZEPINE</b>	34 909	33 313	30 782	29 716	28 354	27 028	25 792	24 386	23 865	-31,6%
<b>CLONAZEPAM</b>	202 116	199 137	186 662	187 799	154 376	40 619	18 906	16 356	14 833	-92,7%
<b>ESLICARBAZEPINE</b>	0	0	0	0	0	612	1 046	1 093	1 242	
<b>ETHOSUXIMIDE</b>	591	504	498	476	476	514	545	526	568	-3,9%
<b>GABAPENTINE</b>	30 496	27 478	26 119	26 707	26 854	28 578	29 448	32 284	34 131	+11,9%
<b>LACOSAMIDE</b>	0	0	565	1 956	2 598	2 931	3 156	3 576	3 986	
<b>LAMOTRIGINE</b>	27 127	29 855	32 705	36 230	39 758	42 556	44 911	48 350	52 422	+93,2%
<b>LEVETIRACETAM</b>	12 183	15 182	17 078	19 012	20 283	21 778	22 751	23 961	25 344	+108,0%
<b>MIDAZOLAM</b>	0	0	0	0	0	0	627	713	1 339	
<b>OXCARBAZEPINE</b>	9 310	8 871	8 222	8 052	7 778	7 389	6 910	6 544	6 366	-31,6%
<b>PERAMPANEL</b>	0	0	0	0	0	0	0	1 050	1 860	
<b>PHENOBARBITAL</b>	13 770	12 437	10 693	9 464	8 447	7 506	6 591	5 741	5 016	-63,6%
<b>PHENYTOINE</b>	2 066	1 833	1 596	1 443	1 327	1 116	888	727	43	-97,9%
<b>PREGABALINE</b>	76 365	91 566	99 369	110 171	112 468	121 978	128 784	137 694	139 346	+82,5%
<b>PRIMIDONE</b>	657	693	665	646	596	573	550	507	524	-20,2%
<b>RETIGABINE</b>	0	0	0	0	0	64	316	121	57	
<b>RUFINAMIDE</b>	0	0	0	161	214	246	273	275	283	
<b>STIRIPENTOL</b>	22	83	97	109	124	131	138	141	155	+604,5%

<b>TIAGABINE</b>	113	91	68	53	50	45	30	33	29	-74,3%
<b>TOPIRAMATE</b>	23 744	25 833	26 783	28 234	27 754	27 214	29 969	30 561	29 986	26,3%
<b>VIGABATRIN</b>	1 105	995	898	856	791	759	711	674	630	-43,0%
<b>ZONISAMIDE</b>	340	1 402	2 060	2 166	2 328	2 452	2 529	2 645	2 844	+736,5%
<b>LITHIUM</b>	13 808	14 249	13 993	14 042	14 319	14 027	13 991	14 518	14 988	8,5%
<b>ARIPIPRAZOLE</b>	18 906	26 745	31 751	38 325	43 658	44 984	45 356	46 273	48 496	+156,5%
<b>OLANZAPINE</b>	43 606	42 696	41 664	41 245	37 358	34 005	31 697	30 169	29 324	-32,8%
<b>QUETIAPINE</b>	0	0	0	0	4 112	21 404	26 606	31 929	37 626	
<b>RISPERIDONE</b>	50 494	51 063	49 191	49 519	50 280	49 490	48 463	46 450	45 082	-10,7%

Note :

Tous régimes (extrapolation pour les années 2007 à 2009)

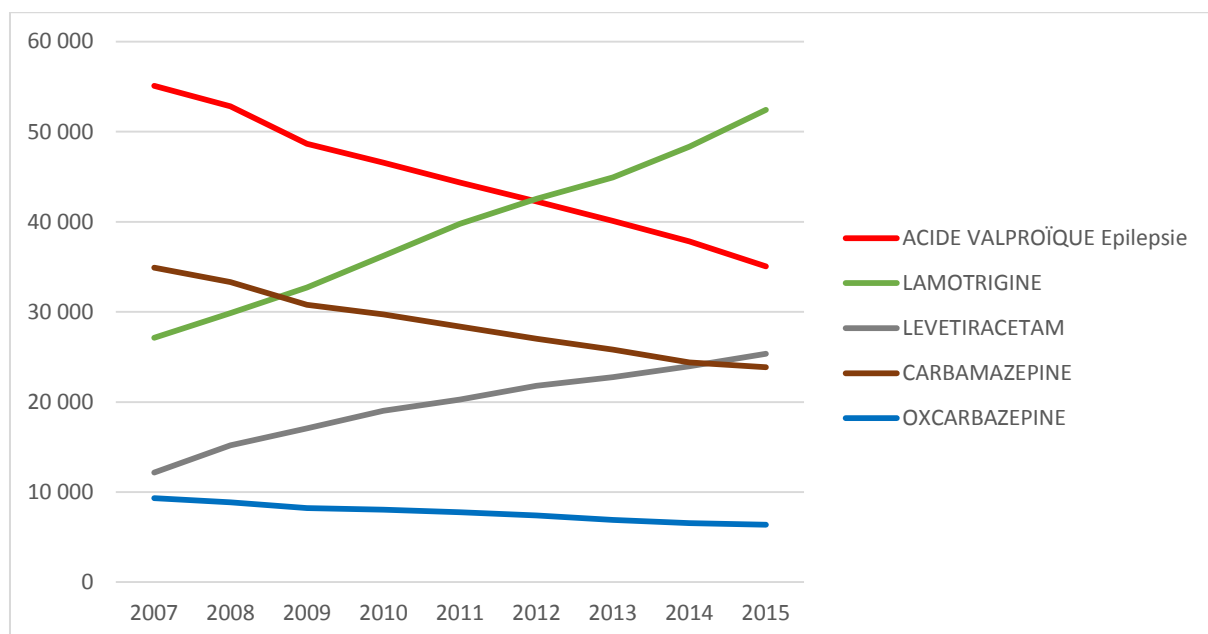
\* AC. VALPRO. Épilepsie: spécialités indiquées dans l'épilepsie (DEPAKINE®, MICROPAKINE® et génériques)

\*\* ACIDE VALPROÏQUE TB: spécialités indiquées dans le trouble bipolaire (DEPAKOTE® et DEPAMIDE®)

Dans l'indication épilepsie, la baisse du nombre de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque (et à la carbamazépine) s'est accompagnée d'une augmentation du nombre de femmes en âge de procréer exposées à la lamotrigine et au lévétiracétam (Figure 7). Le nombre annuel de femmes en âge de procréer exposées à la lamotrigine était en constante augmentation depuis 2007 avec une progression de 93% entre 2007 et 2015. Le nombre annuel de femmes en âge de procréer exposées au lévétiracétam a augmenté de 108% entre 2007 et 2015. Cependant en 2015 le nombre de femmes en âge de procréer exposées au lévétiracétam restait bien inférieur au nombre de femmes exposées à la lamotrigine avec 25 344 femmes exposées.

En 2015 la lamotrigine est le médicament aux propriétés antiépileptiques le plus fréquemment délivré chez les femmes en âge de procréer (52 422 femmes). L'acide valproïque (indiqué dans l'épilepsie) restait délivré chez 35 056 femmes en âge de procréer.

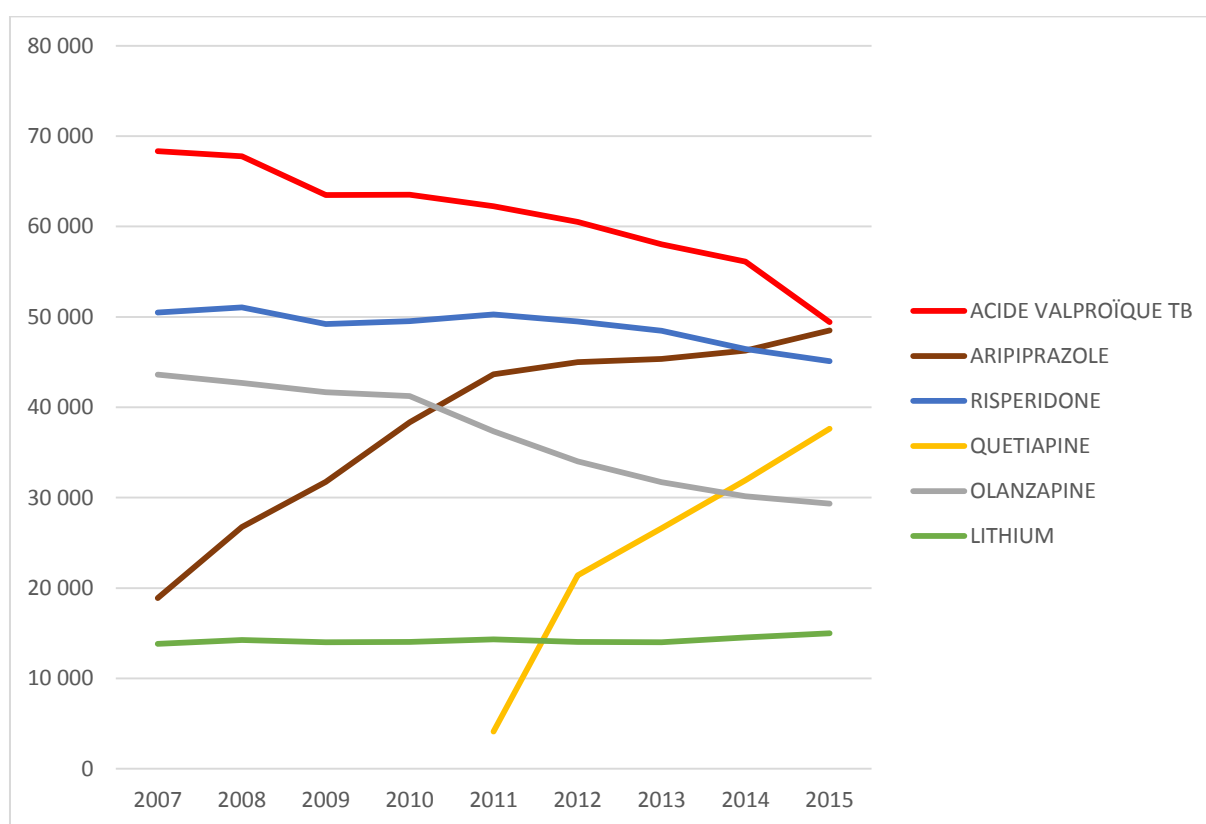
Figure 7: Evolution du nombre de femmes en âge de procréer exposées : spécialités d'acide valproïque indiquées dans l'épilepsie vs. traitements alternatifs



Dans l'indication trouble bipolaire, la baisse du nombre de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque (et à l'olanzapine) s'est accompagnée d'une augmentation du nombre de femmes exposées à d'autres antipsychotiques atypiques, dont notamment la quétiapine et l'aripiprazole (Figure 8). L'acide valproïque (indiqué dans le trouble bipolaire), l'aripiprazole (aussi indiqué dans la schizophrénie) et la rispéridone (également indiqué dans la schizophrénie) étaient les médicaments indiqués dans le trouble bipolaire majoritairement délivrés chez les femmes en âge de procréer en 2015 avec respectivement 49 429, 48 496 et 45 082 femmes exposées.

Il est à noter une augmentation importante de l'utilisation de la quétiapine chez les femmes en âge de procréer depuis son apparition sur le marché français en 2011.

**Figure 8: Evolution du nombre de femmes en âge de procréer exposées : spécialités d'acide valproïque indiquées dans le trouble bipolaire vs. traitements alternatifs**



L'évolution des spécialités des primoprescripteurs d'acide valproïque pour les femmes en âge de procréer est décrite en annexe 14. La part des prescriptions des médecins hospitaliers a augmenté de 40% à 47% et celle des généralistes a diminué de 33% à 26%. La part des prescriptions émanant de psychiatres libéraux est restée stable, autour de 20%.



### Période 2013-2016 (Données trimestrielles)

Au 1<sup>er</sup> trimestre 2016, la diminution de l'exposition chez les femmes en âge de procréer s'est accélérée avec 51 512 femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque (versus 63 973 au 1<sup>er</sup> trimestre 2015). En comparaison aux effectifs du dernier trimestre 2015 (58 279 femmes exposées), cela correspond à une diminution de l'ordre de 12% (vs. une diminution de 3% entre le 3<sup>ème</sup> et le 4<sup>ème</sup> trimestre 2015).

Tableau 11: Nombre de femmes en âge de procréer avec au moins une délivrance d'acide valproïque ou ses dérivés selon le trimestre de délivrance du premier trimestre 2013 au 1<sup>er</sup> trimestre 2016

	ACIDE VALPROÏQUE Épilepsie*	ACIDE VALPROÏQUE TB**	TOTAL ACIDE VALPROÏQUE
1er trimestre 2013	31 580	38 459	69 821
2e trimestre 2013	31 355	39 095	70 247
3e trimestre 2013	31 429	38 617	69 839
4e trimestre 2013	31 156	39 740	70 657
1er trimestre 2014	29 781	37 823	67 391
2e trimestre 2014	29 596	38 011	67 404
3e trimestre 2014	29 600	37 876	67 274
4e trimestre 2014	29 494	38 412	67 692
1er trimestre 2015	28 183	35 995	63 973
2e trimestre 2015	28 049	35 623	63 448
3e trimestre 2015	27 150	33 077	60 042
4e trimestre 2015	26 396	32 067	58 279
1er trimestre 2016	23 960	27 707	51 512

Note :

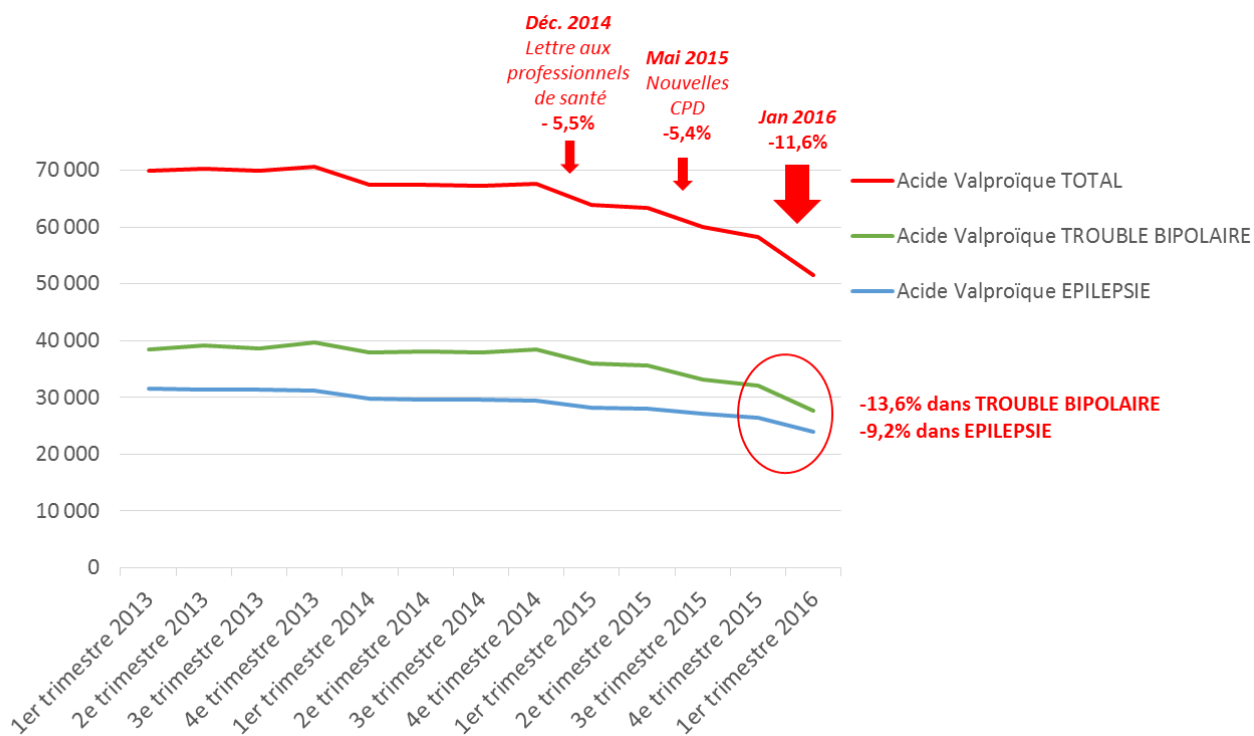
Tous régimes

\*Acide valproïque Épilepsie : spécialités indiquées dans l'épilepsie (DEPAKINE®, MICROPARKINE® et génériques)

\*\*Acide valproïque TB : spécialités indiquées dans le trouble bipolaire (DEPAKOTE® et DEPAMIDE®)

Il convient également de souligner qu'au premier trimestre 2016 cette diminution était plus marquée dans le trouble bipolaire (-14%) que dans l'épilepsie (-9%) (Figure 9).

Figure 9: Evolution du nombre de femmes en âge de procréer avec au moins une délivrance d'acide valproïque ou ses dérivés entre le premier trimestre 2013 et le 1er trimestre 2016



## 6. Discussion

### 6.1. Résultats principaux

#### *Exposition pendant la grossesse*

Durant la période de 2007 à 2014, 14 322 grossesses exposées à l'acide valproïque ont été dénombrées, soit 1,9 grossesse exposée pour 1000 grossesses débutées en France. Ces grossesses ont eu pour issue la naissance d'un (ou plusieurs) enfant(s) né(s) vivant(s) (8 701 ; 61% des grossesses), une interruption volontaire ou médicale de grossesse (4 300 ; 30%), une fausse couche spontanée ou une grossesse extra-utérine (1 206 ; 8%), ou la naissance d'un enfant mort-né (115 ; 1%). De 2007 à 2014 le nombre annuel de grossesses exposées à l'acide valproïque a régulièrement décru, passant de 2 316 à 1 333 (-42%).

La baisse de la fréquence d'exposition des femmes enceintes à l'acide valproïque entre 2007 et 2014 a été associée à une hausse de la fréquence d'exposition à des produits alternatifs, notamment la lamotrigine (1 340 à 2 116 grossesses annuelles), le lévétiracétam (270 à 819), l'aripiprazole (323 à 823) et la quétiapine (0 à 481).

Les femmes enceintes exposées à l'acide valproïque avaient en moyenne 31,1 ans ; 16% avaient entre 15 et 24 ans, 51% entre 25 et 34 ans et 33% plus de 35 ans. Presque un tiers d'entre elles (29%) étaient couvertes par la CMU complémentaire (CMUc, marqueur d'une situation sociale défavorisée). A titre indicatif, parmi l'ensemble des femmes enceintes 19% étaient couvertes par la CMUc. Entre 2010 et 2014, 66 grossesses exposées à l'acide valproïque avaient été précédées d'actes de procréation médicalement assistée.

Le contexte pathologique de la prescription était selon l'indication de l'AMM du médicament utilisé l'épilepsie dans 57% des cas et le trouble bipolaire dans 43%. La diminution du nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque sur la période 2007-2014 était plus marquée pour l'indication épilepsie (-56%) que pour l'indication trouble bipolaire (-18%). Ainsi, en 2014 la part de l'indication trouble bipolaire était devenue légèrement supérieure à celle de l'épilepsie (679 patientes avec VPA ayant l'indication trouble bipolaire vs. 659 patientes avec VPA ayant l'indication épilepsie), alors qu'en 2007 elle était de l'ordre de 2/3 pour l'épilepsie et 1/3 pour le trouble bipolaire.

Parmi les 8 701 naissances vivantes exposées à l'acide valproïque *in utero* entre 2007 et 2014, 85% ont été exposées au cours des deux premiers mois de grossesse et 88% au cours du premier trimestre. S'il s'agissait d'une exposition à l'acide valproïque en lien avec l'épilepsie l'exposition était majoritairement maintenue durant la grossesse : 85% des naissances exposées au cours du premier trimestre, 68% au cours du deuxième et 66% au cours du troisième. En revanche dans le cas de l'indication trouble bipolaire l'exposition baissait fortement durant la grossesse : 94% des naissances exposées au cours du premier trimestre, 15% au cours du deuxième et 14% au cours du troisième. Ainsi la durée moyenne d'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse était de 117 jours dans l'indication épilepsie et de 44 jours dans l'indication trouble bipolaire. Les doses journalières moyennes en cas d'épilepsie et de trouble bipolaire étaient respectivement de 1140 mg et 968 mg. Entre 2007 et

2014 pour les deux indications on observe une diminution des durées moyennes d'exposition (épilepsie : -26% ; trouble bipolaire : -7%) et des doses moyennes journalières (-13% dans les deux indications).

Les analyses de sensibilité basées sur des définitions alternatives de la date de début de grossesse, de la durée de couverture d'une délivrance d'acide valproïque et du contexte pathologique de prescription conduisent à des résultats similaires à ceux présentés, pour les fréquences et les tendances de celles-ci. A noter cependant que l'analyse considérant comme exposées uniquement les femmes ayant eu au moins une délivrance postérieure à la date de début de la grossesse conduit à une diminution de l'estimation du nombre de grossesses exposées, particulièrement en cas de trouble bipolaire (-32%, contre -11% en cas d'épilepsie). Par ailleurs, l'analyse élargie aux femmes affiliées à la MSA et au RSI pour l'année 2014 conduit à une augmentation de 3% de l'estimation du nombre de grossesses exposées par rapport à l'analyse restreinte aux femmes du régime général.

#### *Exposition parmi les femmes en âge de procréer*

Le nombre annuel de femmes en âge de procréer (15-49 ans) utilisatrices d'acide valproïque a diminué de manière importante avec un effectif passant de 122 382 en 2007 à 83 712 en 2015 (données tous régimes d'assurance maladie). Au total la baisse en huit années du nombre de femmes de 15-49 ans utilisatrices d'acide valproïque a été de 32%. Cette diminution a plus concerné les utilisatrices de spécialités ayant l'AMM pour épilepsie (55 077 à 35 056, soit -36%) que celles pour trouble bipolaire (68 335 à 49 429, soit -28%). Alors que la baisse est régulière sur l'ensemble de la période 2007-2015 pour l'indication épilepsie, on note une accélération de la décroissance sur la dernière année pour l'indication trouble bipolaire (-12% entre 2014 et 2015). L'analyse trimestrielle confirme l'accélération de la baisse de l'exposition à l'acide valproïque parmi les femmes en âge de procréer au cours de la période la plus récente pour les deux indications : entre le dernier trimestre 2015 et le premier trimestre 2016, -9% dans l'indication épilepsie et -14% dans l'indication trouble bipolaire.

### **6.1. Mise en perspective avec les données de la littérature**

La présente étude évalue pour la première fois, à l'échelle nationale en France, la fréquence d'exposition à l'acide valproïque ainsi qu'aux autres traitements de l'épilepsie et du trouble bipolaire pendant la grossesse.

En Europe, la fréquence d'exposition aux médicaments de l'épilepsie pendant la grossesse a été récemment étudiée par Charlton *et al.* à partir des bases de données médico-administratives de 7 régions européennes (Pays-Bas, Danemark, Norvège, 2 régions italiennes, le Royaume-Uni et le Pays de Galles (34)). Au total, entre 2004 et 2010, 978 957 femmes enceintes et 1 248 713 accouchements ont été identifiés. Pour l'ensemble des accouchements, la prévalence des prescriptions de médicaments à propriété antiépileptique pendant la grossesse a été estimée à 5,1/1 000 grossesses (IC 95% 4,9-5,2). Le registre européen de surveillance des anomalies congénitales EUROCAT a estimé le taux

d'exposition à un médicament aux mi antiépileptiques pendant la grossesse pour la période 2006-2011 à 6,1 pour 1 000 grossesses enregistrées (35). La sélection de grossesses exposées (par constitution du registre) explique le taux plus élevé retrouvé avec le registre EUROCAT. A titre indicatif, dans la présente étude le taux de grossesses exposées à un antiépileptique quel qu'il soit et se terminant par une naissance est 6,8 /1 000 grossesses.

Dans toutes les régions européennes ainsi que dans la présente étude, la prescription des antiépileptiques et notamment de l'acide valproïque, a diminué (mais reste fréquente) pendant la grossesse et est minimale au cours du troisième trimestre de grossesse. Le niveau d'exposition est revenu au même niveau d'exposition d'avant la grossesse dans les 6 mois qui ont suivi l'accouchement (34). Cet indicateur n'a pas été étudié dans la présente étude mais sera l'objet de futures analyses complémentaires. A notre connaissance, il n'existe pas de données de la littérature similaires pour les médicaments du trouble bipolaire.

Il existe une grande variation de la fréquence de l'utilisation des antiépileptiques en fonction des régions européennes. En 2009, au Danemark, en Norvège et au Royaume Uni la lamotrigine était l'antiépileptique le plus fréquemment utilisé pendant la grossesse. En revanche, en Italie et au Pays-Bas, la carbamazépine, l'acide valproïque et le phénobarbital était plus fréquemment prescrits (34). Lorsque l'on compare, pour les grossesses débutées en 2009, les parts respectives de prescription (toutes indications) de lamotrigine et de valproate durant la grossesse il apparaît que les pays du nord de l'Europe avaient un rapport lamotrigine/valproate supérieur ou égal à 2 alors que la France était à 1 et l'Italie dans les deux régions étudiées à 0,7 et 0,8 (Tableau 12). En 2014, la France était à 2,1.

Tableau 12: Comparaison du rapport lamotrigine /valproate des fréquences de prescriptions d'antiépileptiques durant la grossesse dans 8 régions ou pays européens

	Danemark	Norvège	Royaume-Uni	Pays de Galle	Toscane (Italie)	Emilie Romagne (Italie)	Pays-Bas	France	France
Année de début de grossesse	2009	2009	2009	2009	2009	2009	2009	2009	2014
Rapport lamotrigine/valproate des fréquences de prescriptions d'antiépileptiques durant la grossesse	12	3,5	2,1	3,0	0,7	0,8	2,0	1,0	2,1

Source des données non françaises : calculées à partir de *Charlton R et al, Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2015 (supplementary material)*.

Donnée françaises issues de la présente étude (tableau 1 annexe 10)

La variation du niveau d'exposition entre les pays et l'augmentation de l'utilisation de la lamotrigine au cours du temps est également retrouvée dans l'étude d'utilisation conduite sur la période 1999-2005 sur le registre international des médicaments antiépileptiques et de la grossesse EURAP (36).

## **6.2. Forces de l'étude**

La présente étude a été conduite à partir des données du SNIIRAM qui couvrent l'ensemble de la population française et plus d'un million de grossesses annuelles. Ainsi un total de près de 8,5 millions de grossesses débutées en France entre 2007 et 2014 ont pu être identifiées à partir de ces données.

De plus, les données provenant de bases de données informatisées, la mesure de l'exposition a été effectuée indépendamment de la patiente et du prescripteur, nous permettant ainsi de nous affranchir des biais de mémoire.

## **6.3. Limites de l'étude**

- Identification et datation des grossesses à partir du SNIIRAM

L'identification des grossesses à partir du SNIIRAM est possible à partir des issues de grossesses. Ainsi, si les accouchements (donnant lieu à une hospitalisation) sont tous rapportés dans le PMSI, les fausses couches spontanées précoces et certaines interruptions de grossesses ne peuvent pas être repérées dans le SNIIRAM. A noter que les interruptions de grossesses anonymisées (notamment concernant des mineures) représentent environ 10% du total des interruptions de grossesses réalisées en établissement et ne sont pas incluses dans cette étude.

Par ailleurs pour des contraintes techniques (de disponibilité de certaines données), notre étude a été restreinte au régime général (SLM compris) de l'Assurance Maladie. Cependant, l'analyse élargie aux femmes affiliées à la MSA et au RSI pour l'année 2014 conduit à une augmentation de 3% de l'estimation du nombre de grossesses exposées par rapport à l'analyse restreinte aux femmes du régime général.

La datation du début de grossesse pour lesquelles le terme est inconnu peut paraître approximative. Mais les résultats obtenus en imputant l'âge gestationnel médian aux termes manquants ne sont pas fondamentalement différents des résultats obtenus en imputant les 5<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles de l'âge gestationnel médian. L'utilisation des dates départs de grossesses présentes dans le DCIR permet d'ailleurs de limiter en partie le nombre d'imputations nécessaires.

Le problème des grossesses non repérées et de la restriction au régime général a probablement conduit à sous-estimer un peu (mais probablement moins de 5%) le nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque.

- Mesure de l'exposition à partir des délivrances

L'exposition à l'acide valproïque (et aux autres médicaments de l'épilepsie et du trouble bipolaire) a été mesurée à partir des délivrances en officine, comme cela est classiquement effectué dans les études pharmaco-épidémiologiques sur base de données administratives.

Cette méthodologie de mesure pose la question de la prise effective du traitement notamment après la dernière délivrance. Le risque de considérer comme exposées des femmes ayant reçu une délivrance dans le mois précédent le début de la grossesse mais n'ayant pas pris le traitement ou arrêté le traitement à l'annonce d'une grossesse ne peut pas être écarté. L'analyse considérant comme exposées uniquement les femmes ayant eu au moins une délivrance postérieure à la date de début de la grossesse conduit à une diminution de l'estimation du nombre de grossesses exposées, particulièrement dans l'indication trouble bipolaire (-32%, contre -11% dans l'indication épilepsie). En utilisant cette définition de l'exposition, au minimum 11 780 femmes auraient été exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse sur la période d'étude.

Enfin, l'analyse de sensibilité faisant varier la durée de couverture théorique (40 jours vs. 30 jours) conduisait à des estimations très proches de celles présentées.

- Contexte pathologique de prescription

Les résultats de l'étude montrent des différences importantes en fonction du contexte pathologique de prescription et ont permis pour la première fois d'étudier l'utilisation de l'acide valproïque dans un contexte psychiatrique chez les femmes enceintes en France. Ainsi, même si les pathologies à l'origine des traitements ne sont pas renseignées dans le SNIIRAM, les spécialités d'acide valproïque ayant des indications différentes, il a été possible d'estimer le contexte de prescription à partir des spécialités délivrées. L'analyse de sensibilité utilisant les algorithmes d'identification développés à partir des données disponibles dans le SNIIRAM (au lieu de l'indication de la spécialité délivrée) a permis de trouver des résultats convergents, tant en termes de fréquence que de tendances.

## Conclusion

Les résultats de cette étude mettent en évidence la persistance d'un niveau élevé d'exposition à l'acide valproïque parmi les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer en France. Ainsi, 1 333 grossesses débutées en 2014 ont été exposées à l'acide valproïque, et 51 512 femmes en âge de procréer étaient exposées à l'acide valproïque au premier trimestre 2016. Ces niveaux restent préoccupants malgré une diminution notable de la fréquence d'exposition parmi les femmes enceintes (-42%) et les femmes en âge de procréer (-32%) depuis 2007, diminution qui s'explique probablement par un report des prescriptions vers d'autres alternatives thérapeutiques et qui semble s'être accentuée en 2015 et début 2016. Par ailleurs, les résultats mettent en évidence des situations contrastées selon le contexte pathologique de prescription de l'acide valproïque.

Ces résultats suggèrent que l'application des mesures de réduction du risque doit être renforcée, et ce en tenant compte des spécificités du contexte pathologique de prescription. Le suivi du niveau d'exposition à l'acide valproïque doit se poursuivre afin de mesurer les effets de ces mesures. En outre, il est indispensable d'étendre le suivi de l'exposition aux autres traitements de l'épilepsie et du trouble bipolaire.



## Références bibliographiques

1. Adab N, Chadwick DW. Management of women with epilepsy during pregnancy. *Obstet Gynaecol.* 2006;8:20-5.
2. Elefant E, Assari F, Cournot M, Vauzelle Gardier C. *Antiépileptiques et grossesse.* Paris Cedex 12: Centre de référence sur les agents tératogènes; 2007.
3. Landré E, Chassoux F. Les enjeux de la chirurgie de l'épilepsie chez la femme en âge de procréer. *Epilepsies.* 2009;21:357-8.
4. Harden C, Hopp J, Ting T. Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): Obstetrical complications and change in seizure frequency. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Epilepsia.* 2009;50:1229-36.
5. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology.* 2006;66:354-60.
6. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia.* 2013;54:1621-7.
7. Kinney MO, Morrow J. Epilepsy in pregnancy. *BMJ.* 2016;353:i2880.
8. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology.* 12003;61(6 Suppl 2):S35-42.
9. Yerby MS, Kaplan P, Tran T. Risks and management of pregnancy in women with epilepsy. *Cleve Clin J Med.* 2004;71 Suppl 2:S25-37.
10. Barrett C, Richens A. Epilepsy and pregnancy: Report of an Epilepsy Research Foundation Workshop. *Epilepsy Res.* 2003;52:147-87.
11. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia.* 2009;50:2130-9.
12. Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol.* 2016;15:210-8.
13. Higgins TA, Comerford JB. Epilepsy in pregnancy. *J Ir Med Assoc.* 1974;67:317-20.
14. Suter C, Kingman WO. Seizure States and Pregnancy. *Neurology.* 1957;7:105-105.
15. 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.* 2004;75:1575-83.
16. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia.* 2014;55:e72-74.
17. MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the United States. *JAMA Neurol.* 2015;72:981-8.

18. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child*. 2011;96:643-7.
19. Tomson T, Hillesmaa V. Epilepsy in pregnancy. *BMJ*. 2007;335:769-73.
20. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch Neurol*. 2011;68:1275-81.
21. Meador KJ. Valproic acid: reducing the risks of prenatal exposure. *Lancet Neurol*. 2016;15:132-3.
22. Haute Autorité de Santé, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Fiche mémo : alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie [Internet]. 2015 [cité 25 janv 2015]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/content/download/83461/1054569/version/1/file/Fiche\\_memo\\_alternatives\\_a\\_cide\\_valproique\\_HAS\\_2015.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/83461/1054569/version/1/file/Fiche_memo_alternatives_a_cide_valproique_HAS_2015.pdf)
23. Martin B, Ginefri L, St André M. MedActuel DPC Le traitement du trouble bipolaire durant la grossesse [Internet]. *Actualité Médicale*; 2012 [cité 26 janv 2016]. Disponible sur: [http://www.professionsante.ca/files/2012/08/LACM15\\_025-026\\_posol.pdf](http://www.professionsante.ca/files/2012/08/LACM15_025-026_posol.pdf)
24. Centers for Disease Control and Prevention. Mental Health-Burden of Mental Illness [Internet]. [cité 26 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.cdc.gov/mentalhealth/basics/burden.htm>
25. Yonkers K, Wisner K, Stowe Z. Management of bipolar disorder during pregnancy and the post partum period. *Am J Psychiatry*. 2004;161:608-20.
26. Institut Universitaire en Santé Mentale du Québec. Santé mentale et grossesse-maladie bipolaire [Internet]. [cité 26 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.institutsmq.qc.ca/en/maladies-mentales/sante-mentale-et-grossesse/maladie-bipolaire/index.html>
27. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia*. 2010;51:2058-65.
28. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. *N Engl J Med*. 2009;360:1597-605.
29. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, Nair MKC, George B, Sarma PS. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav EB*. 2008;13:229-36.
30. Christensen J, Grønberg T, Sørensen M, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013;309:1696-703.
31. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12:244-52.
32. Dean JCS, Hailey H, Moore SJ, Lloyd DJ, Turnpenny PD, Little J. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet*. 2002;39:251-9.
33. European Medicines Agency. Valproate and related substances-CMDh agrees to strengthen warnings on the use of valproate medicines in women and girls [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate\\_and\\_related\\_substances/human\\_referral\\_prac\\_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

34. Charlton R, Garne E, Wang H, Klungsøyr K, Jordan S, Neville A, et al. Antiepileptic drug prescribing before, during and after pregnancy: a study in seven European regions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24:1144-54.
35. Dolk H, Wang H, Loane M, Morris J, Garne E, Addor M-C, et al. Lamotrigine use in pregnancy and risk of orofacial cleft and other congenital anomalies. *Neurology.* 2016;86:1716-25.
36. Eurap Study Group. Utilization of antiepileptic drugs during pregnancy: comparative patterns in 38 countries based on data from the EURAP registry. *Epilepsia.* 2009;50:2305-9.

## Remerciements

Aux experts externes qui ont été auditionnés pour l'élaboration des algorithmes d'identification des grossesses et des algorithmes d'identification des contextes pathologiques de prescription à partir des données du SNIIRAM :

- Mr le Dr. Paul BERVEILLER, Gynécologue-Obstétricien, CHI de Poissy Saint-Germain
- Mr le Pr. Arnaud BIRABEN, Neurologue Epileptologue, CHU Pontchaillou
- Mme le Pr. Sophie DUPONT, Neurologue Epileptologue, Hôpital de la Pitié Salpêtrière
- Mme le Dr. Annie SERFATY, Médecin DIM, Hôpital Trousseau
- Mr le Pr. Michel TOURNAIRE, Gynécologue-Obstétricien, Ancien Chef de service de l'Hôpital Saint Vincent de Paul
- Mme le Pr. Marie TOURNIER, Psychiatre, CH Charles Perrrens
- Mme le Pr. Hélène VERDOUX, Psychiatre, CH Charles Perrrens

Une analyse des liens d'intérêts déclarés par les experts a été effectuée. Compte tenu de la spécificité de l'expertise demandée (élaboration d'algorithmes à partir des données du SNIIRAM), aucun conflit d'intérêt n'a été identifié.

Pour rappel, les experts externes n'ont pas participé à l'élaboration du protocole d'étude ni à l'évaluation de ses résultats.

## Annexes

## Annexe 1 : Identification et datation des grossesses

### 1 Interruptions de grossesse hospitalisées (PMSI MCO)

#### 1.1 Sélection

En l'absence de DP/DR/DAS en Z37 ou Z3900 et de DP en O80, O81, O82, O83, O84 (diagnostics marqueur d'un accouchement au sens du PMSI), les interruptions de grossesse hospitalisées sont sélectionnées à partir :

- IVG : DP en O04, O05, O06 ou O07 et acte CCAM d'interruption de grossesse de la liste JNJD001, JNJD002, JNJP001 **et** DAS en Z640
  - o JNJD001 : 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse avant la 22<sup>ème</sup> SA
  - o JNJD002 : instrumentale (1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse)
  - o JNJP001 : médicamenteuse (1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse)
- IMG avant 22 SA : DP en O04, O05, O06 ou O07 et acte CCAM d'interruption de grossesse de la liste JNJD001, JNJD002, JNJP001 **sans** DAS en Z640
  - o JNJD001 : 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse avant la 22<sup>ème</sup> SA
  - o JNJD002 : instrumentale (1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse)
  - o JNJP001 : médicamenteuse (1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse)
- Interruption de grossesse (IVG ou IMG) sans indication de l'acte : DP en O04, O05, O06 ou O07 **sans** acte CCAM d'interruption de grossesse de la liste JNJD001, JNJD002, JNJP001
- GEU : DP en O00 ou acte CCAM lié à une grossesse extra-utérine de la liste JJFA001, JJFC001, JJJAA002, JJJC002, JJJLJ001, JJPA001, JJPC001, JQGA001
- FCS : DP en O03
- Autres produits anormaux de la conception : DP en O02
- Môle hydatiforme : DP en O01

Remarque : Le dénombrement des IMG par « absence de code » Z640 peut poser problème en cas d'oubli du codage Z640, et des IVG peuvent donc être considérées à tort comme des IMG de moins de 22 SA. Mais les IMG peuvent aussi être sous-estimées dans la mesure où certaines femmes relevant de l'IMG pratiquent en fait des IVG à cause de la lourdeur des démarches de l'IMG.

#### 1.2 Datation

Par ordre de priorité :

- Date de l'acte lié à une interruption de grossesse ou une grossesse extra-utérine quand le délai depuis la date d'entrée est connu
- Date d'entrée du séjour (absence d'actes ou délai inconnu)
- Le 15 du mois de sortie (avant 2009)

Remarque :

- Dans le cas d'issues multiples le même jour pour une même mère, sélection de l'issue par ordre de priorité défini en 1.1, puis de l'issue ayant l'âge gestationnel ou le délai depuis les dernières règles le plus grand
- Dans le cas d'issues multiples en moins de 6 semaines pour une même mère, sélection de la dernière issue

### 2 IVG médicamenteuses ambulatoires

#### 2.1 Sélection

Les IVG médicamenteuses ambulatoires sont sélectionnées à partir des forfaits pour IVG médicamenteuse en ambulatoire (soins de ville et actes externes) : natures de prestation 2415, 2416, 2420, 2422 et 3329

#### 2.2 Datation

- Forfait IVG en ville : date d'exécution du soin
- Forfait IVG en acte externe : date d'entrée du séjour (ou le 15 du mois de sortie avant 2009)

Remarque :

- Dans le cas d'IVG médicamenteuses en ambulatoire multiples en moins de 6 semaines pour une même femme, sélection de la dernière issue
- Les individus ayant réalisé plus de 100 IVG entre 2006 et 2014 sont considérés comme fictifs
- On ne conserve que les d'IVG médicamenteuses ambulatoires qui ont eu lieu à plus de 6 semaines d'une interruption de grossesse hospitalisée.

### 3 Accouchements

#### 3.1 Sélection

Les accouchements sont sélectionnés à partir :

- DP/DR/DAS en Z37 ou Z3900
- ou DP en O80, O81, O82, O83, O84
- ou actes CCAM d'accouchement

Parmi les accouchements, on distingue :

- Les IMG à partir de 22 SA:
  - o à partir de 2011 : DAS en Z3711, Z3731, Z3741, Z3761, Z3771
  - o avant 2011 : DAS en Z371, Z373, Z374, Z376, Z377 et DP en O35
  - o ou un acte d'interruption de grossesse de la liste (JNJD001, JNJD002, JNJP001)
  - o ou DP en O04
- Mort-nés hors IMG :
  - o à partir de 2011 : DAS en Z3710, Z3730, Z3740, Z3760, Z3770
  - o avant 2011 : DAS en Z371, Z373, Z374, Z376, Z377 sans DP en O35
  - o sans acte d'interruption de grossesse de la liste (JNJD001, JNJD002, JNJP001) ou DP en O04
- Enfants nés vivants : autres cas

Remarque : Les extensions de la catégorie Z37 avec un '1' en 5<sup>ème</sup> caractère permettant de distinguer les séjours d'accouchement avec au moins un enfant mort-né produit d'IMG ne sont disponibles qu'à partir de 2011. Avant 2011, seules les IMG de cause fœtale (DP en O35) peuvent être distinguées. Les IMG de cause maternelle sont difficilement identifiables étant donné l'étendue de la liste des codes CIM-10 qui peuvent être utilisés en DP.

#### 3.2 Datation

Par ordre de priorité :

- Date de l'acte lié à une interruption de grossesse (pour les mort-nés) ou à un accouchement quand le délai depuis la date d'entrée est connu
- Date d'entrée du séjour (absence d'actes ou délai inconnu)
- Le 15 du mois de sortie (avant 2009)

Remarque :

- Dans le cas d'issues multiples le même jour pour une même mère, sélection de l'issue avec chaînage de l'enfant, puis selon l'ordre de priorité défini en 3.1, puis de l'issue ayant l'âge gestationnel ou le délai depuis les dernières règles le plus grand

- Dans le cas d'issues multiples en moins de 28 semaines pour une même mère, sélection de la dernière issue

#### 4 Issues retenues

Ce niveau de détail des issues ainsi obtenu sera utilisé uniquement pour l'imputation des termes manquants par les âges gestationnels observés en 2014 (cf. paragraphe 5 « 5 Début de grossesses »).

Les fréquences d'exposition seront détaillées selon les issues suivantes : accouchements (enfant né vivant ou mort-né), interruption de grossesse (IMG ou IVG), GEU, FCS, ou autres (môle hydatiforme, œuf clair, rétention d'un fœtus mort in-utero...). Les IVG et IMG ne seront pas distinguées à cause des ambiguïtés de codage (« oubli » de coder Z640) et d'un possible recours à l'IVG par des femmes dont la prise en charge devrait être une IMG (démarches pour pratiquer l'IVG plus simples que pour l'IMG).

#### 5 Début de grossesses

Pour les accouchements :

- Si l'âge gestationnel est connu et compris entre 22 SA et 42 SA : date de début de grossesse = date de fin de grossesse - (âge gestationnel\*7+3-14)<sup>2</sup>
- Sinon, si le délai depuis les dernières règles est connu et compris entre 154 et 300 jours : date de début de grossesse = date de fin de grossesse - (délai depuis les dernières règles -14)
- Sinon, date de début de grossesse = date de fin de grossesse - (âge gestationnel médian\*7+3-14)

Pour les grossesses interrompues :

- Si l'âge gestationnel est connu et compris entre 1 SA et 42 SA : date de début de grossesse = date de fin de grossesse - (âge gestationnel\*7+3-14)<sup>3</sup>
- Sinon, si le délai depuis les dernières règles est connu et compris entre 1 et 300 jours : date de début de grossesse = date de fin de grossesse - (délai depuis les dernières règles -14)
- Sinon, date de début de grossesse = date de fin de grossesse - (âge gestationnel médian\*7+3-14)

Dans les cas où ni l'âge gestationnel, ni le délai depuis les dernières règles n'est connu, l'estimation de la date de début de grossesse à partir de l'âge gestationnel médian sera encadrée par une estimation utilisant les 5<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles de l'âge gestationnel. L'âge gestationnel médian et les 5<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles seront calculés sur l'année 2014 selon l'issue de la grossesse à partir du PMSI ou des bulletins d'IVG 2012 (source INED) pour les IVG ambulatoires (cf. tableau x).

#### Remarque :

- Si pour une même mère on retrouve plusieurs dates de début de grossesse interrompues séparées de moins de 6 semaines, on ne garde que l'issue la plus tardive
- Si une date d'interruption de grossesse est comprise dans une période de grossesse identifiée dans le DataMart des accouchements, ou dans les 10 semaines suivant un accouchement, cette interruption de grossesse est exclue
- Pour les accouchements uniquement : récupération de la date exacte de début de grossesse dans DCIR en cas d'IJ si elle est distante de moins de 15 jours de la date calculée dans le PMSI.

#### Tableau x. Age gestationnel en 2014 (SA)

<sup>2</sup> Ajout de 3 jours à l'âge gestationnel qui n'est connu qu'en semaines (révolues)

<sup>3</sup> Ajout de 3 jours à l'âge gestationnel qui n'est connu qu'en semaines (révolues)



	Médiane	5 <sup>ème</sup> percentile	95 <sup>ème</sup> percentile
Accouchement (enfant né vivant)	39	36	41
Mort-nés hors IMG	30	22	40
IMG avant 22 semaines			
IMG médicamenteuse	14	6	20
IMG instrumentale 1 <sup>er</sup> trimestre	10	6	15
IMG instrumentale 2 <sup>ème</sup> trimestre	17	13	21
IMG à partir de 22 SA	26	22	36
IVG à l'hôpital			
IVG médicamenteuse	7	5	9
IVG instrumentale 1 <sup>er</sup> trimestre	9	7	13
IVG instrumentale 2 <sup>ème</sup> trimestre	13	7	18
Autre IVG/IMG à l'hôpital	9	5	18
IVG ambulatoire*	6	5	7
Grossesse extra-utérine	6	3	10
Môle hydatiforme	9	5	15
Fausse couche spontanée	9	5	18
Autres produits anormaux de la conception	9	6	17

\* Source : Bulletins d'IVG 2012 - INED

## Diagnostics d'hospitalisation, actes CCAM et forfaits utilisés pour l'identification des grossesses

### **Accouchement et IMG >= 22 SA**

#### Diagnostiques d'hospitalisation

O35	Soins maternels pour anomalie et lésion fœtales, connues ou présumées
O80	Accouchement unique et spontané
O81	Accouchement unique par forceps et ventouse
O82	Accouchement unique par césarienne
O83	Autres accouchements uniques avec assistance
O84	Accouchements multiples
Z3900	Soins et examens immédiatement après un accouchement hors d'un établissement de santé
Z37	Résultat de l'accouchement
Z371	Naissance unique, enfant mort-né
Z3710	Naissance unique, enfant mort-né, hors IMG
Z3711	Naissance unique, enfant mort-né, à la suite d'une IMG
Z373	Naissance gémellaire, l'un des jumeaux né vivant, l'autre mort-né
Z3730	Naissance gémellaire, l'un des jumeaux né vivant, l'autre mort-né, hors IMG
Z3731	Naissance gémellaire, l'un des jumeaux né vivant, l'autre mort-né, à la suite d'une IMG
Z374	Naissance gémellaire, jumeaux mort-nés
Z3740	Naissance gémellaire, jumeaux mort-nés, hors IMG
Z3741	Naissance gémellaire, jumeaux mort-nés, à la suite d'une IMG
Z376	Autres naissances multiples, certains enfants nés vivants
Z3760	Autres naissances multiples, certains enfants nés vivants, hors IMG
Z3761	Autres naissances multiples, certains enfants nés vivants, à la suite d'une IMG
Z377	Autres naissances multiples, tous mort-nés
Z3770	Autres naissances multiples, tous mort-nés, hors IMG
Z3771	Autres naissances multiples, tous mort-nés, à la suite d'une IMG

#### Actes CCAM

JQGD010	Accouchement céphalique unique par voie naturelle, chez une primipare
JQGD012	Accouchement céphalique unique par voie naturelle, chez une multipare
JQGD004	Accouchement unique par le siège par voie naturelle, chez une primipare
JQGD001	Accouchement unique par le siège par voie naturelle, chez une multipare
JQGD003	Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec petite extraction, chez une primipare
JQGD008	Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec petite extraction, chez une multipare
JQGD013	Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec grande extraction, chez une primipare
JQGD005	Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec grande extraction, chez une multipare
JQGD002	Accouchement multiple par voie naturelle, chez une primipare
JQGD007	Accouchement multiple par voie naturelle, chez une multipare
JQGA002	Accouchement par césarienne programmée, par laparotomie
JQGA004	Accouchement par césarienne en urgence en dehors du travail, par laparotomie
JQGA003	Accouchement par césarienne au cours du travail, par laparotomie
JQGA005	Accouchement par césarienne, par abord vaginal

### **Interruptions de grossesse**

#### Diagnostiques d'hospitalisation

O00	Grossesse extra-utérine
O01	Môle hydatiforme

O02	Autres produits anormaux de la conception
O03	Avortement spontané
O04	Avortement médical
O05	Autres formes d'avortement (clandestin)
O06	Avortement, sans précision
O07	Echec d'une tentative d'avortement
Z640	Difficultés liées à une grossesse non désirée

#### Actes CCAM

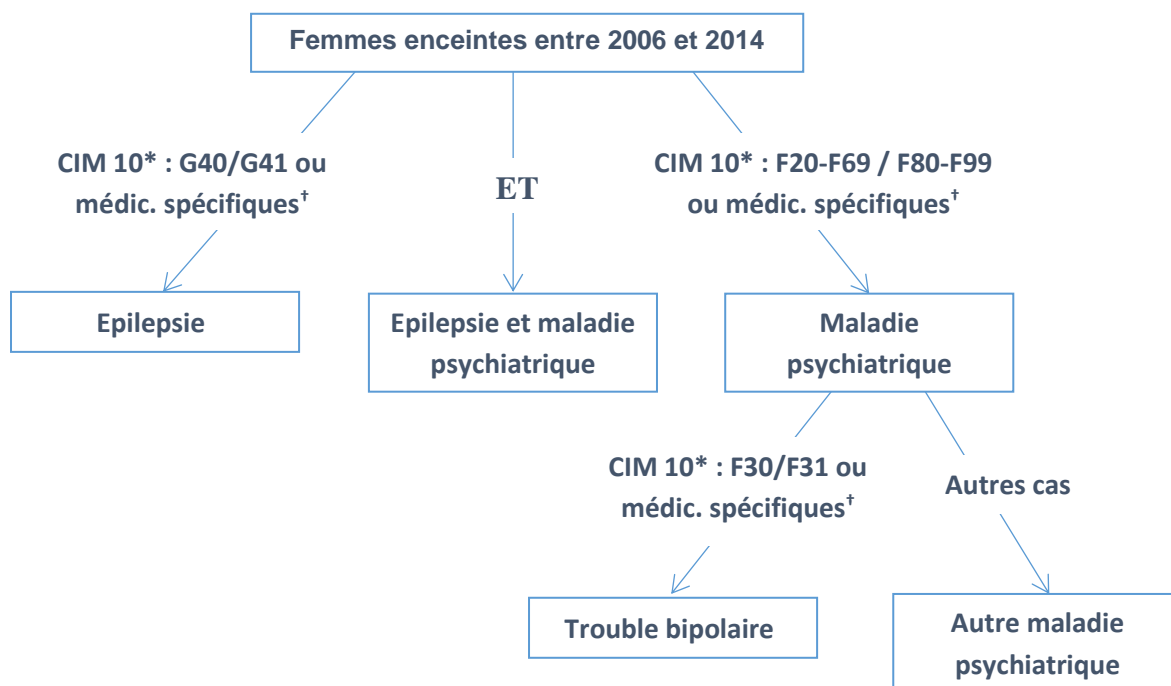
JNJD002	Evacuation d'un utérus gravide par aspiration et/ou curetage, au 1er trimestre de la grossesse
JNJP001	Evacuation d'un utérus gravide par moyen médicamenteux, au 1er trimestre de la grossesse
JNJD001	Evacuation d'un uterus gravide, au 2 <sup>ème</sup> trimestre de la grossesse avant la 22 <sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée
JJFA001	Salpingectomie partielle ou totale pour grossesse extra-utérine, par laparotomie
JJFC001	Salpingectomie partielle ou totale pour grossesse extra-utérine, par coelioscopie
JJJA002	Expression tubaire pour évacuation tubo abdominale de grossesse extra-utérine, par laparotomie
JJJC002	Expression tubaire pour évacuation tubo abdominale de grossesse extra-utérine, par coelioscopie
JJLJ001	Injection intra ovulaire d'agent pharmacologique pour grossesse extra-utérine, par voie transvaginale avec guidage échographique
JJPA001	Salpingotomie avec aspiration de grossesse extra-utérine, par laparotomie
JJPC001	Salpingotomie avec aspiration de grossesse extra-utérine, par coelioscopie
JQGA001	Extraction de grossesse extra-utérine abdominale au-delà de 13 semaines d'aménorrhée, par laparotomie

#### Forfaits DCIR

2415	MEDICAMENTS: MIFEYGINE
2416	MEDICAMENTS: PROSTAGLANDINES
2420	FORFAIT INTERVENTION DUREE < OU = 12 H PRIVE MEDIC
2422	FORFAIT POUR IVG MEDICAMENTEUSE
3329	FORFAIT MEDICAMENT IVG VILLE

## Annexe 2 : Algorithmes d'identification des contextes pathologiques de prescription

### Algorithme 1



\* Les codes CIM 10 sont recherchés parmi les ALD et les DP/DR/DAS d'hospitalisation en MCO (ou psychiatrie pour les codes en FXX).

† Médicaments spécifiques :

- Epilepsie : ACIDE VALPROIQUE (hors DEPAMIDE et DEPAKOTE) ESLICARBAZEPINE, ETHOSUXIMIDE, LACOSAMIDE, LEVETIRACETAM, PERAMPANEL, PHENOBARBITAL, PHENYTOINE, RETIGABINE, RUFINAMIDE, STIRIPENTOL, TIAGABINE, VIGABATRIN, ZONISAMIDE<sup>4</sup>
- Maladies psychiatriques : antipsychotiques<sup>5</sup> ou normothymiques<sup>6</sup>
- Trouble bipolaire : normothymiques

Toutes les informations sont recherchées sur la période 2006-2014.

<sup>4</sup> CLONAZEPAM, OXCARBAZEPINE et PRIMIDONE : hors AMM fréquent

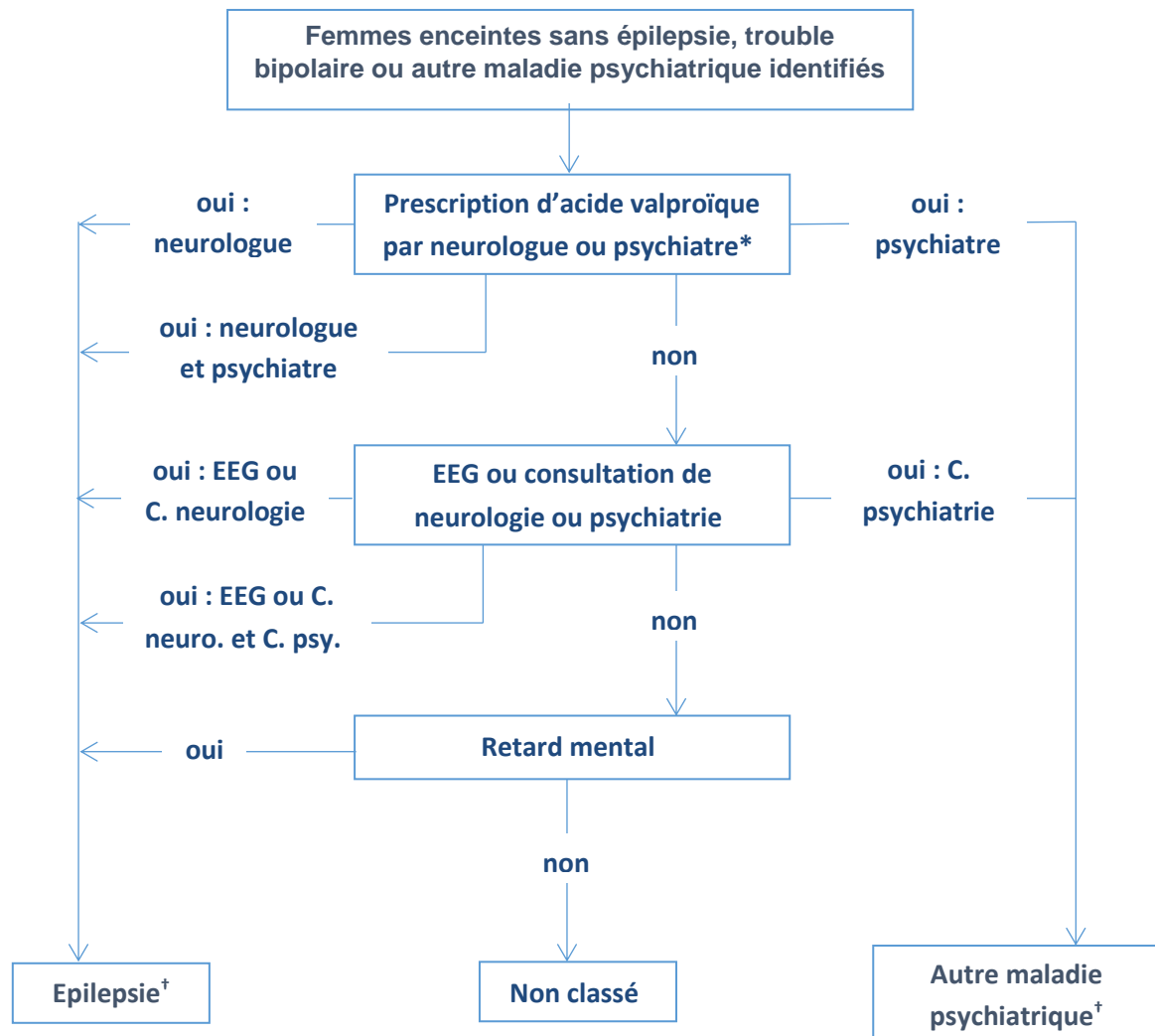
PHENYTOINE : indiqué aussi dans la névralgie du trijumeau mais on le considère quand même spécifique de l'épilepsie

<sup>5</sup> AMISULPRIDE, PALIPERIDONE, CLOZAPINE, ARIPIRAZOLE, OLANZAPINE, QUETIAPINE, RISPERIDONE, CHLORPROMAZINE, CYAMEMAZINE, FLUPENTIXOL, FLUPHENAZINE, HALOPERIDOL, LEVOMEPRIMAZINE, LOXAPINE, PERICIAZINE, PIMOZIDE, PIPAMPERONE, PIPOTIAZINE, SULPIRIDE, TIAPRIDE, ZUCLOPENTHIXOL

<sup>6</sup> LITHIUM, ACIDE VALPROIQUE (DEPAMIDE et DEPAKOTE)

## Algorithme 2

A partir de l'algorithme 1, pour les femmes enceintes avec délivrance d'acide valproïque ou ses dérivés, un reclassement a été effectué parmi les femmes sans épilepsie, trouble bipolaire ou autre maladie psychiatrique identifié :



\* Psychiatre ou neurologue libéral

† Les groupes « Epilepsie » et « Autre maladie psychiatrique » sont obtenus à partir de l'algorithme précédant, à l'exception des listes de médicaments spécifiques dans lesquels ne sont pas incluses les spécialités à base d'acide valproïque.

**Annexe 3 : Nombre de grossesses exposées aux médicaments de l'épilepsie et du trouble bipolaire pour l'ensemble des régimes de l'assurance maladie (2014)**

Tableau 1 : Nombre de grossesses débutant en 2014 exposées aux médicaments de l'épilepsie et du trouble bipolaire (et fréquence d'exposition pour 1000), quelle que soit l'issue de la grossesse

	<b>RG+SLM</b>	<b>Tous régimes</b>
<b>Ac. valpro. Épilepsie*</b>	659 (0.7)	685 (0.7)
<b>Ac. valpro. TB**</b>	679 (0.7)	701 (0.7)
<b>Total ac. valpro.</b>	1333 (1.4)	1380 (1.4)
<b>CARBAMAZEPINE</b>	425 (0.5)	442 (0.5)
<b>CLONAZEPAM</b>	210 (0.2)	217 (0.2)
<b>ESLICARBAZEPINE</b>	10 (0.0)	10 (0.0)
<b>ETHOSUXIMIDE</b>	12 (0.0)	13 (0.0)
<b>GABAPENTINE</b>	327 (0.4)	340 (0.3)
<b>LACOSAMIDE</b>	59 (0.1)	60 (0.1)
<b>LAMOTRIGINE</b>	2116 (2.3)	2218 (2.3)
<b>LEVETIRACETAM</b>	819 (0.9)	848 (0.9)
<b>MIDAZOLAM</b>	4 (0.0)	4 (0.0)
<b>OXCARBAZEPINE</b>	126 (0.1)	131 (0.1)
<b>PERAMPANEL</b>	6 (0.0)	6 (0.0)
<b>PHENOBARBITAL</b>	79 (0.1)	80 (0.1)
<b>PHENYTOINE</b>	5 (0.0)	6 (0.0)
<b>PREGABALINE</b>	1224 (1.3)	1272 (1.3)
<b>PRIMIDONE</b>	5 (0.0)	5 (0.0)
<b>RETIGABINE</b>	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>RUFINAMIDE</b>	1 (0.0)	1 (0.0)
<b>STIRIPENTOL</b>	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>TIAGABINE</b>	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>TOPIRAMATE</b>	432 (0.5)	447 (0.5)
<b>VIGABATRIN</b>	6 (0.0)	6 (0.0)
<b>ZONISAMIDE</b>	51 (0.1)	53 (0.1)
<b>LITHIUM</b>	210 (0.2)	218 (0.2)
<b>ARIPIRAZOLE</b>	823 (0.9)	844 (0.9)
<b>OLANZAPINE</b>	795 (0.9)	814 (0.8)
<b>QUETIAPINE</b>	481 (0.5)	498 (0.5)
<b>RISPERIDONE</b>	475 (0.5)	490 (0.5)

*Note :*

*Estimation médiane pour la date de début de grossesse et couverture théorique de 30 jours*

*\*Ac. valpro. Épilepsie : spécialités indiquées dans l'épilepsie (DEPAKINE®, MICROPAKINE® et génériques)*

*\*\*Ac. valpro. TB : spécialités indiquées dans le trouble bipolaire (DEPAKOTE® et DEPAMIDE®)*

#### Annexe 4 : Analyse de sensibilité sur la date de début de grossesse

Tableau 1 : Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés et débutant entre 2007 et 2014 (et fréquence d'exposition pour 1000 grossesses présentant la même issue) selon l'issue de la grossesse

		Estimation médiane	Borne basse	Borne haute
<b>Ac. valpro. Épilepsie*</b>	Total accouchement	5772 (1.0)	5719 (1.0)	5815 (1.0)
	Total inter. gross.	1765 (1.3)	1638 (1.2)	1880 (1.3)
	Total GEU + FCS + autres	667 (1.3)	601 (1.2)	738 (1.4)
	Total	8204 (1.1)	7958 (1.1)	8433 (1.1)
<b>Ac. valpro. TB**</b>	Total accouchement	3062 (0.5)	2971 (0.5)	3149 (0.6)
	Total inter. gross.	2547 (1.8)	2321 (1.6)	2797 (2.0)
	Total GEU + FCS + autres	540 (1.0)	432 (0.8)	671 (1.3)
	Total	6149 (0.8)	5724 (0.8)	6617 (0.9)
<b>Total acide valproïque</b>	Total accouchement	8816 (1.6)	8673 (1.5)	8945 (1.6)
	Total inter. gross.	4300 (3.0)	3948 (2.8)	4662 (3.3)
	Total GEU + FCS + autres	1206 (2.3)	1033 (2.0)	1406 (2.7)
	Total	14322 (1.9)	13654 (1.8)	15013 (2.0)

Note :

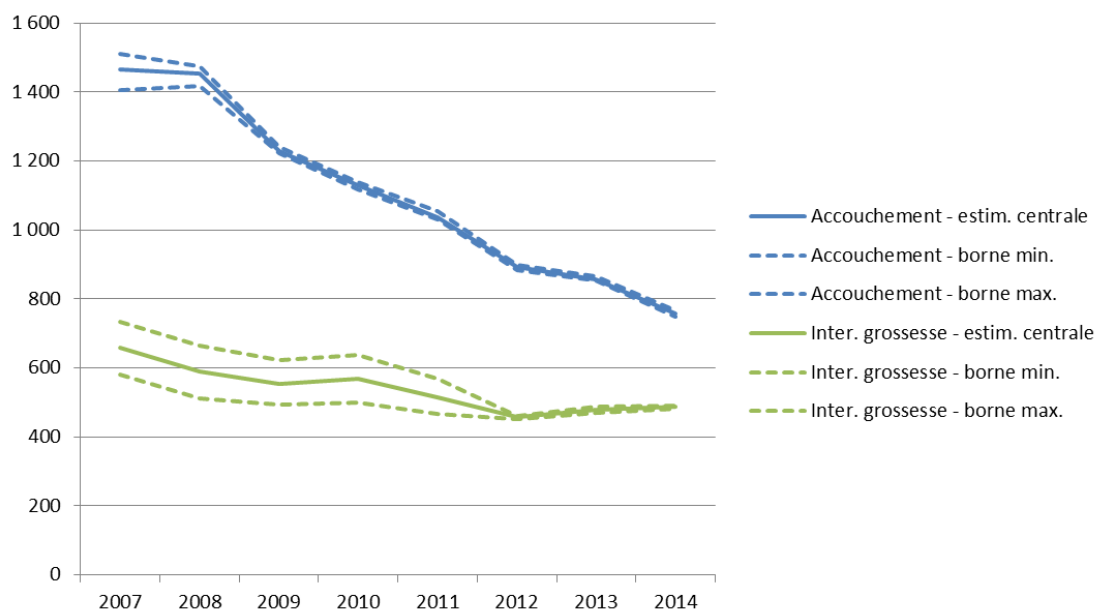
RG (y c SLM)

Couverture théorique de 30 jours

\* Ac. valpro. Épilepsie: spécialités indiquées dans l'épilepsie (DEPAKINE®, MICROPAKINE® et génériques)

\*\* Ac. valpro. TB: spécialités indiquées dans le trouble bipolaire (DEPAKOTE® et DEPAMIDE®)

Figure 1. Evolution du nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés (toutes indications) selon l'issue de la grossesse  
Estimation médiane, bornes haute et basse



## Annexe 5 : Analyse de sensibilité sur la durée de couverture théorique

Tableau 1 : Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés (et fréquence d'exposition pour 1000 grossesses présentant la même issue) selon l'issue et l'année de début de la grossesse pour une durée de couverture théorique de 40 jours

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2014 tous régimes	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
<b>Ac. valpro. Épilepsie*</b>	Total accouchement	1087 (1.6)	1017 (1.4)	842 (1.2)	750 (1.0)	684 (1.0)	559 (0.8)	526 (0.8)	450 (0.7)	471 (0.7)	5915 (1.1)	-58.6
	Total inter. gross.	308 (1.8)	263 (1.5)	251 (1.5)	231 (1.3)	204 (1.2)	197 (1.1)	186 (1.0)	195 (1.1)	200 (1.0)	1835 (1.3)	-36.7
	Total GEU + FCS + autres	127 (1.8)	117 (1.8)	101 (1.5)	92 (1.4)	80 (1.2)	68 (1.1)	70 (1.1)	41 (0.7)	43 (0.7)	696 (1.3)	-67.7
	Total	1522 (1.6)	1397 (1.5)	1194 (1.3)	1073 (1.1)	968 (1.0)	824 (0.9)	782 (0.8)	686 (0.7)	714 (0.7)	8446 (1.1)	-54.9
<b>Ac. valpro. TB**</b>	Total accouchement	444 (0.6)	492 (0.7)	433 (0.6)	439 (0.6)	408 (0.6)	385 (0.5)	383 (0.5)	366 (0.5)	377 (0.5)	3350 (0.6)	-17.6
	Total inter. gross.	383 (2.2)	356 (2.1)	332 (2.0)	365 (2.1)	341 (2.0)	285 (1.7)	324 (1.7)	319 (1.7)	327 (1.7)	2705 (1.9)	-16.7
	Total GEU + FCS + autres	73 (1.0)	82 (1.2)	76 (1.1)	73 (1.1)	79 (1.2)	78 (1.3)	66 (1.1)	55 (0.9)	58 (0.9)	582 (1.1)	-24.7
	Total	900 (1.0)	930 (1.0)	841 (0.9)	877 (0.9)	828 (0.9)	748 (0.8)	773 (0.8)	740 (0.8)	762 (0.8)	6637 (0.9)	-17.8
<b>Total acide valproïque</b>	Total accouchement	1526 (2.2)	1508 (2.1)	1272 (1.8)	1186 (1.6)	1092 (1.5)	941 (1.3)	905 (1.3)	815 (1.2)	847 (1.2)	9245 (1.6)	-46.6
	Total inter. gross.	691 (4.0)	618 (3.6)	583 (3.4)	593 (3.4)	544 (3.1)	480 (2.8)	509 (2.7)	510 (2.8)	522 (2.7)	4528 (3.2)	-26.2
	Total GEU + FCS + autres	199 (2.8)	199 (3.0)	177 (2.6)	165 (2.5)	159 (2.4)	146 (2.4)	136 (2.2)	96 (1.6)	101 (1.6)	1277 (2.5)	-51.8
	Total	2416 (2.6)	2325 (2.5)	2032 (2.1)	1944 (2.0)	1795 (1.9)	1567 (1.7)	1550 (1.6)	1421 (1.5)	1470 (1.5)	15050 (2.0)	-41.2

Note :

RG (y c SLM)

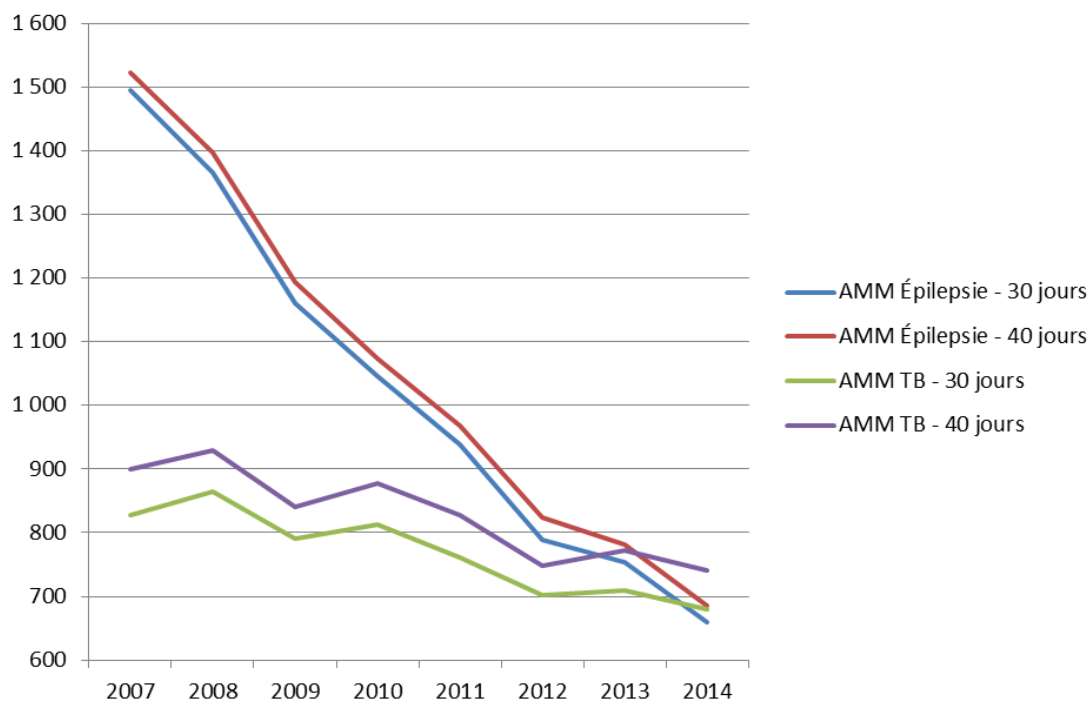
Estimation médiane pour la date de début de grossesse

\* Ac. valpro. Épilepsie : spécialités indiquées dans l'épilepsie (DEPAKINE®, MICROPAKINE® et génériques)

\*\* Ac. valpro. TB : spécialités indiquées dans le trouble bipolaire (DEPAKOTE® et DEPAMIDE®)



Figure 1. Evolution du nombre de grossesses exposées selon l'AMM de la spécialité d'acide valproïque délivrée : comparaison des hypothèses de 30 ou 40 jours de couverture pour une délivrance



## Annexe 6: Comparaison des deux algorithmes d'identification des contextes pathologiques de prescriptions

Tableau 1 : Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque quelle que soit l'indication de la spécialité selon le contexte pathologique et l'année de début de la grossesse

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<b>Algorithme 1</b>								
Epilepsie	1 125	1 054	861	757	698	592	550	488
Epilepsie + mal. psy.	436	392	364	351	310	256	271	223
Trouble bipolaire	755	783	723	745	691	638	637	622
<b>Algorithme 2</b>								
Epilepsie	944	876	724	644	605	505	470	408
Epilepsie + mal. psy.	289	270	256	228	188	147	169	135
Trouble bipolaire	350	374	347	368	371	302	300	276
Autres maladies psy.	528	515	466	469	424	424	428	415
Autres	205	194	155	144	111	108	91	99

Note :

RG (y c SLM)

Estimation médiane pour la date de début de grossesse et couverture théorique de 30 jours

Figure 1. Evolution du nombre de grossesses exposées pour le contexte pathologique « épilepsie » et « épilepsie et maladie psy. » (avec algorithme 1)

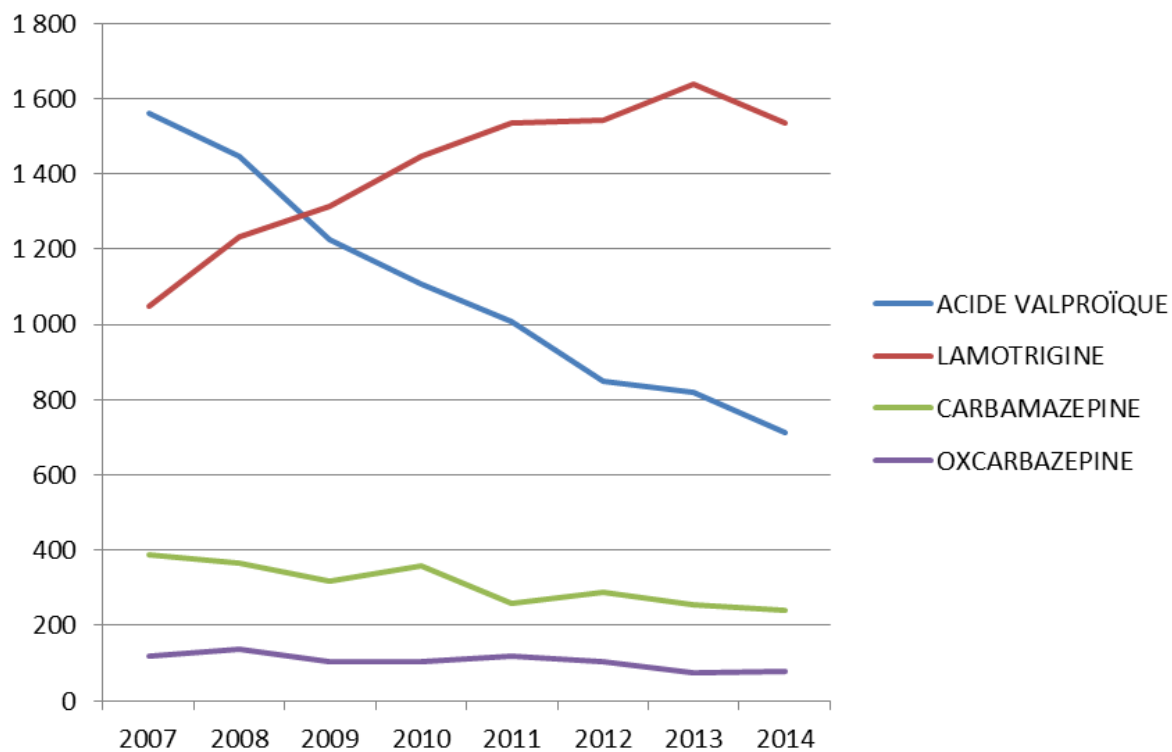
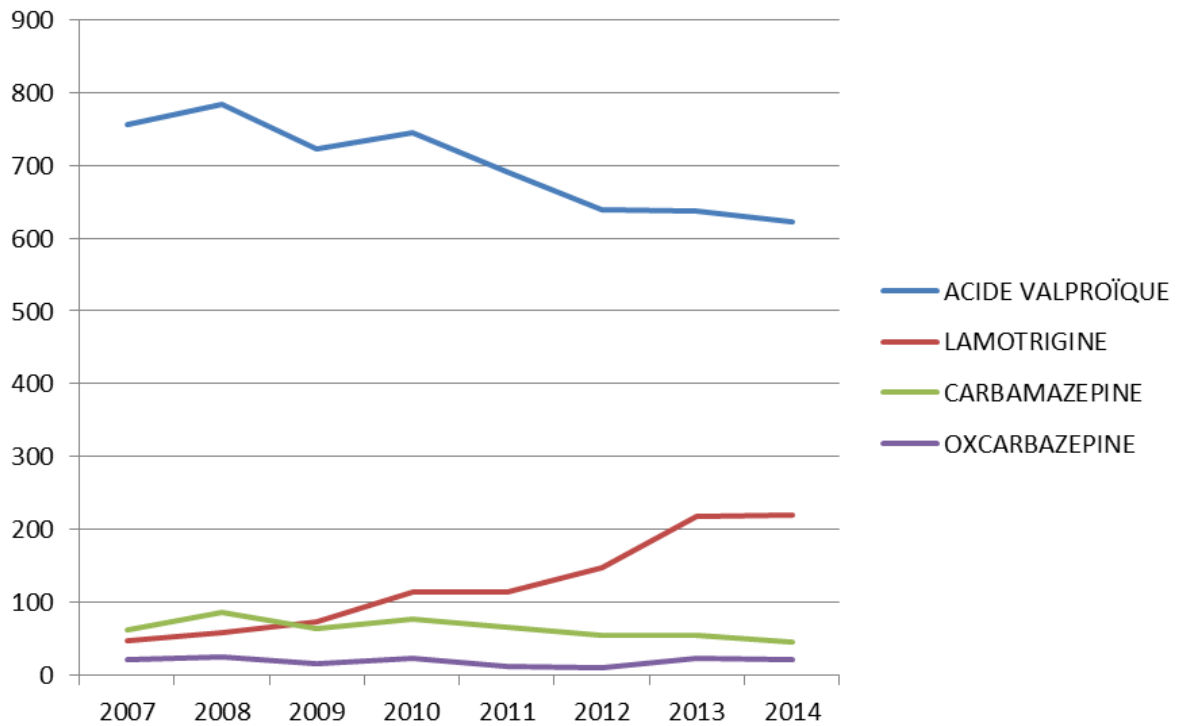


Figure 2. Evolution du nombre de grossesses exposées pour le contexte pathologique « trouble bipolaire » (avec algorithme 1)



**Annexe 7 : Fréquence d'exposition pendant la grossesse aux médicaments de l'épilepsie et du trouble bipolaire en fonction des contextes pathologiques des algorithmes 1 et 2**

**Algorithme 1 :**

Tableau 1 : Nombre de grossesses exposées aux médicaments de l'épilepsie et du trouble bipolaire (et fréquence d'exposition pour 1000 femmes enceintes présentant le même contexte pathologique) selon l'issue, le contexte pathologique et l'année de début de la grossesse

	<b>Issue</b>	<b>Contexte patho.</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	
Acide valproïque : spécialités indiquées dans l'épilepsie (DEPAKINE®, MICROPAKINE® et génériques)	Total accouchement	Epilepsie	828 (146.2)	801 (138.5)	628 (116.2)	554 (102.9)	511 (99.1)	414 (83.0)	378 (76.9)	322 (73.3)	
		Epilepsie + mal. psy.	244 (118.0)	197 (99.7)	196 (100.9)	180 (96.1)	154 (86.5)	125 (73.7)	131 (80.5)	109 (70.3)	
	Total inter. gross.	Epilepsie	206 (130.4)	183 (120.4)	171 (124.0)	136 (92.0)	136 (100.1)	131 (96.1)	124 (89.8)	139 (101.7)	
		Epilepsie + mal. psy.	91 (93.3)	71 (77.3)	69 (83.4)	85 (99.5)	63 (80.5)	54 (73.5)	55 (75.8)	51 (71.5)	
	Total GEU + FCS + autres	Epilepsie	91 (138.3)	70 (126.4)	62 (98.9)	67 (116.1)	51 (96.6)	47 (89.9)	48 (106.4)	27 (56.0)	
		Epilepsie + mal. psy.	34 (103.3)	43 (146.8)	34 (110.7)	24 (88.9)	23 (87.8)	18 (81.4)	17 (79.8)	11 (52.6)	
	Total	Epilepsie	1125 (142.4)	1054 (134.1)	861 (116.2)	757 (101.7)	698 (99.1)	592 (86.2)	550 (81.5)	488 (78.2)	
		Epilepsie + mal. psy.	369 (109.5)	311 (97.6)	299 (97.2)	289 (96.4)	240 (85.0)	197 (74.3)	203 (79.1)	171 (69.2)	
	Acide valproïque : spécialités indiquées dans le trouble bipolaire (DEPAKOTE® et DEPAMIDE®)	Total accouchement	Epilepsie + mal. psy.	32 (15.5)	39 (19.7)	40 (20.6)	26 (13.9)	27 (15.2)	34 (20.0)	38 (23.4)	31 (20.0)
			Trouble bipolaire	367 (45.5)	416 (54.3)	366 (49.9)	372 (52.6)	345 (53.3)	322 (54.1)	312 (55.2)	295 (56.4)
Total inter. gross.		Epilepsie + mal. psy.	29 (29.7)	34 (37.0)	23 (27.8)	33 (38.6)	37 (47.3)	26 (35.4)	27 (37.2)	22 (30.9)	
		Trouble bipolaire	331 (79.3)	301 (78.0)	290 (80.1)	316 (90.2)	279 (83.4)	247 (83.3)	273 (90.7)	279 (102.6)	
Total GEU + FCS + autres		Epilepsie + mal. psy.	12 (36.5)	9 (30.7)	5 (16.3)	9 (33.3)	7 (26.7)	4 (18.1)	7 (32.9)	4 (19.1)	
		Trouble bipolaire	57 (49.2)	66 (63.7)	67 (65.4)	57 (60.6)	67 (77.4)	69 (85.3)	52 (65.8)	48 (67.6)	
Total		Epilepsie + mal. psy.	73 (21.7)	82 (25.7)	68 (22.1)	68 (22.7)	71 (25.1)	64 (24.1)	72 (28.1)	57 (23.1)	
		Trouble bipolaire	755 (56.4)	783 (62.4)	723 (60.3)	745 (64.7)	691 (64.7)	638 (65.6)	637 (67.4)	622 (71.8)	
Total acide valproïque	Total accouchement	Epilepsie	828 (146.2)	801 (138.5)	628 (116.2)	554 (102.9)	511 (99.1)	414 (83.0)	378 (76.9)	322 (73.3)	
		Epilepsie + mal. psy.	271 (131.1)	236 (119.4)	233 (119.9)	203 (108.3)	181 (101.7)	156 (91.9)	166 (102.0)	139 (89.7)	
		Trouble bipolaire	367 (45.5)	416 (54.3)	366 (49.9)	372 (52.6)	345 (53.3)	322 (54.1)	312 (55.2)	295 (56.4)	
	Total inter. gross.	Epilepsie	206 (130.4)	183 (120.4)	171 (124.0)	136 (92.0)	136 (100.1)	131 (96.1)	124 (89.8)	139 (101.7)	
		Epilepsie + mal. psy.	120 (123.1)	104 (113.2)	92 (111.2)	115 (134.7)	99 (126.4)	78 (106.1)	81 (111.6)	69 (96.8)	
		Trouble bipolaire	331 (79.3)	301 (78.0)	290 (80.1)	316 (90.2)	279 (83.4)	247 (83.3)	273 (90.7)	279 (102.6)	
		Epilepsie	91 (138.3)	70 (126.4)	62 (98.9)	67 (116.1)	51 (96.6)	47 (89.9)	48 (106.4)	27 (56.0)	

	<b>Issue</b>	<b>Contexte patho.</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>
CARBAMAZEPINE	Total GEU + FCS + autres	Epilepsie + mal. psy.	45 (136.8)	52 (177.5)	39 (127.0)	33 (122.2)	30 (114.5)	22 (99.5)	24 (112.7)	15 (71.8)
		Trouble bipolaire	57 (49.2)	66 (63.7)	67 (65.4)	57 (60.6)	67 (77.4)	69 (85.3)	52 (65.8)	48 (67.6)
	Total	Epilepsie	1125 (142.4)	1054 (134.1)	861 (116.2)	757 (101.7)	698 (99.1)	592 (86.2)	550 (81.5)	488 (78.2)
		Epilepsie + mal. psy.	436 (129.3)	392 (123.0)	364 (118.3)	351 (117.1)	310 (109.7)	256 (96.5)	271 (105.6)	223 (90.2)
		Trouble bipolaire	755 (56.4)	783 (62.4)	723 (60.3)	745 (64.7)	691 (64.7)	638 (65.6)	637 (67.4)	622 (71.8)
	Total accouchement	Epilepsie	196 (34.6)	194 (33.5)	169 (31.3)	183 (34.0)	145 (28.1)	145 (29.1)	134 (27.3)	126 (28.7)
		Epilepsie + mal. psy.	60 (29.0)	76 (38.5)	60 (30.9)	66 (35.2)	56 (31.5)	66 (38.9)	48 (29.5)	36 (23.2)
		Trouble bipolaire	35 (4.3)	52 (6.8)	36 (4.9)	41 (5.8)	37 (5.7)	25 (4.2)	26 (4.6)	26 (5.0)
		Autres maladies psy.	28 (0.5)	32 (0.6)	34 (0.6)	23 (0.4)	26 (0.5)	22 (0.4)	24 (0.5)	20 (0.4)
		Autres	105 (0.2)	100 (0.2)	76 (0.1)	86 (0.1)	85 (0.1)	81 (0.1)	57 (0.1)	68 (0.1)
	Total inter. gross.	Epilepsie	59 (37.3)	48 (31.6)	39 (28.3)	50 (33.8)	24 (17.7)	33 (24.2)	36 (26.1)	44 (32.2)
		Epilepsie + mal. psy.	34 (34.9)	25 (27.2)	21 (25.4)	25 (29.3)	19 (24.3)	18 (24.5)	20 (27.5)	19 (26.6)
		Trouble bipolaire	25 (6.0)	29 (7.5)	24 (6.6)	30 (8.6)	25 (7.5)	24 (8.1)	25 (8.3)	16 (5.9)
		Autres maladies psy.	17 (0.8)	15 (0.8)	18 (0.9)	11 (0.6)	12 (0.6)	13 (0.7)	15 (0.8)	11 (0.6)
		Autres	35 (0.2)	33 (0.2)	22 (0.2)	22 (0.1)	20 (0.1)	28 (0.2)	25 (0.2)	32 (0.2)
	Total GEU + FCS + autres	Epilepsie	27 (41.0)	16 (28.9)	22 (35.1)	23 (39.9)	10 (18.9)	18 (34.4)	14 (31.0)	10 (20.7)
		Epilepsie + mal. psy.	13 (39.5)	8 (27.3)	7 (22.8)	11 (40.7)	6 (22.9)	9 (40.7)	3 (14.1)	5 (23.9)
		Trouble bipolaire	3 (2.6)	6 (5.8)	4 (3.9)	7 (7.4)	5 (5.8)	6 (7.4)	4 (5.1)	3 (4.2)
		Autres maladies psy.	3 (0.4)	6 (0.9)	4 (0.6)	8 (1.2)	1 (0.2)	5 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)
	Autres	15 (0.2)	10 (0.2)	19 (0.3)	12 (0.2)	16 (0.3)	11 (0.2)	3 (0.1)	8 (0.1)	
Total	Epilepsie	282 (35.7)	258 (32.8)	230 (31.0)	256 (34.4)	179 (25.4)	196 (28.5)	184 (27.3)	180 (28.8)	
	Epilepsie + mal. psy.	107 (31.7)	109 (34.2)	88 (28.6)	102 (34.0)	81 (28.7)	93 (35.1)	71 (27.7)	60 (24.3)	
	Trouble bipolaire	63 (4.7)	87 (6.9)	64 (5.3)	78 (6.8)	67 (6.3)	55 (5.7)	55 (5.8)	45 (5.2)	
	Autres maladies psy.	48 (0.6)	53 (0.7)	56 (0.7)	42 (0.5)	39 (0.5)	40 (0.5)	40 (0.5)	32 (0.5)	
	Autres	155 (0.2)	143 (0.2)	117 (0.1)	120 (0.1)	121 (0.1)	120 (0.1)	85 (0.1)	108 (0.1)	
CLONAZEPAM	Total accouchement	Epilepsie	94 (16.6)	101 (17.5)	91 (16.8)	85 (15.8)	74 (14.4)	39 (7.8)	34 (6.9)	34 (7.7)
		Epilepsie + mal. psy.	75 (36.3)	92 (46.6)	96 (49.4)	92 (49.1)	61 (34.3)	34 (20.0)	24 (14.8)	19 (12.3)
		Trouble bipolaire	123 (15.3)	142 (18.5)	122 (16.6)	158 (22.3)	96 (14.8)	12 (2.0)	7 (1.2)	7 (1.3)
		Autres maladies psy.	360 (6.8)	375 (7.1)	352 (6.6)	373 (7.0)	270 (5.2)	65 (1.3)	31 (0.6)	45 (1.0)
		Autres	874 (1.4)	902 (1.4)	852 (1.3)	871 (1.3)	661 (1.0)	116 (0.2)	65 (0.1)	51 (0.1)
	Total inter. gross.	Epilepsie	22 (13.9)	17 (11.2)	12 (8.7)	23 (15.6)	16 (11.8)	9 (6.6)	9 (6.5)	5 (3.7)
		Epilepsie + mal. psy.	49 (50.3)	41 (44.6)	31 (37.5)	42 (49.2)	36 (46.0)	9 (12.2)	4 (5.5)	9 (12.6)

	<b>Issue</b>	<b>Contexte patho.</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>
		Trouble bipolaire	83 (19.9)	84 (21.8)	99 (27.3)	87 (24.8)	70 (20.9)	11 (3.7)	3 (1.0)	4 (1.5)
		Autres maladies psy.	186 (9.2)	156 (7.8)	136 (7.1)	171 (8.6)	150 (7.9)	35 (1.9)	13 (0.7)	6 (0.3)
		Autres	237 (1.6)	233 (1.6)	214 (1.5)	185 (1.2)	164 (1.1)	29 (0.2)	26 (0.2)	12 (0.1)
		Epilepsie	10 (15.2)	9 (16.2)	5 (8.0)	6 (10.4)	6 (11.4)	5 (9.6)	3 (6.7)	1 (2.1)
	Total GEU + FCS + autres	Epilepsie + mal. psy.	14 (42.6)	9 (30.7)	15 (48.9)	14 (51.9)	10 (38.2)	4 (18.1)	1 (4.7)	2 (9.6)
		Trouble bipolaire	15 (12.9)	19 (18.3)	23 (22.4)	15 (16.0)	16 (18.5)	5 (6.2)	2 (2.5)	1 (1.4)
		Autres maladies psy.	51 (7.3)	38 (5.8)	51 (7.7)	39 (5.9)	43 (6.8)	6 (1.0)	3 (0.5)	5 (0.9)
		Autres	114 (1.9)	81 (1.4)	63 (1.1)	86 (1.5)	66 (1.1)	9 (0.2)	6 (0.1)	9 (0.2)
		Epilepsie	126 (15.9)	127 (16.2)	108 (14.6)	114 (15.3)	96 (13.6)	53 (7.7)	46 (6.8)	40 (6.4)
		Epilepsie + mal. psy.	138 (40.9)	142 (44.5)	142 (46.1)	148 (49.4)	107 (37.9)	47 (17.7)	29 (11.3)	30 (12.1)
	Total	Trouble bipolaire	221 (16.5)	245 (19.5)	244 (20.4)	260 (22.6)	182 (17.0)	28 (2.9)	12 (1.3)	12 (1.4)
		Autres maladies psy.	597 (7.4)	569 (7.1)	539 (6.8)	583 (7.3)	463 (6.0)	106 (1.4)	47 (0.6)	56 (0.8)
		Autres	1225 (1.5)	1216 (1.4)	1129 (1.3)	1142 (1.3)	891 (1.0)	154 (0.2)	97 (0.1)	72 (0.1)
	Total accouchement	Epilepsie	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	9 (1.8)	4 (0.9)
		Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	5 (3.1)	1 (0.6)
	Total inter. gross.	Epilepsie	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	3 (2.2)
		Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	1 (1.4)
ESLICARBAZEPINE	Total GEU + FCS + autres	Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.4)	1 (4.8)
	Total	Epilepsie	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	12 (1.8)	7 (1.1)
		Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	9 (3.5)	3 (1.2)
	Total accouchement	Epilepsie	11 (1.9)	11 (1.9)	3 (0.6)	5 (0.9)	2 (0.4)	7 (1.4)	8 (1.6)	9 (2.0)
		Epilepsie + mal. psy.	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
	Total inter. gross.	Epilepsie	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (2.2)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.7)	0 (0.0)
		Epilepsie + mal. psy.	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)
ETHOSUXIMIDE	Total GEU + FCS + autres	Epilepsie	1 (1.5)	1 (1.8)	2 (3.2)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
	Total	Epilepsie	13 (1.6)	14 (1.8)	8 (1.1)	7 (0.9)	2 (0.3)	9 (1.3)	10 (1.5)	9 (1.4)
		Epilepsie + mal. psy.	3 (0.9)	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.2)
	Total accouchement	Epilepsie	49 (8.6)	37 (6.4)	30 (5.5)	24 (4.5)	25 (4.8)	20 (4.0)	16 (3.3)	9 (2.0)
GABAPENTINE		Epilepsie + mal. psy.	22 (10.6)	10 (5.1)	11 (5.7)	16 (8.5)	10 (5.6)	15 (8.8)	4 (2.5)	8 (5.2)

	<b>Issue</b>	<b>Contexte patho.</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>
		Trouble bipolaire	5 (0.6)	7 (0.9)	7 (1.0)	5 (0.7)	6 (0.9)	7 (1.2)	9 (1.6)	11 (2.1)
		Autres maladies psy.	28 (0.5)	31 (0.6)	38 (0.7)	26 (0.5)	23 (0.4)	42 (0.8)	45 (0.9)	48 (1.0)
		Autres	106 (0.2)	73 (0.1)	77 (0.1)	73 (0.1)	89 (0.1)	121 (0.2)	131 (0.2)	145 (0.2)
		Epilepsie	16 (10.1)	10 (6.6)	11 (8.0)	12 (8.1)	3 (2.2)	3 (2.2)	3 (2.2)	4 (2.9)
	Total inter. gross.	Epilepsie + mal. psy.	12 (12.3)	5 (5.4)	9 (10.9)	7 (8.2)	3 (3.8)	6 (8.2)	2 (2.8)	5 (7.0)
		Trouble bipolaire	8 (1.9)	2 (0.5)	4 (1.1)	5 (1.4)	6 (1.8)	3 (1.0)	4 (1.3)	1 (0.4)
		Autres maladies psy.	15 (0.7)	21 (1.1)	16 (0.8)	11 (0.6)	19 (1.0)	21 (1.1)	14 (0.7)	16 (0.9)
		Autres	37 (0.3)	24 (0.2)	26 (0.2)	32 (0.2)	22 (0.1)	29 (0.2)	37 (0.2)	57 (0.4)
		Epilepsie	6 (9.1)	3 (5.4)	1 (1.6)	6 (10.4)	4 (7.6)	2 (3.8)	3 (6.7)	1 (2.1)
	Total GEU + FCS + autres	Epilepsie + mal. psy.	3 (9.1)	2 (6.8)	2 (6.5)	4 (14.8)	4 (15.3)	1 (4.5)	1 (4.7)	0 (0.0)
		Trouble bipolaire	3 (2.6)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (1.4)
		Autres maladies psy.	7 (1.0)	7 (1.1)	6 (0.9)	2 (0.3)	7 (1.1)	2 (0.3)	5 (0.9)	5 (0.9)
		Autres	14 (0.2)	15 (0.3)	13 (0.2)	8 (0.1)	7 (0.1)	16 (0.3)	8 (0.1)	16 (0.3)
		Epilepsie	71 (9.0)	50 (6.4)	42 (5.7)	42 (5.6)	32 (4.5)	25 (3.6)	22 (3.3)	14 (2.2)
		Epilepsie + mal. psy.	37 (11.0)	17 (5.3)	22 (7.1)	27 (9.0)	17 (6.0)	22 (8.3)	7 (2.7)	13 (5.3)
	Total	Trouble bipolaire	16 (1.2)	10 (0.8)	12 (1.0)	10 (0.9)	14 (1.3)	12 (1.2)	14 (1.5)	13 (1.5)
		Autres maladies psy.	50 (0.6)	59 (0.7)	60 (0.8)	39 (0.5)	49 (0.6)	65 (0.9)	64 (0.9)	69 (1.0)
		Autres	157 (0.2)	112 (0.1)	116 (0.1)	113 (0.1)	118 (0.1)	166 (0.2)	176 (0.2)	218 (0.3)
	Total accouchement	Epilepsie	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	9 (1.7)	14 (2.7)	19 (3.8)	21 (4.3)	33 (7.5)
		Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	5 (2.7)	8 (4.5)	5 (2.9)	16 (9.8)	10 (6.5)
	Total inter. gross.	Epilepsie	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.4)	10 (7.4)	12 (8.8)	10 (7.2)	7 (5.1)
		Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (3.5)	5 (6.4)	8 (10.9)	4 (5.5)	5 (7.0)
LACOSAMIDE	Total GEU + FCS + autres	Epilepsie	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	7 (13.4)	4 (8.9)	2 (4.1)
		Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.7)	2 (9.6)
	Total	Epilepsie	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	14 (1.9)	26 (3.7)	38 (5.5)	35 (5.2)	42 (6.7)
		Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	8 (2.7)	13 (4.6)	13 (4.9)	21 (8.2)	17 (6.9)
		Epilepsie	656 (115.8)	768 (132.8)	830 (153.5)	891 (165.5)	988 (191.7)	1002 (201.0)	1042 (212.1)	939 (213.8)
		Epilepsie + mal. psy.	149 (72.1)	187 (94.6)	219 (112.7)	256 (136.6)	242 (136.0)	225 (132.6)	261 (160.4)	250 (161.3)
	Total accouchement	Trouble bipolaire	32 (4.0)	37 (4.8)	49 (6.7)	77 (10.9)	78 (12.1)	97 (16.3)	154 (27.2)	150 (28.7)
		Autres maladies psy.	26 (0.5)	19 (0.4)	25 (0.5)	23 (0.4)	25 (0.5)	35 (0.7)	47 (0.9)	49 (1.1)
		Autres	170 (0.3)	146 (0.2)	149 (0.2)	158 (0.2)	146 (0.2)	144 (0.2)	144 (0.2)	231 (0.4)
		Epilepsie	127 (80.4)	124 (81.6)	127 (92.1)	127 (85.9)	154 (113.4)	139 (102.0)	174 (126.0)	159 (116.3)

	<b>Issue</b>	<b>Contexte patho.</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>
	Total inter. gross.	Epilepsie + mal. psy.	38 (39.0)	53 (57.7)	45 (54.4)	70 (82.0)	51 (65.1)	57 (77.6)	59 (81.3)	83 (116.4)
		Trouble bipolaire	8 (1.9)	19 (4.9)	22 (6.1)	32 (9.1)	29 (8.7)	41 (13.8)	48 (16.0)	55 (20.2)
		Autres maladies psy.	4 (0.2)	12 (0.6)	7 (0.4)	15 (0.8)	12 (0.6)	7 (0.4)	16 (0.8)	19 (1.1)
		Autres	32 (0.2)	27 (0.2)	31 (0.2)	22 (0.1)	14 (0.1)	35 (0.2)	38 (0.2)	42 (0.3)
	Total GEU + FCS + autres	Epilepsie	56 (85.1)	69 (124.5)	73 (116.4)	81 (140.4)	80 (151.5)	95 (181.6)	80 (177.4)	78 (161.8)
		Epilepsie + mal. psy.	22 (66.9)	30 (102.4)	21 (68.4)	23 (85.2)	20 (76.3)	25 (113.1)	23 (108.0)	25 (119.6)
		Trouble bipolaire	7 (6.0)	2 (1.9)	3 (2.9)	6 (6.4)	8 (9.2)	9 (11.1)	17 (21.5)	16 (22.5)
		Autres maladies psy.	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.7)	7 (1.3)
	Total	Autres	12 (0.2)	11 (0.2)	17 (0.3)	12 (0.2)	17 (0.3)	9 (0.2)	15 (0.3)	13 (0.2)
		Epilepsie	839 (106.2)	961 (122.3)	1030 (139.0)	1099 (147.7)	1222 (173.6)	1236 (179.9)	1296 (192.1)	1176 (188.5)
		Epilepsie + mal. psy.	209 (62.0)	270 (84.7)	285 (92.6)	349 (116.4)	313 (110.8)	307 (115.7)	343 (133.7)	358 (144.8)
		Trouble bipolaire	47 (3.5)	58 (4.6)	74 (6.2)	115 (10.0)	115 (10.8)	147 (15.1)	219 (23.2)	221 (25.5)
		Autres maladies psy.	31 (0.4)	31 (0.4)	35 (0.4)	40 (0.5)	38 (0.5)	45 (0.6)	67 (0.9)	75 (1.1)
		Autres	214 (0.3)	184 (0.2)	197 (0.2)	192 (0.2)	177 (0.2)	188 (0.2)	197 (0.2)	286 (0.3)
Total accouchement		Epilepsie	133 (23.5)	184 (31.8)	246 (45.5)	286 (53.1)	329 (63.8)	379 (76.0)	423 (86.1)	462 (105.2)
Epilepsie + mal. psy.		53 (25.6)	83 (42.0)	95 (48.9)	91 (48.6)	104 (58.4)	122 (71.9)	131 (80.5)	148 (95.5)	
LEVETIRACETAM	Total inter. gross.	Epilepsie	43 (27.2)	80 (52.6)	58 (42.1)	84 (56.8)	93 (68.5)	90 (66.0)	103 (74.6)	107 (78.3)
		Epilepsie + mal. psy.	29 (29.7)	27 (29.4)	35 (42.3)	46 (53.9)	44 (56.2)	61 (83.0)	41 (56.5)	52 (72.9)
	Total GEU + FCS + autres	Epilepsie	7 (10.6)	17 (30.7)	25 (39.9)	24 (41.6)	26 (49.2)	33 (63.1)	28 (62.1)	34 (70.5)
		Epilepsie + mal. psy.	5 (15.2)	9 (30.7)	9 (29.3)	13 (48.1)	12 (45.8)	9 (40.7)	13 (61.0)	16 (76.6)
	Total	Epilepsie	183 (23.2)	281 (35.8)	329 (44.4)	394 (53.0)	448 (63.6)	502 (73.1)	554 (82.1)	603 (96.6)
		Epilepsie + mal. psy.	87 (25.8)	119 (37.3)	139 (45.2)	150 (50.0)	160 (56.6)	192 (72.4)	185 (72.1)	216 (87.4)
MIDAZOLAM	Total accouchement	Epilepsie	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
		Autres maladies psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
		Autres	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
	Total inter. gross.	Autres maladies psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Epilepsie	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)
	Total	Autres maladies psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
Autres		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)	
OXCARBAZEPINE	Total accouchement	Epilepsie	61 (10.8)	63 (10.9)	57 (10.5)	48 (8.9)	66 (12.8)	58 (11.6)	36 (7.3)	39 (8.9)
		Epilepsie + mal. psy.	21 (10.2)	29 (14.7)	10 (5.1)	19 (10.1)	17 (9.6)	14 (8.2)	14 (8.6)	15 (9.7)



<b>Issue</b>	<b>Contexte patho.</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	
Total inter. gross.	Trouble bipolaire	13 (1.6)	7 (0.9)	8 (1.1)	13 (1.8)	7 (1.1)	8 (1.3)	12 (2.1)	16 (3.1)	
	Autres maladies psy.	5 (0.1)	0 (0.0)	8 (0.1)	6 (0.1)	4 (0.1)	6 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.0)	
	Autres	12 (0.0)	13 (0.0)	14 (0.0)	15 (0.0)	10 (0.0)	12 (0.0)	9 (0.0)	14 (0.0)	
	Epilepsie	16 (10.1)	28 (18.4)	19 (13.8)	14 (9.5)	19 (14.0)	22 (16.1)	14 (10.1)	17 (12.4)	
	Epilepsie + mal. psy.	11 (11.3)	8 (8.7)	10 (12.1)	16 (18.7)	13 (16.6)	8 (10.9)	8 (11.0)	5 (7.0)	
	Trouble bipolaire	8 (1.9)	17 (4.4)	7 (1.9)	10 (2.9)	5 (1.5)	1 (0.3)	7 (2.3)	2 (0.7)	
	Autres maladies psy.	3 (0.1)	4 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)	4 (0.2)	3 (0.2)	6 (0.3)	2 (0.1)	
	Autres	7 (0.0)	4 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)	6 (0.0)	
	Epilepsie	6 (9.1)	4 (7.2)	5 (8.0)	4 (6.9)	1 (1.9)	2 (3.8)	1 (2.2)	3 (6.2)	
	Epilepsie + mal. psy.	4 (12.2)	4 (13.7)	1 (3.3)	1 (3.7)	2 (7.6)	0 (0.0)	2 (9.4)	0 (0.0)	
	Trouble bipolaire	1 (0.9)	2 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	5 (6.3)	3 (4.2)	
	Autres maladies psy.	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	
	Autres	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.1)	
	Total GEU + FCS + autres	Epilepsie	83 (10.5)	95 (12.1)	81 (10.9)	66 (8.9)	86 (12.2)	82 (11.9)	51 (7.6)	59 (9.5)
Epilepsie + mal. psy.		36 (10.7)	41 (12.9)	21 (6.8)	36 (12.0)	32 (11.3)	22 (8.3)	24 (9.4)	20 (8.1)	
Trouble bipolaire		22 (1.6)	26 (2.1)	16 (1.3)	24 (2.1)	13 (1.2)	10 (1.0)	24 (2.5)	21 (2.4)	
Autres maladies psy.		9 (0.1)	5 (0.1)	9 (0.1)	11 (0.1)	8 (0.1)	9 (0.1)	11 (0.1)	3 (0.0)	
Autres		20 (0.0)	19 (0.0)	17 (0.0)	19 (0.0)	12 (0.0)	16 (0.0)	16 (0.0)	23 (0.0)	
PERAMPANEL		Total accouchement								
		Epilepsie	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
		Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
		Total inter. gross.								
		Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)
		Total								
Epilepsie		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	
Epilepsie + mal. psy.		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	
PHENOBARBITAL		Total accouchement								
	Epilepsie	101 (17.8)	102 (17.6)	101 (18.7)	57 (10.6)	61 (11.8)	39 (7.8)	47 (9.6)	40 (9.1)	
	Epilepsie + mal. psy.	30 (14.5)	34 (17.2)	40 (20.6)	16 (8.5)	30 (16.9)	20 (11.8)	10 (6.1)	20 (12.9)	
	Total inter. gross.									
	Epilepsie	26 (16.5)	27 (17.8)	13 (9.4)	20 (13.5)	15 (11.0)	9 (6.6)	14 (10.1)	6 (4.4)	
	Epilepsie + mal. psy.	13 (13.3)	12 (13.1)	10 (12.1)	15 (17.6)	6 (7.7)	5 (6.8)	11 (15.2)	7 (9.8)	
	Total GEU + FCS + autres									
	Epilepsie	12 (18.2)	20 (36.1)	14 (22.3)	16 (27.7)	6 (11.4)	6 (11.5)	4 (8.9)	4 (8.3)	
Epilepsie + mal. psy.	5 (15.2)	5 (17.1)	3 (9.8)	4 (14.8)	1 (3.8)	0 (0.0)	3 (14.1)	2 (9.6)		
Total										
Epilepsie	139 (17.6)	149 (19.0)	128 (17.3)	93 (12.5)	82 (11.6)	54 (7.9)	65 (9.6)	50 (8.0)		

	<b>Issue</b>	<b>Contexte patho.</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	
		Epilepsie + mal. psy.	48 (14.2)	51 (16.0)	53 (17.2)	35 (11.7)	37 (13.1)	25 (9.4)	24 (9.4)	29 (11.7)	
PHENYTOINE	Total accouchement	Epilepsie	7 (1.2)	13 (2.2)	9 (1.7)	16 (3.0)	15 (2.9)	6 (1.2)	6 (1.2)	3 (0.7)	
		Epilepsie + mal. psy.	6 (2.9)	11 (5.6)	5 (2.6)	4 (2.1)	3 (1.7)	1 (0.6)	3 (1.8)	0 (0.0)	
	Total inter. gross.	Epilepsie	5 (3.2)	4 (2.6)	4 (2.9)	7 (4.7)	2 (1.5)	0 (0.0)	4 (2.9)	1 (0.7)	
		Epilepsie + mal. psy.	1 (1.0)	3 (3.3)	2 (2.4)	3 (3.5)	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.4)	
	Total GEU + FCS + autres	Epilepsie	2 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
		Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Total	Epilepsie	14 (1.8)	17 (2.2)	13 (1.8)	26 (3.5)	17 (2.4)	6 (0.9)	10 (1.5)	4 (0.6)	
		Epilepsie + mal. psy.	7 (2.1)	15 (4.7)	8 (2.6)	7 (2.3)	4 (1.4)	2 (0.8)	5 (1.9)	1 (0.4)	
	PREGABALINE	Total accouchement	Epilepsie	13 (2.3)	16 (2.8)	8 (1.5)	11 (2.0)	10 (1.9)	12 (2.4)	16 (3.3)	18 (4.1)
			Epilepsie + mal. psy.	13 (6.3)	16 (8.1)	8 (4.1)	20 (10.7)	13 (7.3)	22 (13.0)	11 (6.8)	8 (5.2)
Trouble bipolaire			25 (3.1)	12 (1.6)	19 (2.6)	26 (3.7)	25 (3.9)	23 (3.9)	23 (4.1)	20 (3.8)	
Autres maladies psy.			74 (1.4)	89 (1.7)	103 (1.9)	124 (2.3)	144 (2.8)	166 (3.3)	149 (3.0)	153 (3.3)	
Autres			234 (0.4)	293 (0.5)	348 (0.5)	398 (0.6)	402 (0.6)	480 (0.8)	568 (0.9)	606 (1.0)	
Total inter. gross.		Epilepsie	5 (3.2)	5 (3.3)	2 (1.5)	6 (4.1)	9 (6.6)	5 (3.7)	5 (3.6)	10 (7.3)	
		Epilepsie + mal. psy.	6 (6.2)	7 (7.6)	13 (15.7)	11 (12.9)	12 (15.3)	6 (8.2)	6 (8.3)	8 (11.2)	
		Trouble bipolaire	13 (3.1)	17 (4.4)	13 (3.6)	17 (4.9)	12 (3.6)	19 (6.4)	17 (5.6)	17 (6.3)	
		Autres maladies psy.	43 (2.1)	51 (2.6)	70 (3.6)	63 (3.2)	77 (4.0)	91 (4.9)	69 (3.6)	77 (4.3)	
		Autres	70 (0.5)	82 (0.6)	129 (0.9)	138 (0.9)	141 (0.9)	147 (1.0)	183 (1.1)	212 (1.3)	
Total GEU + FCS + autres		Epilepsie	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.6)	2 (3.5)	4 (7.6)	2 (3.8)	1 (2.2)	3 (6.2)	
		Epilepsie + mal. psy.	4 (12.2)	1 (3.4)	3 (9.8)	4 (14.8)	3 (11.5)	4 (18.1)	3 (14.1)	2 (9.6)	
		Trouble bipolaire	4 (3.5)	4 (3.9)	5 (4.9)	2 (2.1)	7 (8.1)	7 (8.7)	8 (10.1)	2 (2.8)	
		Autres maladies psy.	13 (1.8)	19 (2.9)	20 (3.0)	35 (5.3)	18 (2.8)	25 (4.2)	33 (5.7)	21 (4.0)	
		Autres	30 (0.5)	39 (0.7)	38 (0.6)	44 (0.7)	50 (0.9)	60 (1.1)	58 (1.0)	67 (1.3)	
Total		Epilepsie	18 (2.3)	22 (2.8)	11 (1.5)	19 (2.6)	23 (3.3)	19 (2.8)	22 (3.3)	31 (5.0)	
		Epilepsie + mal. psy.	23 (6.8)	24 (7.5)	24 (7.8)	35 (11.7)	28 (9.9)	32 (12.1)	20 (7.8)	18 (7.3)	
		Trouble bipolaire	42 (3.1)	33 (2.6)	37 (3.1)	45 (3.9)	44 (4.1)	49 (5.0)	48 (5.1)	39 (4.5)	
		Autres maladies psy.	130 (1.6)	159 (2.0)	193 (2.4)	222 (2.8)	239 (3.1)	282 (3.7)	251 (3.3)	251 (3.6)	
		Autres	334 (0.4)	414 (0.5)	515 (0.6)	580 (0.7)	593 (0.7)	687 (0.8)	809 (0.9)	885 (1.1)	
PRIMIDONE	Total accouchement	Epilepsie	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	
		Epilepsie + mal. psy.	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

	<b>Issue</b>	<b>Contexte patho.</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>
		Trouble bipolaire	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Autres maladies psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
		Autres	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
		Epilepsie	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
	Total inter. gross.	Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Trouble bipolaire	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Autres maladies psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
		Autres	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)
	Total GEU + FCS + autres	Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Autres maladies psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
		Epilepsie	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.3)
		Epilepsie + mal. psy.	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	Trouble bipolaire	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Autres maladies psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
		Autres	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)
	Total accouchement	Epilepsie	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
RETIGABINE	Total inter. gross.	Epilepsie	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)
	Total	Epilepsie	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)
	Total accouchement	Epilepsie	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
	Total inter. gross.	Epilepsie	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
RUFINAMIDE		Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total GEU + FCS + autres	Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	Epilepsie	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)
		Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total accouchement	Epilepsie	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
STIRIPENTOL	Total inter. gross.	Epilepsie	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

	<b>Issue</b>	<b>Contexte patho.</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>
	Total	Epilepsie	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
TIAGABINE	Total accouchement	Epilepsie	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total inter. gross.	Epilepsie	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Epilepsie	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	Epilepsie	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TOPIRAMATE	Total accouchement	Epilepsie	80 (14.1)	80 (13.8)	90 (16.6)	73 (13.6)	71 (13.8)	75 (15.0)	71 (14.5)	49 (11.2)
		Epilepsie + mal. psy.	31 (15.0)	39 (19.7)	39 (20.1)	41 (21.9)	38 (21.3)	42 (24.7)	38 (23.4)	27 (17.4)
		Trouble bipolaire	5 (0.6)	15 (2.0)	15 (2.0)	19 (2.7)	17 (2.6)	16 (2.7)	20 (3.5)	19 (3.6)
		Autres maladies psy.	30 (0.6)	22 (0.4)	24 (0.4)	33 (0.6)	21 (0.4)	19 (0.4)	29 (0.6)	42 (0.9)
		Autres	87 (0.1)	102 (0.2)	103 (0.2)	137 (0.2)	109 (0.2)	109 (0.2)	113 (0.2)	129 (0.2)
	Total inter. gross.	Epilepsie	37 (23.4)	28 (18.4)	32 (23.2)	25 (16.9)	28 (20.6)	25 (18.3)	38 (27.5)	26 (19.0)
		Epilepsie + maladie psy.	18 (18.5)	12 (13.1)	15 (18.1)	18 (21.1)	19 (24.3)	16 (21.8)	12 (16.5)	9 (12.6)
		Trouble bipolaire	9 (2.2)	17 (4.4)	8 (2.2)	23 (6.6)	10 (3.0)	12 (4.0)	19 (6.3)	22 (8.1)
		Autres maladies psy.	15 (0.7)	9 (0.5)	17 (0.9)	13 (0.7)	14 (0.7)	19 (1.0)	18 (0.9)	22 (1.2)
		Autres	31 (0.2)	38 (0.3)	41 (0.3)	46 (0.3)	57 (0.4)	32 (0.2)	63 (0.4)	55 (0.3)
	Total GEU + FCS + autres	Epilepsie	9 (13.7)	15 (27.1)	8 (12.8)	8 (13.9)	7 (13.3)	9 (17.2)	4 (8.9)	8 (16.6)
		Epilepsie + mal. psy.	10 (30.4)	5 (17.1)	4 (13.0)	4 (14.8)	7 (26.7)	0 (0.0)	3 (14.1)	5 (23.9)
		Trouble bipolaire	5 (4.3)	2 (1.9)	3 (2.9)	2 (2.1)	2 (2.3)	1 (1.2)	3 (3.8)	4 (5.6)
		Autres maladies psy.	7 (1.0)	5 (0.8)	6 (0.9)	4 (0.6)	3 (0.5)	6 (1.0)	4 (0.7)	2 (0.4)
		Autres	9 (0.1)	12 (0.2)	14 (0.2)	12 (0.2)	11 (0.2)	8 (0.1)	17 (0.3)	13 (0.2)
	Total	Epilepsie	126 (15.9)	123 (15.7)	130 (17.5)	106 (14.2)	106 (15.1)	109 (15.9)	113 (16.8)	83 (13.3)
		Epilepsie + mal. psy.	59 (17.5)	56 (17.6)	58 (18.8)	63 (21.0)	64 (22.7)	58 (21.9)	53 (20.7)	41 (16.6)
		Trouble bipolaire	19 (1.4)	34 (2.7)	26 (2.2)	44 (3.8)	29 (2.7)	29 (3.0)	42 (4.4)	45 (5.2)
		Autres maladies psy.	52 (0.6)	36 (0.5)	47 (0.6)	50 (0.6)	38 (0.5)	44 (0.6)	51 (0.7)	66 (1.0)
		Autres	127 (0.2)	152 (0.2)	158 (0.2)	195 (0.2)	177 (0.2)	149 (0.2)	193 (0.2)	197 (0.2)
VIGABATRIN	Total accouchement	Epilepsie	10 (1.8)	7 (1.2)	9 (1.7)	12 (2.2)	10 (1.9)	4 (0.8)	4 (0.8)	5 (1.1)
		Epilepsie + mal. psy.	4 (1.9)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)
	Total inter. gross.	Epilepsie	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (1.4)	0 (0.0)
		Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)

	<b>Issue</b>	<b>Contexte patho.</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	
	Total GEU + FCS + autres	Epilepsie	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (4.4)	0 (0.0)	
		Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Total	Epilepsie	12 (1.5)	7 (0.9)	15 (2.0)	14 (1.9)	11 (1.6)	6 (0.9)	8 (1.2)	5 (0.8)	
		Epilepsie + mal. psy.	4 (1.2)	3 (0.9)	4 (1.3)	2 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.8)	3 (1.2)	1 (0.4)	
ZONISAMIDE	Total accouchement	Epilepsie	0 (0.0)	7 (1.2)	14 (2.6)	13 (2.4)	15 (2.9)	14 (2.8)	21 (4.3)	17 (3.9)	
		Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	8 (4.0)	7 (3.6)	9 (4.8)	8 (4.5)	7 (4.1)	15 (9.2)	13 (8.4)	
	Total inter. gross.	Epilepsie	1 (0.6)	3 (2.0)	5 (3.6)	14 (9.5)	4 (2.9)	9 (6.6)	15 (10.9)	10 (7.3)	
		Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	2 (2.2)	4 (4.8)	3 (3.5)	6 (7.7)	7 (9.5)	6 (8.3)	5 (7.0)	
	Total GEU + FCS + autres	Epilepsie	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.6)	2 (3.5)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (2.1)	
		Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.3)	1 (3.7)	2 (7.6)	0 (0.0)	1 (4.7)	5 (23.9)	
	Total	Epilepsie	1 (0.1)	11 (1.4)	20 (2.7)	29 (3.9)	20 (2.8)	23 (3.3)	37 (5.5)	28 (4.5)	
		Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	11 (3.5)	12 (3.9)	13 (4.3)	16 (5.7)	14 (5.3)	22 (8.6)	23 (9.3)	
	LITHIUM	Total accouchement	Epilepsie + mal. psy.	11 (5.3)	12 (6.1)	7 (3.6)	17 (9.1)	16 (9.0)	9 (5.3)	15 (9.2)	14 (9.0)
			Trouble bipolaire	89 (11.0)	86 (11.2)	88 (12.0)	94 (13.3)	101 (15.6)	106 (17.8)	117 (20.7)	113 (21.6)
Total inter. gross.		Epilepsie + mal. psy.	12 (12.3)	5 (5.4)	4 (4.8)	5 (5.9)	6 (7.7)	3 (4.1)	12 (16.5)	4 (5.6)	
		Trouble bipolaire	54 (12.9)	59 (15.3)	59 (16.3)	75 (21.4)	59 (17.6)	60 (20.2)	61 (20.3)	70 (25.7)	
Total GEU + FCS + autres		Epilepsie + mal. psy.	2 (6.1)	0 (0.0)	4 (13.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	3 (13.6)	1 (4.7)	0 (0.0)	
		Trouble bipolaire	20 (17.3)	18 (17.4)	10 (9.8)	11 (11.7)	17 (19.6)	10 (12.4)	9 (11.4)	9 (12.7)	
Total		Epilepsie + mal. psy.	25 (7.4)	17 (5.3)	15 (4.9)	24 (8.0)	22 (7.8)	15 (5.7)	28 (10.9)	18 (7.3)	
		Trouble bipolaire	163 (12.2)	163 (13.0)	157 (13.1)	180 (15.6)	177 (16.6)	176 (18.1)	187 (19.8)	192 (22.2)	
ARIPIPRAZOLE		Total accouchement	Epilepsie + mal. psy.	8 (3.9)	17 (8.6)	22 (11.3)	24 (12.8)	26 (14.6)	24 (14.1)	32 (19.7)	30 (19.4)
			Trouble bipolaire	84 (10.4)	100 (13.1)	127 (17.3)	170 (24.0)	210 (32.5)	193 (32.4)	202 (35.7)	215 (41.1)
	Autres maladies psy.		66 (1.2)	87 (1.6)	121 (2.3)	143 (2.7)	169 (3.3)	193 (3.8)	210 (4.2)	231 (5.0)	
	Total inter. gross.	Epilepsie + mal. psy.	14 (14.4)	10 (10.9)	17 (20.6)	27 (31.6)	27 (34.5)	16 (21.8)	19 (26.2)	21 (29.5)	
		Trouble bipolaire	83 (19.9)	98 (25.4)	123 (34.0)	157 (44.8)	157 (46.9)	151 (50.9)	135 (44.9)	161 (59.2)	
		Autres maladies psy.	48 (2.4)	68 (3.4)	74 (3.8)	109 (5.5)	111 (5.8)	146 (7.9)	121 (6.4)	107 (5.9)	
	Total GEU + FCS + autres	Epilepsie + mal. psy.	3 (9.1)	4 (13.7)	1 (3.3)	9 (33.3)	4 (15.3)	3 (13.6)	3 (14.1)	2 (9.6)	
		Trouble bipolaire	14 (12.1)	18 (17.4)	22 (21.5)	24 (25.5)	36 (41.6)	34 (42.0)	31 (39.2)	33 (46.5)	
		Autres maladies psy.	3 (0.4)	8 (1.2)	21 (3.2)	26 (3.9)	22 (3.5)	31 (5.2)	21 (3.7)	23 (4.4)	
	Total	Epilepsie + mal. psy.	25 (7.4)	31 (9.7)	40 (13.0)	60 (20.0)	57 (20.2)	43 (16.2)	54 (21.0)	53 (21.4)	
Trouble bipolaire		181 (13.5)	216 (17.2)	272 (22.7)	351 (30.5)	403 (37.7)	378 (38.8)	368 (38.9)	409 (47.2)		

	<b>Issue</b>	<b>Contexte patho.</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>
OLANZAPINE		Autres maladies psy.	117 (1.5)	163 (2.0)	216 (2.7)	278 (3.5)	302 (3.9)	370 (4.9)	352 (4.7)	361 (5.2)
	Total accouchement	Epilepsie + mal. psy.	31 (15.0)	26 (13.2)	24 (12.4)	35 (18.7)	49 (27.5)	43 (25.3)	42 (25.8)	39 (25.2)
		Trouble bipolaire	178 (22.1)	190 (24.8)	227 (30.9)	253 (35.7)	226 (34.9)	222 (37.3)	235 (41.5)	241 (46.1)
		Autres maladies psy.	170 (3.2)	168 (3.2)	228 (4.3)	219 (4.1)	224 (4.3)	254 (5.0)	281 (5.6)	309 (6.7)
	Total inter. gross.	Epilepsie + mal. psy.	17 (17.4)	14 (15.2)	12 (14.5)	17 (19.9)	14 (17.9)	6 (8.2)	13 (17.9)	15 (21.0)
		Trouble bipolaire	107 (25.6)	95 (24.6)	96 (26.5)	83 (23.7)	77 (23.0)	69 (23.3)	59 (19.6)	59 (21.7)
		Autres maladies psy.	88 (4.4)	73 (3.7)	66 (3.4)	67 (3.4)	79 (4.1)	68 (3.7)	59 (3.1)	69 (3.8)
	Total GEU + FCS + autres	Epilepsie + mal. psy.	5 (15.2)	2 (6.8)	4 (13.0)	5 (18.5)	4 (15.3)	0 (0.0)	2 (9.4)	3 (14.4)
		Trouble bipolaire	18 (15.5)	21 (20.3)	19 (18.5)	22 (23.4)	15 (17.3)	16 (19.8)	21 (26.6)	29 (40.8)
		Autres maladies psy.	19 (2.7)	15 (2.3)	18 (2.7)	21 (3.2)	22 (3.5)	20 (3.4)	18 (3.1)	31 (5.9)
	Total	Epilepsie + mal. psy.	53 (15.7)	42 (13.2)	40 (13.0)	57 (19.0)	67 (23.7)	49 (18.5)	57 (22.2)	57 (23.1)
		Trouble bipolaire	303 (22.6)	306 (24.4)	342 (28.5)	358 (31.1)	318 (29.8)	307 (31.6)	315 (33.3)	329 (38.0)
		Autres maladies psy.	277 (3.5)	256 (3.2)	312 (3.9)	307 (3.9)	325 (4.2)	342 (4.5)	358 (4.8)	409 (5.9)
QUETIAPINE	Total accouchement	Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	8 (4.7)	14 (8.6)	23 (14.8)
		Trouble bipolaire	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.9)	67 (11.2)	109 (19.3)	115 (22.0)
		Autres maladies psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)	43 (0.8)	96 (1.9)	140 (3.1)
	Total inter. gross.	Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (10.9)	12 (16.5)	20 (28.1)
		Trouble bipolaire	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.5)	41 (13.8)	79 (26.3)	83 (30.5)
		Autres maladies psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	28 (1.5)	35 (1.8)	63 (3.5)
	Total GEU + FCS + autres	Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)	1 (4.7)	2 (9.6)
		Trouble bipolaire	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	14 (17.3)	12 (15.2)	17 (23.9)
		Autres maladies psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.2)	12 (2.1)	18 (3.4)
	Total	Epilepsie + mal. psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	19 (7.2)	27 (10.5)	45 (18.2)
		Trouble bipolaire	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (1.1)	122 (12.5)	200 (21.2)	215 (24.8)
		Autres maladies psy.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.1)	78 (1.0)	143 (1.9)	221 (3.2)
	RISPERIDONE	Total accouchement	Epilepsie + mal. psy.	19 (9.2)	34 (17.2)	24 (12.4)	31 (16.5)	22 (12.4)	27 (15.9)	17 (10.4)
Trouble bipolaire			99 (12.3)	126 (16.5)	124 (16.9)	133 (18.8)	123 (19.0)	112 (18.8)	100 (17.7)	93 (17.8)
Autres maladies psy.			172 (3.2)	202 (3.8)	184 (3.4)	205 (3.9)	199 (3.9)	190 (3.7)	184 (3.7)	227 (5.0)
Total inter. gross.		Epilepsie + mal. psy.	11 (11.3)	11 (12.0)	7 (8.5)	12 (14.1)	9 (11.5)	6 (8.2)	8 (11.0)	6 (8.4)
		Trouble bipolaire	51 (12.2)	48 (12.4)	51 (14.1)	40 (11.4)	52 (15.6)	44 (14.8)	37 (12.3)	25 (9.2)
		Autres maladies psy.	77 (3.8)	65 (3.3)	65 (3.4)	74 (3.7)	63 (3.3)	71 (3.8)	61 (3.2)	74 (4.1)

<b>Issue</b>	<b>Contexte patho.</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>
Total GEU + FCS + autres	Epilepsie + mal. psy.	1 (3.0)	4 (13.7)	4 (13.0)	5 (18.5)	3 (11.5)	2 (9.0)	1 (4.7)	1 (4.8)
	Trouble bipolaire	15 (12.9)	15 (14.5)	24 (23.4)	14 (14.9)	17 (19.6)	10 (12.4)	6 (7.6)	11 (15.5)
	Autres maladies psy.	17 (2.4)	11 (1.7)	15 (2.3)	24 (3.6)	22 (3.5)	27 (4.6)	24 (4.2)	17 (3.2)
Total	Epilepsie + mal. psy.	31 (9.2)	49 (15.4)	35 (11.4)	48 (16.0)	34 (12.0)	35 (13.2)	26 (10.1)	28 (11.3)
	Trouble bipolaire	165 (12.3)	189 (15.1)	199 (16.6)	187 (16.2)	192 (18.0)	166 (17.1)	143 (15.1)	129 (14.9)
	Autres maladies psy.	266 (3.3)	278 (3.5)	264 (3.3)	303 (3.8)	284 (3.7)	288 (3.8)	269 (3.6)	318 (4.6)

*Note :*

*RG (y c SLM)*

*Estimation médiane pour la date de début de grossesse et couverture théorique de 30 jours*

## Algorithme 2 :

Tableau 2 : Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés selon l'issue, le contexte pathologique et l'année de début de la grossesse -  
Algorithme spécifique à l'acide valproïque et ses dérivés

	Issue	Contexte patho.	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Total acide valproïque	Total accouchement	Epilepsie	688	663	523	457	431	339	314	256
		Epilepsie + mal. psy.	181	173	160	139	126	94	107	88
		Trouble bipolaire	152	182	162	170	170	144	143	128
		Autres maladies psy.	289	286	263	252	219	225	225	210
		Autres	156	149	119	111	91	90	67	74
	Total inter. gross.	Epilepsie	173	153	144	126	127	121	111	128
		Epilepsie + mal. psy.	79	60	66	69	45	41	48	36
		Trouble bipolaire	172	157	147	164	169	126	128	128
		Autres maladies psy.	197	184	168	183	159	154	172	175
		Autres	36	34	28	25	14	14	19	20
	Total GEU + FCS + autres	Epilepsie	83	60	57	61	47	45	45	24
		Epilepsie + mal. psy.	29	37	30	20	17	12	14	11
		Trouble bipolaire	26	35	38	34	32	32	29	20
		Autres maladies psy.	42	45	35	34	46	45	31	30
		Autres	13	11	8	8	6	4	5	5
	Total	Epilepsie	944	876	724	644	605	505	470	408
		Epilepsie + mal. psy.	289	270	256	228	188	147	169	135
		Trouble bipolaire	350	374	347	368	371	302	300	276
		Autres maladies psy.	528	515	466	469	424	424	428	415
		Autres	205	194	155	144	111	108	91	99
Acide valproïque : spécialités indiquées dans l'épilepsie (DEPAKINE®, MICROPAKINE® et génériques)	Total accouchement	Epilepsie	681	656	520	454	427	334	310	252
		Epilepsie + mal. psy.	175	156	147	127	113	83	91	77
		Trouble bipolaire	7	8	3	11	9	7	6	10
		Autres maladies psy.	75	55	55	45	42	41	41	30
		Autres	134	123	99	97	74	74	61	62
	Total inter. gross.	Epilepsie	172	152	142	124	125	119	110	127
		Epilepsie + mal. psy.	61	46	55	61	36	34	40	29



<b>Issue</b>	<b>Contexte patho.</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>
	Trouble bipolaire	9	5	2	5	11	7	7	8
	Autres maladies psy.	27	24	18	17	17	16	10	18
	Autres	28	27	23	14	10	9	12	8
Total GEU + FCS + autres	Epilepsie	83	60	57	60	47	44	45	24
	Epilepsie + mal. psy.	22	32	27	17	13	9	11	9
	Trouble bipolaire	1	3	0	1	3	1	0	0
	Autres maladies psy.	9	10	8	7	7	8	4	2
	Autres	10	8	4	6	4	3	5	3
Total	Epilepsie	936	868	719	638	599	497	465	403
	Epilepsie + mal. psy.	258	234	229	205	162	126	142	115
	Trouble bipolaire	17	16	5	17	23	15	13	18
	Autres maladies psy.	111	89	81	69	66	65	55	50
	Autres	172	158	126	117	88	86	78	73
Total accouchement	Epilepsie	8	7	3	3	4	5	4	5
	Epilepsie + mal. psy.	8	17	14	12	13	11	19	11
	Trouble bipolaire	145	174	159	161	161	138	137	118
	Autres maladies psy.	216	231	210	208	177	186	184	180
	Autres	22	26	20	14	17	16	6	12
Acide valproïque : spécialités indiquées dans le trouble bipolaire (DEPAKOTE® et DEPAMIDE®)	Total inter. gross.	1	1	2	3	2	2	1	1
	Epilepsie + mal. psy.	18	14	11	8	9	7	9	7
	Trouble bipolaire	163	152	145	159	159	120	121	121
	Autres maladies psy.	170	161	150	167	142	139	162	160
	Autres	8	7	5	12	4	5	7	12
Total GEU + FCS + autres	Epilepsie	1	0	0	1	0	1	0	0
	Epilepsie + mal. psy.	7	5	3	3	4	3	3	2
	Trouble bipolaire	25	32	38	33	29	31	29	20
	Autres maladies psy.	33	35	27	27	39	37	27	28
	Autres	3	3	4	2	2	1	0	2
Total	Epilepsie	10	8	5	7	6	8	5	6
	Epilepsie + mal. psy.	33	36	28	23	26	21	31	20
	Trouble bipolaire	333	358	342	353	349	289	287	259
	Autres maladies psy.	419	427	387	402	358	362	373	368

<b>Issue</b>	<b>Contexte patho.</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>
	Autres	33	36	29	28	23	22	13	26

*Note :*

*RG (y c SLM)*

*Estimation médiane pour la date de début de grossesse et couverture théorique de 30 jours*

**Annexe 8 : Caractéristiques des femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse se terminant par une (ou plusieurs) naissance(s) vivante(s) (n=8 701 naissances vivantes)**

**Tableau 1 : Caractéristiques des femmes ayant débuté une grossesse entre 2007 et 2014 se terminant par une naissance vivante et exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés (toutes spécialités) pendant leur grossesse**

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 / 2014
<b>Age</b>	Moyen	30.3 (5.8)	30.7 (5.8)	30.5 (5.7)	31.1 (5.9)	30.7 (6.2)	31.1 (5.9)	31.1 (5.8)	31.0 (5.9)	30.8 (5.9)
	Moins de 20 ans	39 (2.7)	51 (3.6)	30 (2.5)	29 (2.6)	36 (3.5)	19 (2.2)	15 (1.8)	21 (2.8)	240 (2.8)
	20-29 ans	631 (43.5)	526 (36.7)	493 (40.6)	408 (36.8)	395 (38.6)	320 (36.2)	324 (38.5)	274 (36.6)	3371 (38.7)
	30-39 ans	702 (48.4)	789 (55.0)	627 (51.6)	590 (53.2)	516 (50.5)	467 (52.9)	433 (51.5)	401 (53.5)	4525 (52.0)
	40 ans ou plus	77 (5.3)	68 (4.7)	64 (5.3)	82 (7.4)	75 (7.3)	77 (8.7)	69 (8.2)	53 (7.1)	565 (6.5)
	Total	1449 (100.0)	1434 (100.0)	1214 (100.0)	1109 (100.0)	1022 (100.0)	883 (100.0)	841 (100.0)	749 (100.0)	8701 (100.0)
	Moins de 25 ans	237 (16.4)	219 (15.3)	190 (15.7)	163 (14.7)	191 (18.7)	123 (13.9)	123 (14.6)	113 (15.1)	1359 (15.6)
	25-34 ans	853 (58.9)	817 (57.0)	714 (58.8)	609 (54.9)	521 (51.0)	492 (55.7)	460 (54.7)	418 (55.8)	4884 (56.1)
	35 ans ou plus	359 (24.8)	398 (27.8)	310 (25.5)	337 (30.4)	310 (30.3)	268 (30.4)	258 (30.7)	218 (29.1)	2458 (28.2)
	Total	1449 (100.0)	1434 (100.0)	1214 (100.0)	1109 (100.0)	1022 (100.0)	883 (100.0)	841 (100.0)	749 (100.0)	8701 (100.0)
<b>ALD</b>	Epilepsie	140 (9.7)	139 (9.7)	150 (12.4)	132 (11.9)	141 (13.8)	112 (12.7)	145 (17.2)	113 (15.1)	1072 (12.3)
	Affections psychiatriques*	255 (17.6)	274 (19.1)	272 (22.4)	246 (22.2)	258 (25.2)	231 (26.2)	257 (30.6)	191 (25.5)	1984 (22.8)
	Retard mental	11 (0.8)	11 (0.8)	12 (1.0)	6 (0.5)	14 (1.4)	7 (0.8)	9 (1.1)	12 (1.6)	82 (0.9)
	Autre ALD	174 (12.0)	192 (13.4)	187 (15.4)	161 (14.5)	165 (16.1)	136 (15.4)	138 (16.4)	123 (16.4)	1276 (14.7)
	Total	1449 (100.0)	1434 (100.0)	1214 (100.0)	1109 (100.0)	1022 (100.0)	883 (100.0)	841 (100.0)	749 (100.0)	8701 (100.0)
<b>CMU complémentaire</b>	non	1082 (74.7)	1032 (72.0)	856 (70.5)	809 (72.9)	729 (71.3)	597 (67.6)	558 (66.3)	507 (67.7)	6170 (70.9)
	oui	367 (25.3)	402 (28.0)	358 (29.5)	300 (27.1)	293 (28.7)	286 (32.4)	283 (33.7)	242 (32.3)	2531 (29.1)
	Total	1449 (100.0)	1434 (100.0)	1214 (100.0)	1109 (100.0)	1022 (100.0)	883 (100.0)	841 (100.0)	749 (100.0)	8701 (100.0)
<b>Indice de défavorisation (quintile)</b>	1 moins défavorisé	192 (14.7)	191 (14.8)	150 (13.5)	161 (15.8)	129 (13.6)	86 (10.6)	106 (13.6)	94 (13.7)	1109 (13.9)
	2	225 (17.3)	225 (17.5)	205 (18.4)	195 (19.1)	170 (17.9)	145 (17.8)	143 (18.3)	111 (16.2)	1419 (17.8)
	3	281 (21.6)	270 (21.0)	217 (19.5)	199 (19.5)	183 (19.3)	165 (20.2)	154 (19.7)	131 (19.2)	1600 (20.1)
	4	341 (26.2)	299 (23.2)	253 (22.7)	224 (22.0)	224 (23.6)	210 (25.8)	166 (21.3)	163 (23.8)	1880 (23.6)
	5 plus défavorisé	264 (20.3)	303 (23.5)	288 (25.9)	241 (23.6)	244 (25.7)	209 (25.6)	211 (27.1)	185 (27.0)	1945 (24.5)
	Total**	1303 (100.0)	1288 (100.0)	1113 (100.0)	1020 (100.0)	950 (100.0)	815 (100.0)	780 (100.0)	684 (100.0)	7953 (100.0)
<b>Spécialité du prescripteur</b>	Hospitalier	323 (22.3)	286 (19.9)	278 (22.9)	270 (24.3)	252 (24.7)	237 (26.8)	230 (27.3)	220 (29.4)	2096 (24.1)
	Généraliste libéral	845 (58.3)	889 (62.0)	724 (59.6)	619 (55.8)	588 (57.5)	475 (53.8)	445 (52.9)	360 (48.1)	4945 (56.8)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 / 2014
Psychiatre libéral	114 (7.9)	142 (9.9)	106 (8.7)	123 (11.1)	109 (10.7)	100 (11.3)	100 (11.9)	111 (14.8)	905 (10.4)
Neuropsychiatre libéral	12 (0.8)	8 (0.6)	4 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	33 (0.4)
Neurologue libéral	117 (8.1)	84 (5.9)	73 (6.0)	68 (6.1)	60 (5.9)	50 (5.7)	53 (6.3)	41 (5.5)	546 (6.3)
Autre spé. libérale	38 (2.6)	25 (1.7)	29 (2.4)	26 (2.3)	12 (1.2)	18 (2.0)	12 (1.4)	16 (2.1)	176 (2.0)
<b>Total</b>	<b>1449 (100.0)</b>	<b>1434 (100.0)</b>	<b>1214 (100.0)</b>	<b>1109 (100.0)</b>	<b>1022 (100.0)</b>	<b>883 (100.0)</b>	<b>841 (100.0)</b>	<b>749 (100.0)</b>	<b>8701 (100.0)</b>
<b>Région</b>									
Alsace-Champagne-Ardenne-Lorraine	108 (7.5)	97 (6.8)	80 (6.6)	84 (7.6)	58 (5.7)	64 (7.2)	70 (8.3)	59 (7.9)	620 (7.1)
Aquitaine-Limousin-Poitou-Charentes	140 (9.7)	145 (10.1)	118 (9.7)	114 (10.3)	100 (9.8)	88 (10.0)	88 (10.5)	58 (7.7)	851 (9.8)
Auvergne-Rhône-Alpes	152 (10.5)	134 (9.4)	136 (11.2)	108 (9.7)	121 (11.8)	98 (11.1)	89 (10.6)	79 (10.5)	917 (10.5)
Bourgogne-Franche-Comté	66 (4.6)	65 (4.5)	59 (4.9)	44 (4.0)	45 (4.4)	44 (5.0)	44 (5.2)	48 (6.4)	415 (4.8)
Bretagne	69 (4.8)	61 (4.3)	53 (4.4)	42 (3.8)	44 (4.3)	32 (3.6)	27 (3.2)	32 (4.3)	360 (4.1)
Centre-Val de Loire	61 (4.2)	50 (3.5)	40 (3.3)	45 (4.1)	44 (4.3)	38 (4.3)	29 (3.4)	28 (3.7)	335 (3.9)
Corse	10 (0.7)	7 (0.5)	9 (0.7)	5 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.4)	2 (0.3)	39 (0.4)
Ile-de-France	251 (17.4)	241 (16.8)	187 (15.4)	197 (17.8)	167 (16.3)	124 (14.0)	144 (17.1)	124 (16.6)	1435 (16.5)
Languedoc-Roussillon-Midi-Pyrénées	119 (8.2)	130 (9.1)	104 (8.6)	97 (8.7)	91 (8.9)	81 (9.2)	68 (8.1)	73 (9.7)	763 (8.8)
Nord-Pas-de-Calais-Picardie	150 (10.4)	147 (10.3)	122 (10.1)	105 (9.5)	114 (11.2)	96 (10.9)	82 (9.8)	65 (8.7)	881 (10.1)
Normandie	73 (5.0)	101 (7.1)	98 (8.1)	95 (8.6)	63 (6.2)	73 (8.3)	52 (6.2)	53 (7.1)	608 (7.0)
Pays de la Loire	73 (5.0)	76 (5.3)	64 (5.3)	58 (5.2)	53 (5.2)	46 (5.2)	34 (4.0)	39 (5.2)	443 (5.1)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	112 (7.7)	113 (7.9)	98 (8.1)	73 (6.6)	70 (6.8)	67 (7.6)	80 (9.5)	57 (7.6)	670 (7.7)
DOM	62 (4.3)	65 (4.5)	44 (3.6)	42 (3.8)	51 (5.0)	30 (3.4)	31 (3.7)	32 (4.3)	357 (4.1)
<b>Total</b>	<b>1446 (100.0)</b>	<b>1432 (100.0)</b>	<b>1212 (100.0)</b>	<b>1109 (100.0)</b>	<b>1022 (100.0)</b>	<b>883 (100.0)</b>	<b>841 (100.0)</b>	<b>749 (100.0)</b>	<b>8694 (100.0)</b>

**Note :**

RG (y c SLM)

Estimation médiane pour la date de début de grossesse et couverture théorique de 30 jours

Les chiffres sont des effectifs (et %), sauf pour l'âge moyen (std).

\* hors retard mental

\*\* hors DOM et SLM

Tableau 2. Caractéristiques des femmes ayant débuté une grossesse entre 2007 et 2014 se terminant par une naissance vivante et exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés indiqué dans l'épilepsie pendant leur grossesse

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 / 2014
<b>Age</b>	Moyen	29.8 (5.7)	29.9 (5.7)	29.9 (5.6)	30.7 (5.8)	30.1 (6.2)	30.7 (5.8)	30.6 (5.9)	30.6 (5.9)	30.2 (5.8)
	Moins de 20 ans	32 (3.0)	43 (4.4)	25 (3.1)	20 (2.8)	26 (4.0)	13 (2.4)	12 (2.4)	16 (3.8)	187 (3.3)
	20-29 ans	489 (46.3)	410 (41.5)	369 (45.2)	285 (39.6)	274 (41.8)	209 (39.1)	205 (41.3)	162 (38.2)	2403 (42.2)
	30-39 ans	488 (46.2)	505 (51.2)	393 (48.1)	373 (51.9)	317 (48.3)	278 (52.0)	244 (49.2)	221 (52.1)	2819 (49.5)
	40 ans ou plus	48 (4.5)	29 (2.9)	30 (3.7)	41 (5.7)	39 (5.9)	35 (6.5)	35 (7.1)	25 (5.9)	282 (5.0)
	Total	1057 (100.0)	987 (100.0)	817 (100.0)	719 (100.0)	656 (100.0)	535 (100.0)	496 (100.0)	424 (100.0)	5691 (100.0)
	Moins de 25 ans	190 (18.0)	179 (18.1)	144 (17.6)	112 (15.6)	138 (21.0)	78 (14.6)	86 (17.3)	72 (17.0)	999 (17.6)
	25-34 ans	637 (60.3)	587 (59.5)	496 (60.7)	413 (57.4)	341 (52.0)	317 (59.3)	274 (55.2)	235 (55.4)	3300 (58.0)
	35 ans ou plus	230 (21.8)	221 (22.4)	177 (21.7)	194 (27.0)	177 (27.0)	140 (26.2)	136 (27.4)	117 (27.6)	1392 (24.5)
	Total	1057 (100.0)	987 (100.0)	817 (100.0)	719 (100.0)	656 (100.0)	535 (100.0)	496 (100.0)	424 (100.0)	5691 (100.0)
<b>ALD</b>	Epilepsie	139 (13.2)	135 (13.7)	148 (18.1)	130 (18.1)	136 (20.7)	110 (20.6)	141 (28.4)	108 (25.5)	1047 (18.4)
	Affections psychiatriques*	60 (5.7)	57 (5.8)	53 (6.5)	49 (6.8)	47 (7.2)	47 (8.8)	49 (9.9)	28 (6.6)	390 (6.9)
	Retard mental	10 (0.9)	9 (0.9)	12 (1.5)	6 (0.8)	13 (2.0)	4 (0.7)	9 (1.8)	12 (2.8)	75 (1.3)
	Autre ALD	119 (11.3)	137 (13.9)	135 (16.5)	105 (14.6)	94 (14.3)	85 (15.9)	84 (16.9)	63 (14.9)	822 (14.4)
	Total	1057 (100.0)	987 (100.0)	817 (100.0)	719 (100.0)	656 (100.0)	535 (100.0)	496 (100.0)	424 (100.0)	5691 (100.0)
<b>CMU complémentaire</b>	non	799 (75.6)	694 (70.3)	561 (68.7)	519 (72.2)	459 (70.0)	356 (66.5)	324 (65.3)	286 (67.5)	3998 (70.3)
	oui	258 (24.4)	293 (29.7)	256 (31.3)	200 (27.8)	197 (30.0)	179 (33.5)	172 (34.7)	138 (32.5)	1693 (29.7)
	Total	1057 (100.0)	987 (100.0)	817 (100.0)	719 (100.0)	656 (100.0)	535 (100.0)	496 (100.0)	424 (100.0)	5691 (100.0)
<b>Indice de défavorisation (quintile)</b>	1 moins défavorisé	137 (14.4)	132 (14.7)	98 (13.0)	109 (16.4)	81 (13.3)	52 (10.4)	68 (14.7)	53 (13.6)	730 (14.0)
	2	152 (16.0)	144 (16.1)	130 (17.2)	127 (19.2)	100 (16.4)	87 (17.4)	70 (15.2)	61 (15.6)	871 (16.7)
	3	201 (21.2)	186 (20.8)	138 (18.3)	115 (17.3)	113 (18.6)	94 (18.8)	87 (18.8)	71 (18.2)	1005 (19.2)
	4	256 (26.9)	207 (23.1)	175 (23.2)	134 (20.2)	129 (21.2)	127 (25.5)	101 (21.9)	89 (22.8)	1218 (23.3)
	5 plus défavorisé	204 (21.5)	227 (25.3)	214 (28.3)	178 (26.8)	185 (30.4)	139 (27.9)	136 (29.4)	116 (29.7)	1399 (26.8)
	Total**	950 (100.0)	896 (100.0)	755 (100.0)	663 (100.0)	608 (100.0)	499 (100.0)	462 (100.0)	390 (100.0)	5223 (100.0)
<b>Spécialité du prescripteur</b>	Hospitalier	201 (19.0)	162 (16.4)	151 (18.5)	146 (20.3)	122 (18.6)	116 (21.7)	106 (21.4)	106 (25.0)	1110 (19.5)
	Généraliste libéral	689 (65.2)	702 (71.1)	559 (68.4)	466 (64.8)	454 (69.2)	345 (64.5)	318 (64.1)	252 (59.4)	3785 (66.5)
	Psychiatre libéral	7 (0.7)	14 (1.4)	10 (1.2)	13 (1.8)	9 (1.4)	7 (1.3)	9 (1.8)	13 (3.1)	82 (1.4)
	Neuropsychiatre libéral	8 (0.8)	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)		17 (0.3)
	Neurologue libéral	117 (11.1)	82 (8.3)	71 (8.7)	68 (9.5)	60 (9.1)	52 (9.7)	52 (10.5)	41 (9.7)	543 (9.5)
	Autre spé. libérale	35 (3.3)	24 (2.4)	24 (2.9)	25 (3.5)	10 (1.5)	14 (2.6)	10 (2.0)	12 (2.8)	154 (2.7)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 / 2014
Total	1057 (100.0)	987 (100.0)	817 (100.0)	719 (100.0)	656 (100.0)	535 (100.0)	496 (100.0)	424 (100.0)	5691 (100.0)
Alsace-Champagne-Ardenne-Lorraine	88 (8.3)	75 (7.6)	64 (7.8)	64 (8.9)	47 (7.2)	42 (7.9)	49 (9.9)	33 (7.8)	462 (8.1)
Aquitaine-Limousin-Poitou-Charentes	95 (9.0)	91 (9.2)	76 (9.3)	63 (8.8)	69 (10.5)	48 (9.0)	47 (9.5)	30 (7.1)	519 (9.1)
Auvergne-Rhône-Alpes	107 (10.2)	83 (8.4)	88 (10.8)	66 (9.2)	60 (9.1)	55 (10.3)	48 (9.7)	39 (9.2)	546 (9.6)
Bourgogne-Franche-Comté	40 (3.8)	44 (4.5)	35 (4.3)	25 (3.5)	22 (3.4)	22 (4.1)	20 (4.0)	26 (6.1)	234 (4.1)
Bretagne	44 (4.2)	38 (3.9)	31 (3.8)	21 (2.9)	21 (3.2)	19 (3.6)	16 (3.2)	17 (4.0)	207 (3.6)
Centre-Val de Loire	48 (4.6)	31 (3.1)	29 (3.5)	24 (3.3)	26 (4.0)	21 (3.9)	15 (3.0)	17 (4.0)	211 (3.7)
Corse	5 (0.5)	4 (0.4)	4 (0.5)	3 (0.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)	1 (0.2)	18 (0.3)
<b>Région</b> Ile-de-France	189 (17.9)	171 (17.3)	118 (14.4)	138 (19.2)	115 (17.5)	77 (14.4)	90 (18.1)	82 (19.3)	980 (17.2)
Languedoc-Roussillon-Midi-Pyrénées	88 (8.3)	87 (8.8)	67 (8.2)	56 (7.8)	52 (7.9)	45 (8.4)	32 (6.5)	40 (9.4)	467 (8.2)
Nord-Pas-de-Calais-Picardie	120 (11.4)	123 (12.5)	90 (11.0)	75 (10.4)	89 (13.6)	74 (13.8)	63 (12.7)	48 (11.3)	682 (12.0)
Normandie	52 (4.9)	68 (6.9)	74 (9.1)	71 (9.9)	44 (6.7)	46 (8.6)	27 (5.4)	29 (6.8)	411 (7.2)
Pays de la Loire	50 (4.7)	49 (5.0)	44 (5.4)	34 (4.7)	31 (4.7)	32 (6.0)	18 (3.6)	20 (4.7)	278 (4.9)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	72 (6.8)	72 (7.3)	63 (7.7)	45 (6.3)	41 (6.3)	35 (6.5)	50 (10.1)	22 (5.2)	400 (7.0)
DOM	56 (5.3)	50 (5.1)	34 (4.2)	34 (4.7)	39 (5.9)	19 (3.6)	20 (4.0)	20 (4.7)	272 (4.8)
Total	1054 (100.0)	986 (100.0)	817 (100.0)	719 (100.0)	656 (100.0)	535 (100.0)	496 (100.0)	424 (100.0)	5687 (100.0)

Note :

RG (y c SLM)

Estimation médiane pour la date de début de grossesse et couverture théorique de 30 jours

Les chiffres sont des effectifs (et %), sauf pour l'âge moyen (std).

\* hors retard mental

\*\* hors DOM et SLM

Tableau 3. Caractéristiques des femmes ayant débuté une grossesse entre 2007 et 2014 se terminant par une naissance vivante et exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés indiqué dans le trouble bipolaire pendant leur grossesse

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 / 2014
<b>Age</b>	Moyen	31.5 (5.9)	32.5 (5.6)	31.9 (5.8)	31.9 (6.0)	31.7 (6.1)	31.9 (6.0)	31.7 (5.7)	31.6 (5.8)	31.9 (5.9)
	Moins de 20 ans	7 (1.8)	8 (1.8)	5 (1.3)	9 (2.3)	10 (2.7)	6 (1.7)	3 (0.9)	5 (1.5)	53 (1.8)
	20-29 ans	143 (36.0)	116 (26.0)	126 (31.5)	123 (31.3)	121 (33.1)	113 (32.2)	121 (34.8)	112 (34.5)	975 (32.2)
	30-39 ans	218 (54.9)	284 (63.5)	234 (58.5)	220 (56.0)	199 (54.4)	190 (54.1)	190 (54.6)	180 (55.4)	1715 (56.7)
	40 ans ou plus	29 (7.3)	39 (8.7)	35 (8.8)	41 (10.4)	36 (9.8)	42 (12.0)	34 (9.8)	28 (8.6)	284 (9.4)
	Total	397 (100.0)	447 (100.0)	400 (100.0)	393 (100.0)	366 (100.0)	351 (100.0)	348 (100.0)	325 (100.0)	3027 (100.0)
	Moins de 25 ans	48 (12.1)	40 (8.9)	46 (11.5)	51 (13.0)	53 (14.5)	45 (12.8)	39 (11.2)	41 (12.6)	363 (12.0)
	25-34 ans	216 (54.4)	230 (51.5)	220 (55.0)	198 (50.4)	180 (49.2)	178 (50.7)	187 (53.7)	183 (56.3)	1592 (52.6)
	35 ans ou plus	133 (33.5)	177 (39.6)	134 (33.5)	144 (36.6)	133 (36.3)	128 (36.5)	122 (35.1)	101 (31.1)	1072 (35.4)
	Total	397 (100.0)	447 (100.0)	400 (100.0)	393 (100.0)	366 (100.0)	351 (100.0)	348 (100.0)	325 (100.0)	3027 (100.0)
<b>ALD</b>	Epilepsie	1 (0.3)	4 (0.9)	2 (0.5)	2 (0.5)	5 (1.4)	2 (0.6)	6 (1.7)	5 (1.5)	27 (0.9)
	Affections psychiatriques*	197 (49.6)	217 (48.5)	221 (55.3)	199 (50.6)	211 (57.7)	186 (53.0)	210 (60.3)	163 (50.2)	1604 (53.0)
	Retard mental	1 (0.3)	2 (0.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	3 (0.9)	0 (0)	0 (0)	7 (0.2)
	Autre ALD	55 (13.9)	55 (12.3)	52 (13.0)	56 (14.2)	71 (19.4)	51 (14.5)	55 (15.8)	60 (18.5)	455 (15.0)
	Total	397 (100.0)	447 (100.0)	400 (100.0)	393 (100.0)	366 (100.0)	351 (100.0)	348 (100.0)	325 (100.0)	3027 (100.0)
<b>CMU complémentaire</b>	non	284 (71.5)	338 (75.6)	297 (74.3)	293 (74.6)	270 (73.8)	243 (69.2)	236 (67.8)	221 (68.0)	2182 (72.1)
	oui	113 (28.5)	109 (24.4)	103 (25.8)	100 (25.4)	96 (26.2)	108 (30.8)	112 (32.2)	104 (32.0)	845 (27.9)
	Total	397 (100.0)	447 (100.0)	400 (100.0)	393 (100.0)	366 (100.0)	351 (100.0)	348 (100.0)	325 (100.0)	3027 (100.0)
<b>Indice de défavorisation (quintile)</b>	1 moins défavorisé	56 (15.6)	59 (15.1)	53 (14.7)	53 (14.7)	48 (14.0)	36 (11.3)	39 (12.1)	41 (13.9)	385 (14.0)
	2	75 (20.9)	81 (20.7)	76 (21.1)	69 (19.2)	70 (20.5)	58 (18.2)	74 (23.1)	50 (17.0)	553 (20.1)
	3	81 (22.6)	84 (21.4)	79 (21.9)	85 (23.6)	70 (20.5)	71 (22.3)	68 (21.2)	60 (20.4)	598 (21.8)
	4	86 (24.0)	92 (23.5)	79 (21.9)	90 (25.0)	95 (27.8)	83 (26.0)	65 (20.2)	74 (25.2)	664 (24.2)
	5 plus défavorisé	60 (16.8)	76 (19.4)	74 (20.5)	63 (17.5)	59 (17.3)	71 (22.3)	75 (23.4)	69 (23.5)	547 (19.9)
	Total**	358 (100.0)	392 (100.0)	361 (100.0)	360 (100.0)	342 (100.0)	319 (100.0)	321 (100.0)	294 (100.0)	2747 (100.0)
<b>Spécialité du prescripteur</b>	Hospitalier	125 (31.5)	124 (27.7)	128 (32.0)	125 (31.8)	130 (35.5)	122 (34.8)	124 (35.6)	114 (35.1)	992 (32.8)
	Généraliste libéral	157 (39.5)	187 (41.8)	167 (41.8)	154 (39.2)	134 (36.6)	130 (37.0)	129 (37.1)	108 (33.2)	1166 (38.5)
	Psychiatre libéral	107 (27.0)	128 (28.6)	96 (24.0)	111 (28.2)	100 (27.3)	93 (26.5)	92 (26.4)	98 (30.2)	825 (27.3)
	Neuropsychiatre libéral	4 (1.0)	5 (1.1)	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0)	2 (0.6)	0 (0)	1 (0.3)	16 (0.5)
	Neurologue libéral	1 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	6 (0.2)
	Autre spé. libérale	3 (0.8)	1 (0.2)	5 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	4 (1.1)	2 (0.6)	4 (1.2)	22 (0.7)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 / 2014
Total	397 (100.0)	447 (100.0)	400 (100.0)	393 (100.0)	366 (100.0)	351 (100.0)	348 (100.0)	325 (100.0)	3027 (100.0)
Alsace-Champagne-Ardenne-Lorraine	20 (5.0)	22 (4.9)	16 (4.0)	20 (5.1)	11 (3.0)	22 (6.3)	21 (6.0)	26 (8.0)	158 (5.2)
Aquitaine-Limousin-Poitou-Charentes	45 (11.3)	54 (12.1)	43 (10.8)	51 (13.0)	31 (8.5)	40 (11.4)	41 (11.8)	28 (8.6)	333 (11.0)
Auvergne-Rhône-Alpes	45 (11.3)	51 (11.4)	48 (12.1)	42 (10.7)	61 (16.7)	43 (12.3)	41 (11.8)	40 (12.3)	371 (12.3)
Bourgogne-Franche-Comté	26 (6.5)	21 (4.7)	24 (6.0)	19 (4.8)	23 (6.3)	22 (6.3)	25 (7.2)	22 (6.8)	182 (6.0)
Bretagne	26 (6.5)	23 (5.2)	22 (5.5)	21 (5.3)	23 (6.3)	13 (3.7)	11 (3.2)	15 (4.6)	154 (5.1)
Centre-Val de Loire	13 (3.3)	19 (4.3)	11 (2.8)	21 (5.3)	18 (4.9)	17 (4.8)	14 (4.0)	11 (3.4)	124 (4.1)
Corse	5 (1.3)	3 (0.7)	5 (1.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	21 (0.7)
<b>Région</b> Ile-de-France	64 (16.1)	70 (15.7)	70 (17.6)	61 (15.5)	52 (14.2)	48 (13.7)	54 (15.5)	42 (12.9)	461 (15.2)
Languedoc-Roussillon-Midi-Pyrénées	31 (7.8)	43 (9.6)	37 (9.3)	41 (10.4)	39 (10.7)	36 (10.3)	37 (10.6)	33 (10.2)	297 (9.8)
Nord-Pas-de-Calais-Picardie	31 (7.8)	24 (5.4)	32 (8.0)	30 (7.6)	25 (6.8)	22 (6.3)	19 (5.5)	17 (5.2)	200 (6.6)
Normandie	21 (5.3)	33 (7.4)	24 (6.0)	25 (6.4)	19 (5.2)	28 (8.0)	25 (7.2)	24 (7.4)	199 (6.6)
Pays de la Loire	23 (5.8)	27 (6.1)	20 (5.0)	24 (6.1)	22 (6.0)	14 (4.0)	16 (4.6)	19 (5.8)	165 (5.5)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	41 (10.3)	41 (9.2)	36 (9.0)	28 (7.1)	29 (7.9)	33 (9.4)	31 (8.9)	35 (10.8)	274 (9.1)
DOM	6 (1.5)	15 (3.4)	10 (2.5)	8 (2.0)	12 (3.3)	11 (3.1)	11 (3.2)	12 (3.7)	85 (2.8)
Total	397 (100.0)	446 (100.0)	398 (100.0)	393 (100.0)	366 (100.0)	351 (100.0)	348 (100.0)	325 (100.0)	3024 (100.0)

Note :

RG (y c SLM)

Estimation médiane pour la date de début de grossesse et couverture théorique de 30 jours

Les chiffres sont des effectifs (et %), sauf pour l'âge moyen (std).

\* hors retard mental

\*\* hors DOM et SLM



## Annexe 9 : Caractéristiques des femmes exposées à la lamotrigine pendant la grossesse

Tableau 1. Caractéristiques des femmes ayant débuté une grossesse entre 2007 et 2014 quelle que soit l'issue de la grossesse et exposées à la lamotrigine pendant leur grossesse

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 / 2014
<b>Age</b>	Moyen	29.1 (5.6)	29.4 (5.7)	29.4 (5.7)	29.7 (5.8)	29.6 (5.8)	30.0 (5.7)	30.0 (5.7)	30.4 (5.8)	29.7 (5.7)
	Moins de 20 ans	55 (4.1)	56 (3.7)	54 (3.3)	63 (3.5)	71 (3.8)	49 (2.5)	69 (3.3)	67 (3.2)	484 (3.4)
	20-29 ans	675 (50.4)	715 (47.5)	803 (49.5)	820 (45.7)	846 (45.4)	853 (44.4)	934 (44.0)	871 (41.2)	6517 (45.6)
	30-39 ans	567 (42.3)	682 (45.3)	696 (42.9)	821 (45.7)	864 (46.3)	918 (47.7)	1019 (48.0)	1055 (49.9)	6622 (46.4)
	40 ans ou plus	43 (3.2)	51 (3.4)	68 (4.2)	91 (5.1)	84 (4.5)	103 (5.4)	100 (4.7)	123 (5.8)	663 (4.6)
	Total	1340 (100.0)	1504 (100.0)	1621 (100.0)	1795 (100.0)	1865 (100.0)	1923 (100.0)	2122 (100.0)	2116 (100.0)	14286 (100.0)
	Moins de 25 ans	290 (21.6)	312 (20.7)	340 (21.0)	343 (19.1)	373 (20.0)	343 (17.8)	384 (18.1)	341 (16.1)	2726 (19.1)
	25-34 ans	814 (60.7)	904 (60.1)	981 (60.5)	1070 (59.6)	1094 (58.7)	1171 (60.9)	1261 (59.4)	1277 (60.3)	8572 (60.0)
	35 ans ou plus	236 (17.6)	288 (19.1)	300 (18.5)	382 (21.3)	398 (21.3)	409 (21.3)	477 (22.5)	498 (23.5)	2988 (20.9)
	Total	1340 (100.0)	1504 (100.0)	1621 (100.0)	1795 (100.0)	1865 (100.0)	1923 (100.0)	2122 (100.0)	2116 (100.0)	14286 (100.0)
<b>ALD</b>	Epilepsie	299 (22.3)	340 (22.6)	372 (22.9)	425 (23.7)	518 (27.8)	528 (27.5)	605 (28.5)	591 (27.9)	3678 (25.7)
	Affections psychiatriques*	74 (5.5)	93 (6.2)	125 (7.7)	174 (9.7)	162 (8.7)	182 (9.5)	278 (13.1)	304 (14.4)	1392 (9.7)
	Retard mental	6 (0.4)	13 (0.9)	11 (0.7)	12 (0.7)	9 (0.5)	10 (0.5)	13 (0.6)	15 (0.7)	89 (0.6)
	Autre ALD	207 (15.4)	252 (16.8)	279 (17.2)	313 (17.4)	330 (17.7)	332 (17.3)	420 (19.8)	424 (20.0)	2557 (17.9)
	Total	1340 (100.0)	1504 (100.0)	1621 (100.0)	1795 (100.0)	1865 (100.0)	1923 (100.0)	2122 (100.0)	2116 (100.0)	14286 (100.0)
<b>CMU complémentaire</b>	non	1080 (80.6)	1229 (81.7)	1330 (82.0)	1475 (82.2)	1514 (81.2)	1566 (81.4)	1717 (80.9)	1685 (79.6)	11596 (81.2)
	oui	260 (19.4)	275 (18.3)	291 (18.0)	320 (17.8)	351 (18.8)	357 (18.6)	405 (19.1)	431 (20.4)	2690 (18.8)
	Total	1340 (100.0)	1504 (100.0)	1621 (100.0)	1795 (100.0)	1865 (100.0)	1923 (100.0)	2122 (100.0)	2116 (100.0)	14286 (100.0)
<b>Indice de défavorisation (quintile)</b>	1 moins défavorisé	214 (17.7)	250 (18.3)	255 (17.4)	284 (17.5)	281 (16.4)	305 (17.1)	327 (16.8)	360 (18.3)	2276 (17.4)
	2	240 (19.9)	276 (20.2)	276 (18.9)	328 (20.2)	322 (18.8)	355 (19.9)	392 (20.2)	410 (20.9)	2599 (19.9)
	3	226 (18.7)	255 (18.7)	315 (21.5)	287 (17.6)	357 (20.9)	363 (20.4)	401 (20.6)	398 (20.3)	2602 (19.9)
	4	288 (23.8)	310 (22.7)	322 (22.0)	345 (21.2)	353 (20.6)	378 (21.2)	404 (20.8)	410 (20.9)	2810 (21.5)
	5 plus défavorisé	241 (19.9)	272 (20.0)	296 (20.2)	383 (23.5)	398 (23.3)	379 (21.3)	420 (21.6)	385 (19.6)	2774 (21.2)
	Total**	1209 (100.0)	1363 (100.0)	1464 (100.0)	1627 (100.0)	1711 (100.0)	1780 (100.0)	1944 (100.0)	1963 (100.0)	13061 (100.0)
<b>Spécialité du prescripteur</b>	Hospitalier	343 (25.6)	414 (27.5)	395 (24.4)	514 (28.6)	470 (25.2)	538 (28.0)	591 (27.9)	635 (30.0)	3900 (27.3)
	Généraliste libéral	662 (49.4)	710 (47.2)	807 (49.8)	834 (46.5)	941 (50.5)	940 (48.9)	983 (46.3)	940 (44.4)	6817 (47.7)
	Psychiatre libéral	32 (2.4)	49 (3.3)	74 (4.6)	85 (4.7)	86 (4.6)	87 (4.5)	155 (7.3)	159 (7.5)	727 (5.1)
	Neuropsychiatre libéral	7 (0.5)	10 (0.7)	3 (0.2)	7 (0.4)	8 (0.4)	5 (0.3)	4 (0.2)	6 (0.3)	50 (0.3)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 / 2014
Neurologue libéral	273 (20.4)	293 (19.5)	320 (19.7)	327 (18.2)	336 (18.0)	326 (17.0)	350 (16.5)	339 (16.0)	2564 (17.9)
Autre spé. libérale	23 (1.7)	28 (1.9)	22 (1.4)	28 (1.6)	24 (1.3)	27 (1.4)	39 (1.8)	37 (1.7)	228 (1.6)
<b>Total</b>	<b>1340 (100.0)</b>	<b>1504 (100.0)</b>	<b>1621 (100.0)</b>	<b>1795 (100.0)</b>	<b>1865 (100.0)</b>	<b>1923 (100.0)</b>	<b>2122 (100.0)</b>	<b>2116 (100.0)</b>	<b>14286 (100.0)</b>
<b>Région</b>									
Alsace-Champagne-Ardenne-Lorraine	93 (7.0)	111 (7.4)	130 (8.0)	132 (7.4)	132 (7.1)	149 (7.7)	154 (7.3)	145 (6.9)	1046 (7.3)
Aquitaine-Limousin-Poitou-Charentes	103 (7.7)	126 (8.4)	135 (8.3)	169 (9.4)	168 (9.0)	193 (10.0)	207 (9.8)	215 (10.2)	1316 (9.2)
Auvergne-Rhône-Alpes	137 (10.2)	156 (10.4)	189 (11.7)	198 (11.0)	216 (11.6)	227 (11.8)	241 (11.4)	278 (13.1)	1642 (11.5)
Bourgogne-Franche-Comté	66 (4.9)	72 (4.8)	72 (4.4)	82 (4.6)	71 (3.8)	74 (3.8)	68 (3.2)	93 (4.4)	598 (4.2)
Bretagne	84 (6.3)	92 (6.1)	86 (5.3)	82 (4.6)	99 (5.3)	115 (6.0)	146 (6.9)	124 (5.9)	828 (5.8)
Centre-Val de Loire	58 (4.3)	57 (3.8)	56 (3.5)	67 (3.7)	70 (3.8)	86 (4.5)	69 (3.3)	77 (3.6)	540 (3.8)
Corse	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.2)	11 (0.6)	11 (0.6)	11 (0.5)	7 (0.3)	48 (0.3)
Ile-de-France	251 (18.8)	278 (18.5)	310 (19.1)	342 (19.1)	337 (18.1)	328 (17.1)	395 (18.6)	385 (18.2)	2626 (18.4)
Languedoc-Roussillon-Midi-Pyrénées	91 (6.8)	89 (5.9)	106 (6.5)	134 (7.5)	147 (7.9)	156 (8.1)	164 (7.7)	165 (7.8)	1052 (7.4)
Nord-Pas-de-Calais-Picardie	151 (11.3)	153 (10.2)	165 (10.2)	182 (10.1)	192 (10.3)	189 (9.8)	233 (11.0)	204 (9.6)	1469 (10.3)
Normandie	75 (5.6)	92 (6.1)	103 (6.4)	115 (6.4)	116 (6.2)	122 (6.3)	102 (4.8)	118 (5.6)	843 (5.9)
Pays de la Loire	108 (8.1)	128 (8.5)	125 (7.7)	145 (8.1)	137 (7.3)	132 (6.9)	154 (7.3)	127 (6.0)	1056 (7.4)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	77 (5.8)	106 (7.1)	98 (6.1)	98 (5.5)	112 (6.0)	93 (4.8)	115 (5.4)	123 (5.8)	822 (5.8)
DOM	43 (3.2)	40 (2.7)	43 (2.7)	45 (2.5)	56 (3.0)	48 (2.5)	63 (3.0)	55 (2.6)	393 (2.8)
<b>Total</b>	<b>1338 (100.0)</b>	<b>1502 (100.0)</b>	<b>1619 (100.0)</b>	<b>1795 (100.0)</b>	<b>1864 (100.0)</b>	<b>1923 (100.0)</b>	<b>2122 (100.0)</b>	<b>2116 (100.0)</b>	<b>14279 (100.0)</b>

Note :

RG (y c SLM)

Estimation médiane pour la date de début de grossesse et couverture théorique de 30 jours

Les chiffres sont des effectifs (et %), sauf pour l'âge moyen (std).

\* hors retard mental

\*\* hors DOM et SLM

**Tableau 2. Caractéristiques des femmes ayant débuté une grossesse entre 2007 et 2014 se terminant par une naissance vivante et exposées à la lamotrigine pendant leur grossesse**

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 / 2014
<b>Age</b>	Moyen	29.2 (5.2)	29.2 (5.2)	29.2 (5.2)	29.5 (5.4)	29.6 (5.5)	29.9 (5.4)	29.9 (5.4)	30.0 (5.3)	29.6 (5.3)
	Moins de 20 ans	27 (2.6)	35 (3.0)	31 (2.5)	34 (2.4)	44 (3.0)	34 (2.3)	40 (2.4)	42 (2.6)	287 (2.6)
	20-29 ans	528 (51.8)	565 (49.1)	645 (51.1)	672 (48.3)	680 (46.4)	675 (45.1)	747 (45.4)	700 (43.5)	5212 (47.2)
	30-39 ans	440 (43.1)	531 (46.1)	550 (43.6)	634 (45.6)	691 (47.1)	724 (48.4)	799 (48.5)	816 (50.7)	5185 (47.0)
	40 ans ou plus	25 (2.5)	20 (1.7)	35 (2.8)	51 (3.7)	52 (3.5)	64 (4.3)	60 (3.6)	52 (3.2)	359 (3.3)
	Total	1020 (100.0)	1151 (100.0)	1261 (100.0)	1391 (100.0)	1467 (100.0)	1497 (100.0)	1646 (100.0)	1610 (100.0)	11043 (100.0)
	Moins de 25 ans	196 (19.2)	219 (19.0)	243 (19.3)	249 (17.9)	269 (18.3)	246 (16.4)	270 (16.4)	254 (15.8)	1946 (17.6)
	25-34 ans	658 (64.5)	742 (64.5)	817 (64.8)	894 (64.3)	910 (62.0)	955 (63.8)	1035 (62.9)	1042 (64.7)	7053 (63.9)
	35 ans ou plus	166 (16.3)	190 (16.5)	201 (15.9)	248 (17.8)	288 (19.6)	296 (19.8)	341 (20.7)	314 (19.5)	2044 (18.5)
	Total	1020 (100.0)	1151 (100.0)	1261 (100.0)	1391 (100.0)	1467 (100.0)	1497 (100.0)	1646 (100.0)	1610 (100.0)	11043 (100.0)
<b>ALD</b>	Epilepsie	205 (20.1)	241 (20.9)	291 (23.1)	321 (23.1)	384 (26.2)	407 (27.2)	452 (27.5)	439 (27.3)	2740 (24.8)
	Affections psychiatriques*	51 (5.0)	57 (5.0)	87 (6.9)	120 (8.6)	107 (7.3)	129 (8.6)	204 (12.4)	196 (12.2)	951 (8.6)
	Retard mental	4 (0.4)	7 (0.6)	9 (0.7)	10 (0.7)	8 (0.5)	7 (0.5)	7 (0.4)	11 (0.7)	63 (0.6)
	Autre ALD	151 (14.8)	198 (17.2)	212 (16.8)	249 (17.9)	254 (17.3)	251 (16.8)	318 (19.3)	321 (19.9)	1954 (17.7)
	Total	1020 (100.0)	1151 (100.0)	1261 (100.0)	1391 (100.0)	1467 (100.0)	1497 (100.0)	1646 (100.0)	1610 (100.0)	11043 (100.0)
<b>CMU complémentaire</b>	non	838 (82.2)	950 (82.5)	1037 (82.2)	1151 (82.7)	1212 (82.6)	1234 (82.4)	1350 (82.0)	1293 (80.3)	9065 (82.1)
	oui	182 (17.8)	201 (17.5)	224 (17.8)	240 (17.3)	255 (17.4)	263 (17.6)	296 (18.0)	317 (19.7)	1978 (17.9)
	Total	1020 (100.0)	1151 (100.0)	1261 (100.0)	1391 (100.0)	1467 (100.0)	1497 (100.0)	1646 (100.0)	1610 (100.0)	11043 (100.0)
<b>Indice de défavorisation (quintile)</b>	1 moins défavorisé	155 (16.9)	191 (18.3)	211 (18.5)	224 (17.6)	204 (15.1)	234 (16.9)	242 (16.0)	260 (17.4)	1721 (17.0)
	2	174 (18.9)	210 (20.1)	206 (18.0)	251 (19.8)	265 (19.6)	271 (19.6)	288 (19.0)	307 (20.6)	1972 (19.5)
	3	181 (19.7)	199 (19.0)	238 (20.8)	223 (17.6)	278 (20.5)	288 (20.8)	323 (21.3)	301 (20.2)	2031 (20.1)
	4	211 (23.0)	230 (22.0)	253 (22.2)	266 (20.9)	279 (20.6)	300 (21.7)	327 (21.6)	324 (21.7)	2190 (21.6)
	5 plus défavorisé	198 (21.5)	216 (20.7)	234 (20.5)	306 (24.1)	327 (24.2)	292 (21.1)	337 (22.2)	299 (20.1)	2209 (21.8)
	Total**	919 (100.0)	1046 (100.0)	1142 (100.0)	1270 (100.0)	1353 (100.0)	1385 (100.0)	1517 (100.0)	1491 (100.0)	10123 (100.0)
<b>Spécialité du prescripteur</b>	Hospitalier	256 (25.1)	308 (26.8)	318 (25.2)	408 (29.3)	366 (24.9)	426 (28.5)	474 (28.8)	475 (29.5)	3031 (27.4)
	Généraliste libéral	493 (48.3)	548 (47.6)	623 (49.4)	642 (46.2)	737 (50.2)	724 (48.4)	758 (46.1)	721 (44.8)	5246 (47.5)
	Psychiatre libéral	24 (2.4)	29 (2.5)	48 (3.8)	48 (3.5)	61 (4.2)	58 (3.9)	105 (6.4)	104 (6.5)	477 (4.3)
	Neuropsychiatre libéral	6 (0.6)	8 (0.7)	3 (0.2)	6 (0.4)	4 (0.3)	2 (0.1)	2 (0.1)	5 (0.3)	36 (0.3)
	Neurologue libéral	223 (21.9)	237 (20.6)	248 (19.7)	262 (18.8)	280 (19.1)	266 (17.8)	283 (17.2)	274 (17.0)	2073 (18.8)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 / 2014
Autre spé. libérale	18 (1.8)	21 (1.8)	21 (1.7)	25 (1.8)	19 (1.3)	21 (1.4)	24 (1.5)	31 (1.9)	180 (1.6)
Total	1020 (100.0)	1151 (100.0)	1261 (100.0)	1391 (100.0)	1467 (100.0)	1497 (100.0)	1646 (100.0)	1610 (100.0)	11043 (100.0)
<b>Région</b>									
Alsace-Champagne-Ardenne-Lorraine	73 (7.2)	89 (7.7)	95 (7.5)	109 (7.8)	102 (7.0)	120 (8.0)	126 (7.7)	120 (7.5)	834 (7.6)
Aquitaine-Limousin-Poitou-Charentes	86 (8.4)	87 (7.6)	99 (7.9)	126 (9.1)	126 (8.6)	152 (10.2)	142 (8.6)	151 (9.4)	969 (8.8)
Auvergne-Rhône-Alpes	105 (10.3)	117 (10.2)	155 (12.3)	153 (11.0)	163 (11.1)	170 (11.4)	189 (11.5)	200 (12.4)	1252 (11.3)
Bourgogne-Franche-Comté	48 (4.7)	54 (4.7)	57 (4.5)	64 (4.6)	56 (3.8)	56 (3.7)	53 (3.2)	72 (4.5)	460 (4.2)
Bretagne	67 (6.6)	72 (6.3)	72 (5.7)	63 (4.5)	82 (5.6)	93 (6.2)	108 (6.6)	94 (5.8)	651 (5.9)
Centre-Val de Loire	45 (4.4)	43 (3.7)	46 (3.7)	55 (4.0)	56 (3.8)	66 (4.4)	52 (3.2)	61 (3.8)	424 (3.8)
Corse		1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.2)	10 (0.7)	3 (0.2)	7 (0.4)	3 (0.2)	28 (0.3)
Ile-de-France	195 (19.2)	215 (18.7)	239 (19.0)	249 (17.9)	263 (17.9)	258 (17.2)	308 (18.7)	280 (17.4)	2007 (18.2)
Languedoc-Roussillon-Midi-Pyrénées	58 (5.7)	62 (5.4)	83 (6.6)	103 (7.4)	103 (7.0)	111 (7.4)	122 (7.4)	132 (8.2)	774 (7.0)
Nord-Pas-de-Calais-Picardie	123 (12.1)	122 (10.6)	127 (10.1)	149 (10.7)	164 (11.2)	159 (10.6)	203 (12.3)	167 (10.4)	1214 (11.0)
Normandie	53 (5.2)	73 (6.4)	85 (6.8)	90 (6.5)	97 (6.6)	99 (6.6)	87 (5.3)	98 (6.1)	682 (6.2)
Pays de la Loire	81 (8.0)	107 (9.3)	93 (7.4)	122 (8.8)	120 (8.2)	103 (6.9)	126 (7.7)	103 (6.4)	855 (7.7)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	52 (5.1)	72 (6.3)	78 (6.2)	69 (5.0)	79 (5.4)	72 (4.8)	82 (5.0)	83 (5.2)	587 (5.3)
DOM	32 (3.1)	35 (3.0)	29 (2.3)	36 (2.6)	46 (3.1)	35 (2.3)	41 (2.5)	46 (2.9)	300 (2.7)
Total	1018 (100.0)	1149 (100.0)	1259 (100.0)	1391 (100.0)	1467 (100.0)	1497 (100.0)	1646 (100.0)	1610 (100.0)	11037 (100.0)

**Note :**

RG (y c SLM)

Estimation médiane pour la date de début de grossesse et couverture théorique de 30 jours

Les chiffres sont des effectifs (et %), sauf pour l'âge moyen (std).

\* hors retard mental

\*\* hors DOM et SLM

**Annexe 10: Issues de grossesses des femmes exposées aux autres traitements de l'épilepsie et du trouble bipolaire**

Tableau 1 : Nombre de grossesses exposées aux médicaments de l'épilepsie et du trouble bipolaire (et fréquence d'exposition pour 1000 grossesses présentant la même issue) selon l'issue et l'année de début de la grossesse

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2014 (tous régimes)	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
<b>Acide valproïque : spécialités indiquées dans l'épilepsie (DEPAKINE®, MICROPAKINE® et génériques)</b>	Naissances vivantes	1057 (1.5)	987 (1.4)	817 (1.1)	719 (1.0)	656 (0.9)	535 (0.8)	496 (0.7)	424 (0.6)	443 (0.6)	5691 (1.0)	-59.9
	Mort-nés	15 (3.2)	11 (2.4)	7 (1.4)	15 (3.4)	9 (2.5)	4 (1.1)	13 (3.7)	7 (2.0)	7 (2.0)	81 (2.5)	-53.3
	Total accouchement	1072 (1.5)	998 (1.4)	824 (1.1)	734 (1.0)	665 (0.9)	539 (0.8)	509 (0.7)	431 (0.6)	450 (0.6)	5772 (1.0)	-59.8
	IMG >= 22 SA	8 (4.3)	13 (6.0)	7 (3.3)	4 (1.6)	8 (2.9)	5 (1.9)	5 (1.9)	11 (4.3)	11 (4.1)	61 (3.2)	37.5
	IVG/IMG	289 (1.7)	241 (1.4)	233 (1.4)	217 (1.2)	191 (1.1)	180 (1.1)	174 (0.9)	179 (1.0)	184 (1.0)	1704 (1.2)	-38.1
	Total inter. gross.	297 (1.7)	254 (1.5)	240 (1.4)	221 (1.3)	199 (1.1)	185 (1.1)	179 (1.0)	190 (1.0)	195 (1.0)	1765 (1.3)	-36.0
	GEU	11 (1.0)	21 (2.0)	14 (1.3)	13 (1.2)	8 (0.7)	12 (1.2)	7 (0.7)	5 (0.5)	5 (0.4)	91 (1.1)	-54.5
	FCS	78 (1.7)	69 (1.6)	58 (1.4)	60 (1.4)	49 (1.2)	43 (1.1)	50 (1.3)	24 (0.7)	26 (0.7)	431 (1.3)	-69.2
	Autres	36 (2.6)	23 (1.8)	24 (1.8)	18 (1.3)	17 (1.3)	10 (0.8)	8 (0.6)	9 (0.7)	9 (0.7)	145 (1.4)	-75.0
	Total GEU + FCS + autres	125 (1.8)	113 (1.7)	96 (1.4)	91 (1.4)	74 (1.1)	65 (1.0)	65 (1.1)	38 (0.6)	40 (0.6)	667 (1.3)	-69.6
<b>Total</b>	<b>1494 (1.6)</b>	<b>1365 (1.4)</b>	<b>1160 (1.2)</b>	<b>1046 (1.1)</b>	<b>938 (1.0)</b>	<b>789 (0.8)</b>	<b>753 (0.8)</b>	<b>659 (0.7)</b>	<b>685 (0.7)</b>	<b>8204 (1.1)</b>	<b>-55.9</b>	
<b>Acide valproïque : spécialités indiquées dans le trouble bipolaire (DEPAKOTE® et DEPAMIDE®)</b>	Naissances vivantes	397 (0.6)	447 (0.6)	400 (0.6)	393 (0.5)	366 (0.5)	351 (0.5)	348 (0.5)	325 (0.5)	336 (0.5)	3027 (0.5)	-18.1
	Mort-nés	2 (0.4)	8 (1.7)	6 (1.2)	5 (1.1)	6 (1.6)	5 (1.4)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	35 (1.1)	-50.0
	Total accouchement	399 (0.6)	455 (0.6)	406 (0.6)	398 (0.6)	372 (0.5)	356 (0.5)	350 (0.5)	326 (0.5)	337 (0.5)	3062 (0.5)	-18.3
	IMG >= 22 SA	3 (1.6)	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (1.2)	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (1.2)	3 (1.2)	3 (1.1)	21 (1.1)	0.0
	IVG/IMG	357 (2.1)	334 (2.0)	311 (1.9)	346 (2.0)	313 (1.8)	270 (1.6)	297 (1.6)	298 (1.6)	306 (1.6)	2526 (1.8)	-16.5
	Total inter. gross.	360 (2.1)	335 (1.9)	313 (1.8)	349 (2.0)	316 (1.8)	273 (1.6)	300 (1.6)	301 (1.6)	309 (1.6)	2547 (1.8)	-16.4
	GEU	6 (0.5)	15 (1.4)	12 (1.1)	13 (1.2)	8 (0.7)	12 (1.2)	14 (1.3)	9 (0.9)	10 (0.9)	89 (1.0)	50.0
	FCS	49 (1.1)	48 (1.1)	50 (1.2)	42 (1.0)	51 (1.2)	52 (1.3)	36 (0.9)	30 (0.8)	32 (0.8)	358 (1.1)	-38.8
	Autres	14 (1.0)	12 (0.9)	10 (0.7)	11 (0.8)	15 (1.1)	9 (0.7)	9 (0.7)	13 (1.1)	13 (1.0)	93 (0.9)	-7.1
	Total GEU + FCS + autres	69 (1.0)	75 (1.1)	72 (1.1)	66 (1.0)	74 (1.1)	73 (1.2)	59 (1.0)	52 (0.9)	55 (0.9)	540 (1.0)	-24.6
<b>Total</b>	<b>828 (0.9)</b>	<b>865 (0.9)</b>	<b>791 (0.8)</b>	<b>813 (0.8)</b>	<b>762 (0.8)</b>	<b>702 (0.7)</b>	<b>709 (0.7)</b>	<b>679 (0.7)</b>	<b>701 (0.7)</b>	<b>6149 (0.8)</b>	<b>-18.0</b>	
<b>Total acide valproïque*</b>	Naissances vivantes	1449 (2.1)	1434 (2.1)	1214 (1.7)	1109 (1.5)	1022 (1.5)	883 (1.3)	841 (1.2)	749 (1.1)	779 (1.1)	8701 (1.6)	-48.3
	Mort-nés	17 (3.6)	19 (4.1)	13 (2.7)	20 (4.5)	15 (4.1)	9 (2.5)	15 (4.3)	7 (2.0)	7 (2.0)	115 (3.5)	-58.8
	Total accouchement	1466 (2.1)	1453 (2.1)	1227 (1.7)	1129 (1.6)	1037 (1.5)	892 (1.3)	856 (1.2)	756 (1.1)	786 (1.1)	8816 (1.6)	-48.4
	IMG >= 22 SA	11 (5.9)	14 (6.5)	9 (4.3)	7 (2.9)	11 (4.0)	8 (3.0)	8 (3.1)	14 (5.5)	14 (5.2)	82 (4.3)	27.3

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2014 (tous régimes)	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)	
	IVG/IMG	646 (3.7)	574 (3.4)	544 (3.2)	560 (3.2)	503 (2.9)	448 (2.6)	470 (2.6)	473 (2.6)	485 (2.6)	4218 (3.0)	-26.8	
	Total inter. gross.	657 (3.8)	588 (3.4)	553 (3.3)	567 (3.2)	514 (3.0)	456 (2.6)	478 (2.6)	487 (2.6)	499 (2.6)	4300 (3.0)	-25.9	
	GEU	17 (1.6)	36 (3.4)	26 (2.4)	26 (2.4)	16 (1.5)	24 (2.3)	21 (2.0)	14 (1.3)	15 (1.3)	180 (2.1)	-17.6	
	FCS	126 (2.8)	117 (2.7)	108 (2.5)	102 (2.4)	100 (2.4)	95 (2.4)	86 (2.3)	54 (1.5)	58 (1.5)	788 (2.4)	-57.1	
	Autres	50 (3.6)	35 (2.7)	34 (2.5)	29 (2.2)	32 (2.4)	19 (1.5)	17 (1.3)	22 (1.8)	22 (1.7)	238 (2.3)	-56.0	
	Total GEU + FCS + autres	193 (2.8)	188 (2.8)	168 (2.5)	157 (2.3)	148 (2.3)	138 (2.2)	124 (2.0)	90 (1.5)	95 (1.5)	1206 (2.3)	-53.4	
	Total	2316 (2.5)	2229 (2.4)	1948 (2.0)	1853 (1.9)	1699 (1.8)	1486 (1.6)	1458 (1.5)	1333 (1.4)	1380 (1.4)	14322 (1.9)	-42.4	
	Naissances vivantes	417 (0.6)	450 (0.6)	368 (0.5)	391 (0.5)	345 (0.5)	335 (0.5)	283 (0.4)	275 (0.4)	290 (0.4)	2864 (0.5)	-34.1	
	Mort-nés	7 (1.5)	4 (0.9)	7 (1.4)	8 (1.8)	4 (1.1)	4 (1.1)	6 (1.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	41 (1.2)	-85.7	
	Total accouchement	424 (0.6)	454 (0.6)	375 (0.5)	399 (0.6)	349 (0.5)	339 (0.5)	289 (0.4)	276 (0.4)	291 (0.4)	2905 (0.5)	-34.9	
<b>CARBAMAZEPINE</b>	IMG >= 22 SA	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	3 (1.2)	4 (1.6)	4 (1.5)	16 (0.8)	300.0	
	IVG/IMG	169 (1.0)	148 (0.9)	123 (0.7)	137 (0.8)	99 (0.6)	113 (0.7)	118 (0.6)	118 (0.7)	119 (0.6)	1025 (0.7)	-30.2	
	Total inter. gross.	170 (1.0)	150 (0.9)	124 (0.7)	138 (0.8)	100 (0.6)	116 (0.7)	121 (0.6)	122 (0.7)	123 (0.6)	1041 (0.7)	-28.2	
	GEU	16 (1.5)	9 (0.8)	10 (0.9)	15 (1.4)	7 (0.7)	10 (1.0)	5 (0.5)	4 (0.4)	4 (0.4)	76 (0.9)	-75.0	
	FCS	37 (0.8)	33 (0.8)	29 (0.7)	37 (0.9)	26 (0.6)	33 (0.8)	13 (0.3)	20 (0.5)	21 (0.5)	228 (0.7)	-45.9	
	Autres	8 (0.6)	4 (0.3)	17 (1.3)	9 (0.7)	5 (0.4)	6 (0.5)	7 (0.5)	3 (0.2)	3 (0.2)	59 (0.6)	-62.5	
	Total GEU + FCS + autres	61 (0.9)	46 (0.7)	56 (0.8)	61 (0.9)	38 (0.6)	49 (0.8)	25 (0.4)	27 (0.5)	28 (0.4)	363 (0.7)	-55.7	
	Total	655 (0.7)	650 (0.7)	555 (0.6)	598 (0.6)	487 (0.5)	504 (0.5)	435 (0.5)	425 (0.5)	442 (0.5)	4309 (0.6)	-35.1	
	Naissances vivantes	1512 (2.2)	1598 (2.3)	1505 (2.1)	1563 (2.2)	1156 (1.6)	263 (0.4)	159 (0.2)	155 (0.2)	160 (0.2)	7911 (1.4)	-89.7	
	Mort-nés	14 (3.0)	14 (3.0)	8 (1.7)	16 (3.6)	6 (1.6)	3 (0.8)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	64 (1.9)	-92.9	
Total accouchement	1526 (2.2)	1612 (2.3)	1513 (2.1)	1579 (2.2)	1162 (1.6)	266 (0.4)	161 (0.2)	156 (0.2)	161 (0.2)	7975 (1.4)	-89.8		
<b>CLONAZEPAM</b>	IMG >= 22 SA	9 (4.8)	0 (0.0)	3 (1.4)	4 (1.6)	6 (2.2)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (1.3)	-100.0	
	IVG/IMG	568 (3.3)	531 (3.1)	489 (2.9)	504 (2.9)	430 (2.5)	90 (0.5)	55 (0.3)	36 (0.2)	37 (0.2)	2703 (1.9)	-93.7	
	Total inter. gross.	577 (3.3)	531 (3.1)	492 (2.9)	508 (2.9)	436 (2.5)	93 (0.5)	55 (0.3)	36 (0.2)	37 (0.2)	2728 (1.9)	-93.8	
	GEU	29 (2.7)	37 (3.5)	28 (2.5)	37 (3.4)	22 (2.1)	4 (0.4)	4 (0.4)	4 (0.4)	4 (0.4)	165 (1.9)	-86.2	
	FCS	135 (3.0)	91 (2.1)	100 (2.3)	99 (2.3)	93 (2.2)	20 (0.5)	8 (0.2)	9 (0.2)	10 (0.3)	555 (1.7)	-93.3	
	Autres	40 (2.9)	28 (2.1)	29 (2.2)	24 (1.8)	26 (2.0)	5 (0.4)	3 (0.2)	5 (0.4)	5 (0.4)	160 (1.5)	-87.5	
	Total GEU + FCS + autres	204 (2.9)	156 (2.3)	157 (2.3)	160 (2.4)	141 (2.2)	29 (0.5)	15 (0.2)	18 (0.3)	19 (0.3)	880 (1.7)	-91.2	
	Total	2307 (2.4)	2299 (2.4)	2162 (2.3)	2247 (2.3)	1739 (1.8)	388 (0.4)	231 (0.2)	210 (0.2)	217 (0.2)	11583 (1.5)	-90.9	
	<b>ESLICARBAZEPINE</b>	Naissances vivantes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	14 (0.0)	5 (0.0)	5 (0.0)	23 (0.0)	

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2014 (tous régimes)	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
Total accouchement	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	14 (0.0)	5 (0.0)	5 (0.0)	23 (0.0)	
IVG/IMG	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)	9 (0.0)	
Total inter. gross.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)	9 (0.0)	
GEU	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.0)	
FCS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
Autres	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
Total GEU + FCS + autres	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	
Total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	21 (0.0)	10 (0.0)	10 (0.0)	35 (0.0)	
Naissances vivantes	12 (0.0)	12 (0.0)	6 (0.0)	5 (0.0)	2 (0.0)	7 (0.0)	8 (0.0)	10 (0.0)	11 (0.0)	62 (0.0)	-16.7
Mort-nés	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
Total accouchement	12 (0.0)	12 (0.0)	6 (0.0)	5 (0.0)	2 (0.0)	7 (0.0)	9 (0.0)	10 (0.0)	11 (0.0)	63 (0.0)	-16.7
IMG >= 22 SA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	
IVG/IMG	3 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	13 (0.0)	-33.3
Total inter. gross.	3 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	14 (0.0)	-33.3
FCS	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.0)	-100.0
Total GEU + FCS + autres	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.0)	-100.0
Total	16 (0.0)	15 (0.0)	11 (0.0)	7 (0.0)	2 (0.0)	9 (0.0)	11 (0.0)	12 (0.0)	13 (0.0)	83 (0.0)	-25.0
Naissances vivantes	204 (0.3)	158 (0.2)	159 (0.2)	142 (0.2)	150 (0.2)	203 (0.3)	204 (0.3)	221 (0.3)	231 (0.3)	1441 (0.3)	8.3
Mort-nés	6 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.5)	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (0.5)	-100.0
Total accouchement	210 (0.3)	158 (0.2)	163 (0.2)	144 (0.2)	153 (0.2)	205 (0.3)	205 (0.3)	221 (0.3)	231 (0.3)	1459 (0.3)	5.2
IMG >= 22 SA	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.7)	9 (0.5)	100.0
IVG/IMG	87 (0.5)	62 (0.4)	64 (0.4)	67 (0.4)	52 (0.3)	61 (0.4)	58 (0.3)	81 (0.4)	82 (0.4)	532 (0.4)	-6.9
Total inter. gross.	88 (0.5)	62 (0.4)	66 (0.4)	67 (0.4)	53 (0.3)	62 (0.4)	60 (0.3)	83 (0.5)	84 (0.4)	541 (0.4)	-5.7
GEU	6 (0.5)	8 (0.8)	7 (0.6)	2 (0.2)	5 (0.5)	3 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.3)	3 (0.3)	35 (0.4)	-50.0
FCS	21 (0.5)	14 (0.3)	12 (0.3)	14 (0.3)	14 (0.3)	14 (0.4)	13 (0.3)	16 (0.4)	18 (0.5)	118 (0.4)	-23.8
Autres	6 (0.4)	6 (0.5)	4 (0.3)	4 (0.3)	5 (0.4)	6 (0.5)	4 (0.3)	4 (0.3)	4 (0.3)	39 (0.4)	-33.3
Total GEU + FCS + autres	33 (0.5)	28 (0.4)	23 (0.3)	20 (0.3)	24 (0.4)	23 (0.4)	18 (0.3)	23 (0.4)	25 (0.4)	192 (0.4)	-30.3
Total	331 (0.4)	248 (0.3)	252 (0.3)	231 (0.2)	230 (0.2)	290 (0.3)	283 (0.3)	327 (0.4)	340 (0.3)	2192 (0.3)	-1.2
Naissances vivantes	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	14 (0.0)	22 (0.0)	24 (0.0)	37 (0.1)	42 (0.1)	42 (0.1)	143 (0.0)	
Mort-nés	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.0)	

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2014 (tous régimes)	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
Total accouchement	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	14 (0.0)	22 (0.0)	24 (0.0)	37 (0.1)	43 (0.1)	43 (0.1)	144 (0.0)	
IVG/IMG	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	8 (0.0)	15 (0.1)	20 (0.1)	14 (0.1)	12 (0.1)	13 (0.1)	70 (0.1)	
Total inter. gross.	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	8 (0.0)	15 (0.1)	20 (0.1)	14 (0.1)	12 (0.1)	13 (0.1)	70 (0.0)	
GEU	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	
FCS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)	3 (0.1)	10 (0.0)	
Autres	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.0)	
Total GEU + FCS + autres	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	7 (0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)	18 (0.0)	
Total	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)	22 (0.0)	39 (0.0)	51 (0.1)	56 (0.1)	59 (0.1)	60 (0.1)	232 (0.0)	
Naissances vivantes	1020 (1.5)	1151 (1.6)	1261 (1.8)	1391 (1.9)	1467 (2.1)	1497 (2.1)	1646 (2.4)	1610 (2.4)	1688 (2.4)	11043 (2.0)	57.8
Mort-nés	13 (2.8)	6 (1.3)	11 (2.3)	14 (3.2)	12 (3.3)	6 (1.6)	2 (0.6)	9 (2.6)	9 (2.5)	73 (2.2)	-30.8
Total accouchement	1033 (1.5)	1157 (1.6)	1272 (1.8)	1405 (1.9)	1479 (2.1)	1503 (2.1)	1648 (2.4)	1619 (2.4)	1697 (2.4)	11116 (2.0)	56.7
IMG >= 22 SA	9 (4.8)	5 (2.3)	5 (2.4)	5 (2.1)	10 (3.6)	8 (3.0)	12 (4.6)	10 (3.9)	10 (3.7)	64 (3.3)	11.1
IVG/IMG	200 (1.2)	230 (1.3)	227 (1.4)	261 (1.5)	250 (1.5)	271 (1.6)	323 (1.8)	348 (1.9)	364 (1.9)	2110 (1.5)	74.0
Total inter. gross.	209 (1.2)	235 (1.4)	232 (1.4)	266 (1.5)	260 (1.5)	279 (1.6)	335 (1.8)	358 (1.9)	374 (1.9)	2174 (1.5)	71.3
GEU	7 (0.6)	13 (1.2)	16 (1.5)	17 (1.5)	15 (1.4)	20 (1.9)	21 (2.0)	17 (1.6)	18 (1.6)	126 (1.5)	142.9
FCS	73 (1.6)	79 (1.9)	79 (1.8)	77 (1.8)	90 (2.2)	99 (2.5)	91 (2.4)	97 (2.7)	102 (2.6)	685 (2.1)	32.9
Autres	18 (1.3)	20 (1.5)	22 (1.6)	30 (2.2)	21 (1.6)	22 (1.7)	27 (2.1)	25 (2.0)	27 (2.1)	185 (1.8)	38.9
Total GEU + FCS + autres	98 (1.4)	112 (1.7)	117 (1.7)	124 (1.8)	126 (1.9)	141 (2.3)	139 (2.3)	139 (2.3)	147 (2.3)	996 (1.9)	41.8
Total	1340 (1.4)	1504 (1.6)	1621 (1.7)	1795 (1.9)	1865 (2.0)	1923 (2.1)	2122 (2.2)	2116 (2.3)	2218 (2.3)	14286 (1.9)	57.9
Naissances vivantes	185 (0.3)	266 (0.4)	338 (0.5)	373 (0.5)	429 (0.6)	496 (0.7)	553 (0.8)	602 (0.9)	628 (0.9)	3242 (0.6)	225.4
Mort-nés	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.9)	4 (1.1)	5 (1.4)	1 (0.3)	8 (2.3)	8 (2.2)	27 (0.8)	700.0
Total accouchement	186 (0.3)	267 (0.4)	341 (0.5)	377 (0.5)	433 (0.6)	501 (0.7)	554 (0.8)	610 (0.9)	636 (0.9)	3269 (0.6)	228.0
IMG >= 22 SA	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (1.5)	7 (2.7)	5 (2.0)	5 (1.9)	23 (1.2)	400.0
IVG/IMG	71 (0.4)	106 (0.6)	92 (0.5)	129 (0.7)	134 (0.8)	147 (0.9)	137 (0.7)	154 (0.8)	157 (0.8)	970 (0.7)	116.9
Total inter. gross.	72 (0.4)	107 (0.6)	93 (0.5)	130 (0.7)	137 (0.8)	151 (0.9)	144 (0.8)	159 (0.9)	162 (0.8)	993 (0.7)	120.8
GEU	2 (0.2)	4 (0.4)	3 (0.3)	4 (0.4)	4 (0.4)	10 (1.0)	5 (0.5)	9 (0.9)	9 (0.8)	41 (0.5)	350.0
FCS	9 (0.2)	21 (0.5)	23 (0.5)	26 (0.6)	27 (0.7)	27 (0.7)	24 (0.6)	35 (1.0)	35 (0.9)	192 (0.6)	288.9
Autres	1 (0.1)	1 (0.1)	8 (0.6)	7 (0.5)	7 (0.5)	5 (0.4)	12 (0.9)	6 (0.5)	6 (0.5)	47 (0.4)	500.0
Total GEU + FCS + autres	12 (0.2)	26 (0.4)	34 (0.5)	37 (0.6)	38 (0.6)	42 (0.7)	41 (0.7)	50 (0.8)	50 (0.8)	280 (0.5)	316.7
Total	270 (0.3)	400 (0.4)	468 (0.5)	544 (0.6)	608 (0.6)	694 (0.7)	739 (0.8)	819 (0.9)	848 (0.9)	4542 (0.6)	203.3



	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2014 (tous régimes)	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
<b>MIDAZOLAM</b>	Naissances vivantes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	6 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	10 (0.0)
	Total accouchement	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	6 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	10 (0.0)
	IVG/IMG	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	Total inter. gross.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
	Total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	6 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)	11 (0.0)
<b>OXCARBAZEPINE</b>	Naissances vivantes	109 (0.2)	112 (0.2)	97 (0.1)	99 (0.1)	104 (0.1)	97 (0.1)	75 (0.1)	83 (0.1)	86 (0.1)	776 (0.1) -23.9
	Mort-nés	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.6)	8 (0.2) -33.3
	Total accouchement	112 (0.2)	112 (0.2)	97 (0.1)	101 (0.1)	104 (0.1)	98 (0.1)	75 (0.1)	85 (0.1)	88 (0.1)	784 (0.1) -24.1
	IMG >= 22 SA	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.9)	4 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.4) -100.0
	IVG/IMG	44 (0.3)	61 (0.4)	36 (0.2)	42 (0.2)	43 (0.3)	37 (0.2)	39 (0.2)	32 (0.2)	34 (0.2)	334 (0.2) -27.3
	Total inter. gross.	45 (0.3)	61 (0.4)	38 (0.2)	46 (0.3)	43 (0.2)	38 (0.2)	39 (0.2)	32 (0.2)	34 (0.2)	342 (0.2) -28.9
	GEU	1 (0.1)	3 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.3)	13 (0.2) 200.0
	FCS	8 (0.2)	8 (0.2)	3 (0.1)	8 (0.2)	1 (0.0)	2 (0.1)	8 (0.2)	5 (0.1)	5 (0.1)	43 (0.1) -37.5
	Autres	4 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	16 (0.2) -75.0
	Total GEU + FCS + autres	13 (0.2)	13 (0.2)	9 (0.1)	9 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)	12 (0.2)	9 (0.2)	9 (0.1)	72 (0.1) -30.8
Total	170 (0.2)	186 (0.2)	144 (0.2)	156 (0.2)	151 (0.2)	139 (0.1)	126 (0.1)	126 (0.1)	131 (0.1)	1198 (0.2) -25.9	
<b>PERAMPANEL</b>	Naissances vivantes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
	Total accouchement	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)
	IVG/IMG	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	Total inter. gross.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
	Total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.0)	6 (0.0)	6 (0.0)
<b>PHENOBARBITAL</b>	Naissances vivantes	130 (0.2)	134 (0.2)	137 (0.2)	71 (0.1)	88 (0.1)	58 (0.1)	57 (0.1)	59 (0.1)	60 (0.1)	734 (0.1) -54.6
	Mort-nés	1 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.8)	2 (0.5)	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	14 (0.4) 0.0
	Total accouchement	131 (0.2)	136 (0.2)	141 (0.2)	73 (0.1)	91 (0.1)	59 (0.1)	57 (0.1)	60 (0.1)	61 (0.1)	748 (0.1) -54.2
	IMG >= 22 SA	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.3) -100.0
	IVG/IMG	36 (0.2)	39 (0.2)	23 (0.1)	35 (0.2)	21 (0.1)	14 (0.1)	23 (0.1)	13 (0.1)	13 (0.1)	204 (0.1) -63.9
	Total inter. gross.	39 (0.2)	39 (0.2)	23 (0.1)	35 (0.2)	21 (0.1)	14 (0.1)	25 (0.1)	13 (0.1)	13 (0.1)	209 (0.1) -66.7
	GEU	3 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.4)	3 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (0.2) -100.0
	FCS	12 (0.3)	15 (0.4)	12 (0.3)	15 (0.4)	2 (0.0)	6 (0.2)	6 (0.2)	4 (0.1)	4 (0.1)	72 (0.2) -66.7
Autres	2 (0.1)	8 (0.6)	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)	19 (0.2) 0.0	

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2014 (tous régimes)	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
	Total GEU + FCS + autres	17 (0.2)	25 (0.4)	17 (0.3)	20 (0.3)	7 (0.1)	6 (0.1)	7 (0.1)	6 (0.1)	6 (0.1)	105 (0.2)	-64.7
	Total	187 (0.2)	200 (0.2)	181 (0.2)	128 (0.1)	119 (0.1)	79 (0.1)	89 (0.1)	79 (0.1)	80 (0.1)	1062 (0.1)	-57.8
<b>PHENYTOINE</b>	Naissances vivantes	12 (0.0)	23 (0.0)	13 (0.0)	20 (0.0)	18 (0.0)	7 (0.0)	9 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.0)	105 (0.0)	-75.0
	Mort-nés	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	-100.0
	Total accouchement	13 (0.0)	24 (0.0)	14 (0.0)	20 (0.0)	18 (0.0)	7 (0.0)	9 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.0)	108 (0.0)	-76.9
	IVG/IMG	6 (0.0)	7 (0.0)	6 (0.0)	10 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	6 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	41 (0.0)	-66.7
	Total inter. gross.	6 (0.0)	7 (0.0)	6 (0.0)	10 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.0)	6 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	41 (0.0)	-66.7
	FCS	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)	-100.0
	Autres	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	-100.0
	Total GEU + FCS + autres	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.0)	-100.0
	Total	21 (0.0)	32 (0.0)	21 (0.0)	33 (0.0)	21 (0.0)	8 (0.0)	15 (0.0)	5 (0.0)	6 (0.0)	156 (0.0)	-76.2
<b>PREGABALINE</b>	Naissances vivantes	357 (0.5)	424 (0.6)	485 (0.7)	575 (0.8)	590 (0.8)	695 (1.0)	763 (1.1)	801 (1.2)	833 (1.2)	4690 (0.8)	124.4
	Mort-nés	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.9)	4 (1.1)	8 (2.2)	4 (1.1)	4 (1.2)	4 (1.1)	29 (0.9)	100.0
	Total accouchement	359 (0.5)	426 (0.6)	486 (0.7)	579 (0.8)	594 (0.8)	703 (1.0)	767 (1.1)	805 (1.2)	837 (1.2)	4719 (0.8)	124.2
	IMG >= 22 SA	3 (1.6)	2 (0.9)	4 (1.9)	4 (1.6)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (1.6)	6 (2.2)	23 (1.2)	33.3
	IVG/IMG	134 (0.8)	160 (0.9)	223 (1.3)	231 (1.3)	249 (1.5)	267 (1.6)	277 (1.5)	320 (1.8)	330 (1.7)	1861 (1.3)	138.8
	Total inter. gross.	137 (0.8)	162 (0.9)	227 (1.3)	235 (1.3)	251 (1.4)	268 (1.6)	280 (1.5)	324 (1.8)	336 (1.7)	1884 (1.3)	136.5
	GEU	8 (0.7)	18 (1.7)	10 (0.9)	16 (1.5)	11 (1.0)	14 (1.3)	25 (2.4)	11 (1.0)	12 (1.1)	113 (1.3)	37.5
	FCS	30 (0.7)	34 (0.8)	40 (0.9)	59 (1.4)	53 (1.3)	62 (1.6)	58 (1.5)	69 (1.9)	71 (1.8)	405 (1.2)	130.0
	Autres	13 (0.9)	12 (0.9)	17 (1.3)	12 (0.9)	18 (1.4)	22 (1.7)	20 (1.6)	15 (1.2)	16 (1.2)	129 (1.2)	15.4
	Total GEU + FCS + autres	51 (0.7)	64 (1.0)	67 (1.0)	87 (1.3)	82 (1.3)	98 (1.6)	103 (1.7)	95 (1.6)	99 (1.6)	647 (1.2)	86.3
Total	547 (0.6)	652 (0.7)	780 (0.8)	901 (0.9)	927 (1.0)	1069 (1.1)	1150 (1.2)	1224 (1.3)	1272 (1.3)	7250 (1.0)	123.8	
<b>PRIMIDONE</b>	Naissances vivantes	4 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	21 (0.0)	-25.0
	Total accouchement	4 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	21 (0.0)	-25.0
	IMG >= 22 SA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	
	IVG/IMG	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	14 (0.0)	0.0
	Total inter. gross.	2 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	15 (0.0)	0.0
	FCS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	
	Autres	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
Total GEU + FCS + autres	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)		

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2014 (tous régimes)	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
<b>RETIGABINE</b>											
Total	6 (0.0)	4 (0.0)	3 (0.0)	6 (0.0)	7 (0.0)	4 (0.0)	4 (0.0)	5 (0.0)	5 (0.0)	39 (0.0)	-16.7
Naissances vivantes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
Total accouchement	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
IVG/IMG	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	
Total inter. gross.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	
<b>RUFINAMIDE</b>											
Total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	
Naissances vivantes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	6 (0.0)	
Total accouchement	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	6 (0.0)	
IVG/IMG	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	
Total inter. gross.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	
FCS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
Total GEU + FCS + autres	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
<b>STIRIPENTOL</b>											
Total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	9 (0.0)	
Naissances vivantes	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	
Total accouchement	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	
IVG/IMG	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
Total inter. gross.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
<b>TIAGABINE</b>											
Total	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)	
Naissances vivantes	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	-100.0
Total accouchement	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	-100.0
IVG/IMG	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
Total inter. gross.	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
<b>TOPIRAMATE</b>											
Total	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.0)	-100.0
Naissances vivantes	229 (0.3)	256 (0.4)	268 (0.4)	301 (0.4)	254 (0.4)	258 (0.4)	270 (0.4)	261 (0.4)	272 (0.4)	2097 (0.4)	14.0
Mort-nés	4 (0.9)	2 (0.4)	3 (0.6)	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.8)	1 (0.3)	5 (1.5)	5 (1.4)	22 (0.7)	25.0
Total accouchement	233 (0.3)	258 (0.4)	271 (0.4)	303 (0.4)	256 (0.4)	261 (0.4)	271 (0.4)	266 (0.4)	277 (0.4)	2119 (0.4)	14.2
IMG >= 22 SA	2 (1.1)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.8)	4 (1.5)	5 (1.9)	1 (0.4)	6 (2.3)	6 (2.2)	24 (1.3)	200.0
IVG/IMG	108 (0.6)	102 (0.6)	111 (0.7)	123 (0.7)	124 (0.7)	99 (0.6)	149 (0.8)	128 (0.7)	132 (0.7)	944 (0.7)	18.5
Total inter. gross.	110 (0.6)	104 (0.6)	113 (0.7)	125 (0.7)	128 (0.7)	104 (0.6)	150 (0.8)	134 (0.7)	138 (0.7)	968 (0.7)	21.8
GEU	7 (0.6)	3 (0.3)	10 (0.9)	2 (0.2)	3 (0.3)	6 (0.6)	9 (0.9)	7 (0.7)	7 (0.6)	47 (0.5)	0.0

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2014 (tous régimes)	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
	FCS	29 (0.6)	26 (0.6)	20 (0.5)	20 (0.5)	22 (0.5)	15 (0.4)	17 (0.4)	19 (0.5)	19 (0.5)	168 (0.5)	-34.5
	Autres	4 (0.3)	10 (0.8)	5 (0.4)	8 (0.6)	5 (0.4)	3 (0.2)	5 (0.4)	6 (0.5)	6 (0.5)	46 (0.4)	50.0
	Total GEU + FCS + autres	40 (0.6)	39 (0.6)	35 (0.5)	30 (0.4)	30 (0.5)	24 (0.4)	31 (0.5)	32 (0.5)	32 (0.5)	261 (0.5)	-20.0
	Total	383 (0.4)	401 (0.4)	419 (0.4)	458 (0.5)	414 (0.4)	389 (0.4)	452 (0.5)	432 (0.5)	447 (0.5)	3348 (0.4)	12.8
	Naissances vivantes	13 (0.0)	9 (0.0)	11 (0.0)	13 (0.0)	12 (0.0)	5 (0.0)	6 (0.0)	6 (0.0)	6 (0.0)	75 (0.0)	-53.8
	Mort-nés	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	-100.0
	Total accouchement	14 (0.0)	9 (0.0)	11 (0.0)	13 (0.0)	12 (0.0)	5 (0.0)	6 (0.0)	6 (0.0)	6 (0.0)	76 (0.0)	-57.1
	IVG/IMG	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (0.0)	-100.0
<b>VIGABATRIN</b>	Total inter. gross.	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (0.0)	-100.0
	FCS	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.0)	
	Autres	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	
	Total GEU + FCS + autres	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.0)	
	Total	16 (0.0)	10 (0.0)	19 (0.0)	16 (0.0)	14 (0.0)	8 (0.0)	11 (0.0)	6 (0.0)	6 (0.0)	100 (0.0)	-62.5
	Naissances vivantes	0 (0.0)	15 (0.0)	21 (0.0)	22 (0.0)	23 (0.0)	21 (0.0)	36 (0.1)	29 (0.0)	29 (0.0)	167 (0.0)	
	Mort-nés	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.0)	
	Total accouchement	0 (0.0)	15 (0.0)	21 (0.0)	22 (0.0)	23 (0.0)	21 (0.0)	36 (0.1)	30 (0.0)	30 (0.0)	168 (0.0)	
	IMG >= 22 SA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	
	IVG/IMG	1 (0.0)	5 (0.0)	8 (0.0)	17 (0.1)	10 (0.1)	15 (0.1)	20 (0.1)	15 (0.1)	17 (0.1)	91 (0.1)	1400.0
<b>ZONISAMIDE</b>	Total inter. gross.	1 (0.0)	5 (0.0)	9 (0.1)	17 (0.1)	10 (0.1)	16 (0.1)	21 (0.1)	15 (0.1)	17 (0.1)	94 (0.1)	1400.0
	GEU	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	
	FCS	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)	11 (0.0)	
	Autres	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.0)	
	Total GEU + FCS + autres	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	6 (0.1)	6 (0.1)	18 (0.0)	
	Total	1 (0.0)	22 (0.0)	32 (0.0)	42 (0.0)	36 (0.0)	37 (0.0)	59 (0.1)	51 (0.1)	53 (0.1)	280 (0.0)	5000.0
	Naissances vivantes	98 (0.1)	94 (0.1)	95 (0.1)	109 (0.2)	116 (0.2)	114 (0.2)	131 (0.2)	127 (0.2)	134 (0.2)	884 (0.2)	29.6
	Mort-nés	2 (0.4)	4 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (0.3)	-100.0
	Total accouchement	100 (0.1)	98 (0.1)	95 (0.1)	111 (0.2)	117 (0.2)	115 (0.2)	132 (0.2)	127 (0.2)	134 (0.2)	895 (0.2)	27.0
	IMG >= 22 SA	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.7)	6 (0.3)	
	IVG/IMG	66 (0.4)	63 (0.4)	63 (0.4)	78 (0.4)	65 (0.4)	63 (0.4)	72 (0.4)	72 (0.4)	73 (0.4)	542 (0.4)	9.1
<b>LITHIUM</b>	Total inter. gross.	66 (0.4)	64 (0.4)	63 (0.4)	80 (0.5)	65 (0.4)	63 (0.4)	73 (0.4)	74 (0.4)	75 (0.4)	548 (0.4)	12.1

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2014 (tous régimes)	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
GEU	4 (0.4)	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.3)	18 (0.2)	-25.0
FCS	15 (0.3)	10 (0.2)	11 (0.3)	11 (0.3)	10 (0.2)	9 (0.2)	6 (0.2)	6 (0.2)	6 (0.2)	78 (0.2)	-60.0
Autres	3 (0.2)	5 (0.4)	2 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (0.2)	-100.0
Total GEU + FCS + autres	22 (0.3)	18 (0.3)	14 (0.2)	13 (0.2)	17 (0.3)	13 (0.2)	10 (0.2)	9 (0.2)	9 (0.1)	116 (0.2)	-59.1
<b>Total</b>	<b>188 (0.2)</b>	<b>180 (0.2)</b>	<b>172 (0.2)</b>	<b>204 (0.2)</b>	<b>199 (0.2)</b>	<b>191 (0.2)</b>	<b>215 (0.2)</b>	<b>210 (0.2)</b>	<b>218 (0.2)</b>	<b>1559 (0.2)</b>	<b>11.7</b>
<b>ARIPIRAZOLE</b>											
Naissances vivantes	156 (0.2)	201 (0.3)	266 (0.4)	334 (0.5)	402 (0.6)	406 (0.6)	436 (0.6)	473 (0.7)	485 (0.7)	2674 (0.5)	203.2
Mort-nés	2 (0.4)	3 (0.7)	4 (0.8)	3 (0.7)	3 (0.8)	4 (1.1)	8 (2.3)	3 (0.9)	3 (0.8)	30 (0.9)	50.0
Total accouchement	158 (0.2)	204 (0.3)	270 (0.4)	337 (0.5)	405 (0.6)	410 (0.6)	444 (0.6)	476 (0.7)	488 (0.7)	2704 (0.5)	201.3
IMG >= 22 SA	2 (1.1)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.7)	6 (2.2)	5 (1.9)	4 (1.6)	4 (1.5)	23 (1.2)	100.0
IVG/IMG	143 (0.8)	174 (1.0)	213 (1.3)	292 (1.7)	293 (1.7)	307 (1.8)	270 (1.5)	285 (1.6)	293 (1.5)	1977 (1.4)	99.3
Total inter. gross.	145 (0.8)	176 (1.0)	214 (1.3)	293 (1.7)	295 (1.7)	313 (1.8)	275 (1.5)	289 (1.6)	297 (1.5)	2000 (1.4)	99.3
GEU	3 (0.3)	7 (0.7)	10 (0.9)	13 (1.2)	12 (1.1)	9 (0.9)	14 (1.3)	14 (1.3)	14 (1.3)	82 (1.0)	366.7
FCS	11 (0.2)	19 (0.4)	28 (0.7)	38 (0.9)	39 (0.9)	41 (1.1)	33 (0.9)	40 (1.1)	41 (1.1)	249 (0.8)	263.6
Autres	6 (0.4)	4 (0.3)	6 (0.4)	8 (0.6)	11 (0.8)	18 (1.4)	8 (0.6)	4 (0.3)	4 (0.3)	65 (0.6)	-33.3
Total GEU + FCS + autres	20 (0.3)	30 (0.5)	44 (0.7)	59 (0.9)	62 (0.9)	68 (1.1)	55 (0.9)	58 (1.0)	59 (0.9)	396 (0.8)	190.0
<b>Total</b>	<b>323 (0.3)</b>	<b>410 (0.4)</b>	<b>528 (0.6)</b>	<b>689 (0.7)</b>	<b>762 (0.8)</b>	<b>791 (0.8)</b>	<b>774 (0.8)</b>	<b>823 (0.9)</b>	<b>844 (0.9)</b>	<b>5100 (0.7)</b>	<b>154.8</b>
<b>OLANZAPINE</b>											
Naissances vivantes	376 (0.5)	379 (0.5)	476 (0.7)	501 (0.7)	496 (0.7)	515 (0.7)	554 (0.8)	587 (0.9)	600 (0.8)	3884 (0.7)	56.1
Mort-nés	3 (0.6)	5 (1.1)	3 (0.6)	6 (1.4)	3 (0.8)	4 (1.1)	4 (1.1)	2 (0.6)	3 (0.8)	30 (0.9)	-33.3
Total accouchement	379 (0.5)	384 (0.5)	479 (0.7)	507 (0.7)	499 (0.7)	519 (0.7)	558 (0.8)	589 (0.9)	603 (0.8)	3914 (0.7)	55.4
IMG >= 22 SA	1 (0.5)	3 (1.4)	1 (0.5)	3 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.7)	5 (1.9)	4 (1.6)	4 (1.5)	19 (1.0)	300.0
IVG/IMG	211 (1.2)	179 (1.0)	173 (1.0)	164 (0.9)	170 (1.0)	141 (0.8)	126 (0.7)	139 (0.8)	140 (0.7)	1303 (0.9)	-34.1
Total inter. gross.	212 (1.2)	182 (1.1)	174 (1.0)	167 (0.9)	170 (1.0)	143 (0.8)	131 (0.7)	143 (0.8)	144 (0.7)	1322 (0.9)	-32.5
GEU	4 (0.4)	9 (0.8)	11 (1.0)	7 (0.6)	6 (0.6)	5 (0.5)	6 (0.6)	10 (0.9)	10 (0.9)	58 (0.7)	150.0
FCS	26 (0.6)	27 (0.6)	16 (0.4)	36 (0.8)	27 (0.7)	27 (0.7)	27 (0.7)	36 (1.0)	39 (1.0)	222 (0.7)	38.5
Autres	12 (0.9)	2 (0.2)	14 (1.0)	5 (0.4)	8 (0.6)	4 (0.3)	8 (0.6)	17 (1.4)	18 (1.4)	70 (0.7)	41.7
Total GEU + FCS + autres	42 (0.6)	38 (0.6)	41 (0.6)	48 (0.7)	41 (0.6)	36 (0.6)	41 (0.7)	63 (1.1)	67 (1.1)	350 (0.7)	50.0
<b>Total</b>	<b>633 (0.7)</b>	<b>604 (0.6)</b>	<b>694 (0.7)</b>	<b>722 (0.7)</b>	<b>710 (0.8)</b>	<b>698 (0.7)</b>	<b>730 (0.8)</b>	<b>795 (0.9)</b>	<b>814 (0.8)</b>	<b>5586 (0.7)</b>	<b>25.6</b>
<b>QUETIAPINE</b>											
Naissances vivantes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (0.0)	117 (0.2)	215 (0.3)	278 (0.4)	286 (0.4)	624 (0.1)	
Mort-nés	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)	
Total accouchement	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (0.0)	118 (0.2)	219 (0.3)	278 (0.4)	286 (0.4)	629 (0.1)	

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2014 (tous régimes)	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
IMG >= 22 SA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.2)	
IVG/IMG	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.0)	76 (0.4)	125 (0.7)	165 (0.9)	173 (0.9)	372 (0.3)	
Total inter. gross.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.0)	77 (0.4)	126 (0.7)	166 (0.9)	174 (0.9)	376 (0.3)	
GEU	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)	10 (0.9)	11 (1.0)	13 (0.2)	
FCS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (0.5)	21 (0.6)	22 (0.6)	22 (0.6)	61 (0.2)	
Autres	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	5 (0.4)	2 (0.2)	5 (0.4)	5 (0.4)	13 (0.1)	
Total GEU + FCS + autres	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	24 (0.4)	25 (0.4)	37 (0.6)	38 (0.6)	87 (0.2)	
Total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (0.0)	219 (0.2)	370 (0.4)	481 (0.5)	498 (0.5)	1092 (0.1)	
Naissances vivantes	288 (0.4)	358 (0.5)	332 (0.5)	365 (0.5)	342 (0.5)	324 (0.5)	296 (0.4)	339 (0.5)	349 (0.5)	2644 (0.5)	17.7
Mort-nés	2 (0.4)	4 (0.9)	0 (0.0)	4 (0.9)	2 (0.5)	5 (1.4)	5 (1.4)	2 (0.6)	2 (0.6)	24 (0.7)	0.0
Total accouchement	290 (0.4)	362 (0.5)	332 (0.5)	369 (0.5)	344 (0.5)	329 (0.5)	301 (0.4)	341 (0.5)	351 (0.5)	2668 (0.5)	17.6
IMG >= 22 SA	2 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	5 (1.9)	2 (0.8)	3 (1.1)	16 (0.8)	0.0
IVG/IMG	137 (0.8)	123 (0.7)	123 (0.7)	124 (0.7)	121 (0.7)	120 (0.7)	101 (0.5)	103 (0.6)	106 (0.6)	952 (0.7)	-24.8
Total inter. gross.	139 (0.8)	124 (0.7)	123 (0.7)	126 (0.7)	124 (0.7)	121 (0.7)	106 (0.6)	105 (0.6)	109 (0.6)	968 (0.7)	-24.5
GEU	5 (0.5)	7 (0.7)	13 (1.2)	7 (0.6)	10 (0.9)	5 (0.5)	4 (0.4)	6 (0.6)	6 (0.5)	57 (0.7)	20.0
FCS	20 (0.4)	19 (0.4)	23 (0.5)	27 (0.6)	29 (0.7)	29 (0.7)	17 (0.4)	19 (0.5)	20 (0.5)	183 (0.6)	-5.0
Autres	8 (0.6)	4 (0.3)	7 (0.5)	9 (0.7)	3 (0.2)	5 (0.4)	10 (0.8)	4 (0.3)	4 (0.3)	50 (0.5)	-50.0
Total GEU + FCS + autres	33 (0.5)	30 (0.5)	43 (0.6)	43 (0.6)	42 (0.6)	39 (0.6)	31 (0.5)	29 (0.5)	30 (0.5)	290 (0.6)	-12.1
Total	462 (0.5)	516 (0.5)	498 (0.5)	538 (0.6)	510 (0.5)	489 (0.5)	438 (0.5)	475 (0.5)	490 (0.5)	3926 (0.5)	2.8

Note :

RG (y c SLM)

Estimation médiane pour la date de début de grossesse et couverture théorique de 30 jours

**Annexe 11 : Exposition selon le trimestre de grossesse et l'année de début de grossesses des femmes exposées à d'autres traitements de l'épilepsie et du trouble bipolaire**

Tableau 1 : Nombre (et %) de grossesses exposées aux médicaments de l'épilepsie et du trouble bipolaire quelle que soit l'issue selon le trimestre et l'année de début de grossesse

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
<b>Acide valproïque : spécialités indiquées dans l'épilepsie (DEPAKINE®, MICROPAKINE® et génériques)</b>	trimestre 1	1311 (87.8)	1226 (89.8)	1043 (89.9)	957 (91.5)	845 (90.1)	700 (88.7)	684 (90.8)	577 (87.6)	7343 (89.5)	-56.0
	dont 2 1ers mois	1268 (84.9)	1192 (87.3)	1016 (87.6)	930 (88.9)	821 (87.5)	677 (85.8)	657 (87.3)	557 (84.5)	7118 (86.8)	-56.1
	trimestre 2	811 (54.3)	755 (55.3)	590 (50.9)	520 (49.7)	430 (45.8)	342 (43.3)	312 (41.4)	253 (38.4)	4013 (48.9)	-68.8
	trimestre 3	814 (54.5)	709 (51.9)	565 (48.7)	472 (45.1)	398 (42.4)	320 (40.6)	266 (35.3)	232 (35.2)	3776 (46.0)	-71.5
	total	1494 (100.0)	1365 (100.0)	1160 (100.0)	1046 (100.0)	938 (100.0)	789 (100.0)	753 (100.0)	659 (100.0)	8204 (100.0)	-55.9
<b>Acide valproïque : spécialités indiquées dans le trouble bipolaire (DEPAKOTE® et DEPAMIDE®)</b>	trimestre 1	791 (95.5)	840 (97.1)	774 (97.9)	794 (97.7)	733 (96.2)	680 (96.9)	688 (97.0)	658 (96.9)	5958 (96.9)	-16.8
	dont 2 1ers mois	782 (94.4)	830 (96.0)	766 (96.8)	787 (96.8)	729 (95.7)	676 (96.3)	685 (96.6)	652 (96.0)	5907 (96.1)	-16.6
	trimestre 2	69 (8.3)	78 (9.0)	71 (9.0)	61 (7.5)	63 (8.3)	51 (7.3)	55 (7.8)	54 (8.0)	502 (8.2)	-21.7
	trimestre 3	85 (10.3)	60 (6.9)	52 (6.6)	47 (5.8)	53 (7.0)	32 (4.6)	46 (6.5)	42 (6.2)	417 (6.8)	-50.6
	total	828 (100.0)	865 (100.0)	791 (100.0)	813 (100.0)	762 (100.0)	702 (100.0)	709 (100.0)	679 (100.0)	6149 (100.0)	-18.0
<b>Total acide valproïque</b>	trimestre 1	2096 (90.5)	2065 (92.6)	1815 (93.2)	1746 (94.2)	1577 (92.8)	1376 (92.6)	1369 (93.9)	1230 (92.3)	13274 (92.7)	-41.3
	dont 2 1ers mois	2044 (88.3)	2021 (90.7)	1780 (91.4)	1712 (92.4)	1549 (91.2)	1349 (90.8)	1339 (91.8)	1204 (90.3)	12998 (90.8)	-41.1
	trimestre 2	880 (38.0)	833 (37.4)	660 (33.9)	581 (31.4)	493 (29.0)	393 (26.4)	365 (25.0)	307 (23.0)	4512 (31.5)	-65.1
	trimestre 3	899 (38.8)	769 (34.5)	617 (31.7)	518 (28.0)	451 (26.5)	352 (23.7)	311 (21.3)	274 (20.6)	4191 (29.3)	-69.5
	total	2316 (100.0)	2229 (100.0)	1948 (100.0)	1853 (100.0)	1699 (100.0)	1486 (100.0)	1458 (100.0)	1333 (100.0)	14322 (100.0)	-42.4
<b>CARBAMAZEPINE</b>	trimestre 1	615 (93.9)	608 (93.5)	527 (95.0)	566 (94.6)	453 (93.0)	472 (93.7)	419 (96.3)	397 (93.4)	4057 (94.2)	-35.4
	dont 2 1ers mois	604 (92.2)	596 (91.7)	518 (93.3)	561 (93.8)	444 (91.2)	467 (92.7)	409 (94.0)	387 (91.1)	3986 (92.5)	-35.9
	trimestre 2	312 (47.6)	316 (48.6)	279 (50.3)	281 (47.0)	227 (46.6)	245 (48.6)	198 (45.5)	200 (47.1)	2058 (47.8)	-35.9
	trimestre 3	307 (46.9)	295 (45.4)	260 (46.8)	276 (46.2)	219 (45.0)	234 (46.4)	184 (42.3)	179 (42.1)	1954 (45.3)	-41.7
	total	655 (100.0)	650 (100.0)	555 (100.0)	598 (100.0)	487 (100.0)	504 (100.0)	435 (100.0)	425 (100.0)	4309 (100.0)	-35.1
<b>CLONAZEPAM</b>	trimestre 1	1934 (83.8)	1933 (84.1)	1836 (84.9)	1893 (84.2)	1578 (90.7)	332 (85.6)	182 (78.8)	172 (81.9)	9860 (85.1)	-91.1
	dont 2 1ers mois	1865 (80.8)	1858 (80.8)	1763 (81.5)	1814 (80.7)	1519 (87.3)	314 (80.9)	175 (75.8)	161 (76.7)	9469 (81.7)	-91.4
	trimestre 2	499 (21.6)	568 (24.7)	486 (22.5)	528 (23.5)	364 (20.9)	124 (32.0)	94 (40.7)	93 (44.3)	2756 (23.8)	-81.4
	trimestre 3	454 (19.7)	431 (18.7)	406 (18.8)	438 (19.5)	214 (12.3)	89 (22.9)	91 (39.4)	90 (42.9)	2213 (19.1)	-80.2
	total	2307 (100.0)	2299 (100.0)	2162 (100.0)	2247 (100.0)	1739 (100.0)	388 (100.0)	231 (100.0)	210 (100.0)	11583 (100.0)	-90.9
<b>ESLICARBAZEPINE</b>	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	20 (95.2)	10 (100.0)	32 (91.4)	
	dont 2 1ers mois	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	19 (90.5)	10 (100.0)	31 (88.6)	
	trimestre 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	7 (33.3)	5 (50.0)	16 (45.7)	
	trimestre 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (66.7)	7 (33.3)	2 (20.0)	12 (34.3)	
	total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	21 (100.0)	10 (100.0)	35 (100.0)	
<b>ETHOSUXIMIDE</b>	trimestre 1	9 (56.3)	13 (86.7)	9 (81.8)	5 (71.4)	1 (50.0)	8 (88.9)	10 (90.9)	7 (58.3)	62 (74.7)	-22.2
	dont 2 1ers mois	9 (56.3)	11 (73.3)	9 (81.8)	5 (71.4)	1 (50.0)	8 (88.9)	10 (90.9)	6 (50.0)	59 (71.1)	-33.3
	trimestre 2	4 (25.0)	9 (60.0)	4 (36.4)	5 (71.4)	0 (0.0)	5 (55.6)	3 (27.3)	5 (41.7)	35 (42.2)	25.0

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
	trimestre 3	5 (31.3)	6 (40.0)	4 (36.4)	4 (57.1)	1 (50.0)	3 (33.3)	5 (45.5)	6 (50.0)	34 (41.0)	20.0
	total	16 (100.0)	15 (100.0)	11 (100.0)	7 (100.0)	2 (100.0)	9 (100.0)	11 (100.0)	12 (100.0)	83 (100.0)	-25.0
<b>GABAPENTINE</b>	trimestre 1	309 (93.4)	230 (92.7)	239 (94.8)	220 (95.2)	210 (91.3)	253 (87.2)	242 (85.5)	286 (87.5)	1989 (90.7)	-7.4
	dont 2 1ers mois	304 (91.8)	225 (90.7)	237 (94.0)	217 (93.9)	204 (88.7)	248 (85.5)	234 (82.7)	271 (82.9)	1940 (88.5)	-10.9
	trimestre 2	107 (32.3)	70 (28.2)	56 (22.2)	56 (24.2)	61 (26.5)	85 (29.3)	67 (23.7)	77 (23.5)	579 (26.4)	-28.0
	trimestre 3	98 (29.6)	64 (25.8)	52 (20.6)	48 (20.8)	59 (25.7)	76 (26.2)	68 (24.0)	62 (19.0)	527 (24.0)	-36.7
	total	331 (100.0)	248 (100.0)	252 (100.0)	231 (100.0)	230 (100.0)	290 (100.0)	283 (100.0)	327 (100.0)	2192 (100.0)	-1.2
<b>LACOSAMIDE</b>	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	21 (95.5)	38 (97.4)	49 (96.1)	54 (96.4)	56 (94.9)	221 (95.3)	
	dont 2 1ers mois	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	19 (86.4)	38 (97.4)	49 (96.1)	54 (96.4)	56 (94.9)	219 (94.4)	
	trimestre 2	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	9 (40.9)	11 (28.2)	18 (35.3)	31 (55.4)	35 (59.3)	107 (46.1)	
	trimestre 3	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	7 (31.8)	11 (28.2)	16 (31.4)	29 (51.8)	33 (55.9)	98 (42.2)	
	total	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)	22 (100.0)	39 (100.0)	51 (100.0)	56 (100.0)	59 (100.0)	232 (100.0)	
<b>LAMOTRIGINE</b>	trimestre 1	1221 (91.1)	1386 (92.2)	1504 (92.8)	1638 (91.3)	1708 (91.6)	1770 (92.0)	1980 (93.3)	1951 (92.2)	13158 (92.1)	59.8
	dont 2 1ers mois	1195 (89.2)	1343 (89.3)	1461 (90.1)	1589 (88.5)	1665 (89.3)	1733 (90.1)	1929 (90.9)	1900 (89.8)	12815 (89.7)	59.0
	trimestre 2	915 (68.3)	1029 (68.4)	1146 (70.7)	1225 (68.2)	1328 (71.2)	1357 (70.6)	1465 (69.0)	1450 (68.5)	9915 (69.4)	58.5
	trimestre 3	904 (67.5)	1029 (68.4)	1111 (68.5)	1223 (68.1)	1311 (70.3)	1314 (68.3)	1430 (67.4)	1396 (66.0)	9718 (68.0)	54.4
	total	1340 (100.0)	1504 (100.0)	1621 (100.0)	1795 (100.0)	1865 (100.0)	1923 (100.0)	2122 (100.0)	2116 (100.0)	14286 (100.0)	57.9
<b>LEVETIRACETAM</b>	trimestre 1	225 (83.3)	352 (88.0)	399 (85.3)	486 (89.3)	539 (88.7)	621 (89.5)	653 (88.4)	727 (88.8)	4002 (88.1)	223.1
	dont 2 1ers mois	224 (83.0)	342 (85.5)	386 (82.5)	474 (87.1)	526 (86.5)	599 (86.3)	632 (85.5)	704 (86.0)	3887 (85.6)	214.3
	trimestre 2	135 (50.0)	198 (49.5)	265 (56.6)	292 (53.7)	353 (58.1)	420 (60.5)	487 (65.9)	530 (64.7)	2680 (59.0)	292.6
	trimestre 3	155 (57.4)	209 (52.3)	270 (57.7)	299 (55.0)	349 (57.4)	415 (59.8)	474 (64.1)	515 (62.9)	2686 (59.1)	232.3
	total	270 (100.0)	400 (100.0)	468 (100.0)	544 (100.0)	608 (100.0)	694 (100.0)	739 (100.0)	819 (100.0)	4542 (100.0)	203.3
<b>MIDAZOLAM</b>	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (50.0)	4 (36.4)	
	dont 2 1ers mois	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (50.0)	4 (36.4)	
	trimestre 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	
	trimestre 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (16.7)	2 (50.0)	4 (36.4)	
	total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	11 (100.0)	
<b>OXCARBAZEPINE</b>	trimestre 1	159 (93.5)	176 (94.6)	131 (91.0)	145 (92.9)	140 (92.7)	132 (95.0)	116 (92.1)	118 (93.7)	1117 (93.2)	-25.8
	dont 2 1ers mois	157 (92.4)	172 (92.5)	128 (88.9)	143 (91.7)	139 (92.1)	129 (92.8)	113 (89.7)	114 (90.5)	1095 (91.4)	-27.4
	trimestre 2	76 (44.7)	88 (47.3)	73 (50.7)	72 (46.2)	79 (52.3)	75 (54.0)	57 (45.2)	58 (46.0)	578 (48.2)	-23.7
	trimestre 3	77 (45.3)	81 (43.5)	66 (45.8)	66 (42.3)	79 (52.3)	71 (51.1)	55 (43.7)	55 (43.7)	550 (45.9)	-28.6
	total	170 (100.0)	186 (100.0)	144 (100.0)	156 (100.0)	151 (100.0)	139 (100.0)	126 (100.0)	126 (100.0)	1198 (100.0)	-25.9
<b>PERAMPANEL</b>	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	
	dont 2 1ers mois	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	
	trimestre 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	
	trimestre 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	
<b>PHENOBARBITAL</b>	trimestre 1	171 (91.4)	185 (92.5)	159 (87.8)	119 (93.0)	105 (88.2)	71 (89.9)	84 (94.4)	70 (88.6)	964 (90.8)	-59.1
	dont 2 1ers mois	166 (88.8)	179 (89.5)	153 (84.5)	117 (91.4)	96 (80.7)	66 (83.5)	83 (93.3)	69 (87.3)	929 (87.5)	-58.4



		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
	trimestre 2	108 (57.8)	114 (57.0)	114 (63.0)	58 (45.3)	67 (56.3)	42 (53.2)	37 (41.6)	42 (53.2)	582 (54.8)	-61.1
	trimestre 3	103 (55.1)	103 (51.5)	103 (56.9)	50 (39.1)	62 (52.1)	37 (46.8)	26 (29.2)	35 (44.3)	519 (48.9)	-66.0
	total	187 (100.0)	200 (100.0)	181 (100.0)	128 (100.0)	119 (100.0)	79 (100.0)	89 (100.0)	79 (100.0)	1062 (100.0)	-57.8
<b>PHENYTOINE</b>	trimestre 1	16 (76.2)	29 (90.6)	20 (95.2)	32 (97.0)	20 (95.2)	5 (62.5)	12 (80.0)	4 (80.0)	138 (88.5)	-75.0
	dont 2 1ers mois	16 (76.2)	27 (84.4)	20 (95.2)	32 (97.0)	20 (95.2)	5 (62.5)	12 (80.0)	4 (80.0)	136 (87.2)	-75.0
	trimestre 2	12 (57.1)	16 (50.0)	11 (52.4)	17 (51.5)	13 (61.9)	3 (37.5)	9 (60.0)	2 (40.0)	83 (53.2)	-83.3
	trimestre 3	9 (42.9)	17 (53.1)	9 (42.9)	16 (48.5)	12 (57.1)	4 (50.0)	7 (46.7)	0 (0.0)	74 (47.4)	-100.0
	total	21 (100.0)	32 (100.0)	21 (100.0)	33 (100.0)	21 (100.0)	8 (100.0)	15 (100.0)	5 (100.0)	156 (100.0)	-76.2
<b>PREGABALINE</b>	trimestre 1	510 (93.2)	620 (95.1)	759 (97.3)	872 (96.8)	892 (96.2)	1021 (95.5)	1107 (96.3)	1169 (95.5)	6950 (95.9)	129.2
	dont 2 1ers mois	503 (92.0)	615 (94.3)	744 (95.4)	857 (95.1)	873 (94.2)	1007 (94.2)	1083 (94.2)	1150 (94.0)	6832 (94.2)	128.6
	trimestre 2	50 (9.1)	57 (8.7)	56 (7.2)	74 (8.2)	83 (9.0)	113 (10.6)	99 (8.6)	120 (9.8)	652 (9.0)	140.0
	trimestre 3	38 (6.9)	43 (6.6)	26 (3.3)	43 (4.8)	53 (5.7)	74 (6.9)	69 (6.0)	83 (6.8)	429 (5.9)	118.4
	total	547 (100.0)	652 (100.0)	780 (100.0)	901 (100.0)	927 (100.0)	1069 (100.0)	1150 (100.0)	1224 (100.0)	7250 (100.0)	123.8
<b>PRIMIDONE</b>	trimestre 1	6 (100.0)	3 (75.0)	2 (66.7)	6 (100.0)	7 (100.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	4 (80.0)	35 (89.7)	-33.3
	dont 2 1ers mois	5 (83.3)	3 (75.0)	2 (66.7)	6 (100.0)	7 (100.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	4 (80.0)	33 (84.6)	-20.0
	trimestre 2	4 (66.7)	1 (25.0)	1 (33.3)	3 (50.0)	3 (42.9)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (40.0)	18 (46.2)	-50.0
	trimestre 3	4 (66.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (28.6)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (20.0)	13 (33.3)	-75.0
	total	6 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	39 (100.0)	-16.7
<b>RETIGABINE</b>	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	
	dont 2 1ers mois	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	
	trimestre 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	trimestre 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	
<b>RUFINAMIDE</b>	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	5 (55.6)	
	dont 2 1ers mois	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (44.4)	
	trimestre 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	4 (44.4)	
	trimestre 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (33.3)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	5 (55.6)	
	total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	9 (100.0)	
<b>STIRIPENTOL</b>	trimestre 1	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (80.0)	
	dont 2 1ers mois	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	
	trimestre 2	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (80.0)	
	trimestre 3	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	
	total	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)	
<b>TIAGABINE</b>	trimestre 1	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	-100.0
	dont 2 1ers mois	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	-100.0
	trimestre 2	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	-100.0
	trimestre 3	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	-100.0
	total	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	-100.0
<b>TOPIRAMATE</b>	trimestre 1	363 (94.8)	386 (96.3)	405 (96.7)	434 (94.8)	400 (96.6)	375 (96.4)	440 (97.3)	414 (95.8)	3217 (96.1)	14.0

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
	dont 2 1ers mois	357 (93.2)	381 (95.0)	400 (95.5)	431 (94.1)	395 (95.4)	370 (95.1)	436 (96.5)	409 (94.7)	3179 (95.0)	14.6
	trimestre 2	109 (28.5)	114 (28.4)	121 (28.9)	109 (23.8)	105 (25.4)	93 (23.9)	85 (18.8)	76 (17.6)	812 (24.3)	-30.3
	trimestre 3	109 (28.5)	101 (25.2)	112 (26.7)	109 (23.8)	93 (22.5)	75 (19.3)	75 (16.6)	65 (15.0)	739 (22.1)	-40.4
	total	383 (100.0)	401 (100.0)	419 (100.0)	458 (100.0)	414 (100.0)	389 (100.0)	452 (100.0)	432 (100.0)	3348 (100.0)	12.8
<b>VIGABATRIN</b>	trimestre 1	12 (75.0)	8 (80.0)	15 (78.9)	10 (62.5)	11 (78.6)	7 (87.5)	10 (90.9)	2 (33.3)	75 (75.0)	-83.3
	dont 2 1ers mois	9 (56.3)	7 (70.0)	14 (73.7)	9 (56.3)	9 (64.3)	6 (75.0)	10 (90.9)	2 (33.3)	66 (66.0)	-77.8
	trimestre 2	11 (68.8)	6 (60.0)	7 (36.8)	9 (56.3)	5 (35.7)	3 (37.5)	3 (27.3)	4 (66.7)	48 (48.0)	-63.6
	trimestre 3	8 (50.0)	5 (50.0)	4 (21.1)	4 (25.0)	5 (35.7)	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	30 (30.0)	-75.0
	total	16 (100.0)	10 (100.0)	19 (100.0)	16 (100.0)	14 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	6 (100.0)	100 (100.0)	-62.5
<b>ZONISAMIDE</b>	trimestre 1	1 (100.0)	21 (95.5)	31 (96.9)	42 (100.0)	33 (91.7)	36 (97.3)	57 (96.6)	50 (98.0)	271 (96.8)	4900.0
	dont 2 1ers mois	1 (100.0)	20 (90.9)	31 (96.9)	42 (100.0)	33 (91.7)	35 (94.6)	57 (96.6)	49 (96.1)	268 (95.7)	4800.0
	trimestre 2	0 (0.0)	9 (40.9)	12 (37.5)	15 (35.7)	13 (36.1)	14 (37.8)	23 (39.0)	19 (37.3)	105 (37.5)	
	trimestre 3	0 (0.0)	8 (36.4)	13 (40.6)	12 (28.6)	14 (38.9)	11 (29.7)	20 (33.9)	15 (29.4)	93 (33.2)	
	total	1 (100.0)	22 (100.0)	32 (100.0)	42 (100.0)	36 (100.0)	37 (100.0)	59 (100.0)	51 (100.0)	280 (100.0)	5000.0
<b>LITHIUM</b>	trimestre 1	163 (86.7)	160 (88.9)	156 (90.7)	184 (90.2)	173 (86.9)	172 (90.1)	189 (87.9)	190 (90.5)	1387 (89.0)	16.6
	dont 2 1ers mois	160 (85.1)	156 (86.7)	154 (89.5)	181 (88.7)	163 (81.9)	168 (88.0)	186 (86.5)	188 (89.5)	1356 (87.0)	17.5
	trimestre 2	39 (20.7)	56 (31.1)	52 (30.2)	63 (30.9)	63 (31.7)	56 (29.3)	64 (29.8)	61 (29.0)	454 (29.1)	56.4
	trimestre 3	53 (28.2)	51 (28.3)	55 (32.0)	69 (33.8)	69 (34.7)	59 (30.9)	71 (33.0)	69 (32.9)	496 (31.8)	30.2
	total	188 (100.0)	180 (100.0)	172 (100.0)	204 (100.0)	199 (100.0)	191 (100.0)	215 (100.0)	210 (100.0)	1559 (100.0)	11.7
<b>ARIPIPRAZOLE</b>	trimestre 1	311 (96.3)	393 (95.9)	511 (96.8)	667 (96.8)	738 (96.9)	767 (97.0)	753 (97.3)	790 (96.0)	4930 (96.7)	154.0
	dont 2 1ers mois	308 (95.4)	388 (94.6)	508 (96.2)	663 (96.2)	732 (96.1)	764 (96.6)	746 (96.4)	782 (95.0)	4891 (95.9)	153.9
	trimestre 2	43 (13.3)	47 (11.5)	60 (11.4)	77 (11.2)	110 (14.4)	112 (14.2)	121 (15.6)	166 (20.2)	736 (14.4)	286.0
	trimestre 3	35 (10.8)	43 (10.5)	51 (9.7)	54 (7.8)	94 (12.3)	98 (12.4)	102 (13.2)	153 (18.6)	630 (12.4)	337.1
	total	323 (100.0)	410 (100.0)	528 (100.0)	689 (100.0)	762 (100.0)	791 (100.0)	774 (100.0)	823 (100.0)	5100 (100.0)	154.8
<b>OLANZAPINE</b>	trimestre 1	569 (89.9)	525 (86.9)	598 (86.2)	625 (86.6)	600 (84.5)	595 (85.2)	589 (80.7)	627 (78.9)	4728 (84.6)	10.2
	dont 2 1ers mois	555 (87.7)	515 (85.3)	575 (82.9)	602 (83.4)	564 (79.4)	569 (81.5)	551 (75.5)	595 (74.8)	4526 (81.0)	7.2
	trimestre 2	172 (27.2)	191 (31.6)	248 (35.7)	276 (38.2)	288 (40.6)	330 (47.3)	362 (49.6)	383 (48.2)	2250 (40.3)	122.7
	trimestre 3	171 (27.0)	182 (30.1)	244 (35.2)	253 (35.0)	281 (39.6)	300 (43.0)	358 (49.0)	362 (45.5)	2151 (38.5)	111.7
	total	633 (100.0)	604 (100.0)	694 (100.0)	722 (100.0)	710 (100.0)	698 (100.0)	730 (100.0)	795 (100.0)	5586 (100.0)	25.6
<b>QUETIAPINE</b>	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (59.1)	213 (97.3)	357 (96.5)	460 (95.6)	1043 (95.5)	
	dont 2 1ers mois	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (54.5)	212 (96.8)	351 (94.9)	450 (93.6)	1025 (93.9)	
	trimestre 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (27.3)	33 (15.1)	77 (20.8)	100 (20.8)	216 (19.8)	
	trimestre 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (31.8)	25 (11.4)	62 (16.8)	87 (18.1)	181 (16.6)	
	total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (100.0)	219 (100.0)	370 (100.0)	481 (100.0)	1092 (100.0)	
<b>RISPERIDONE</b>	trimestre 1	392 (84.8)	427 (82.8)	424 (85.1)	467 (86.8)	448 (87.8)	419 (85.7)	386 (88.1)	410 (86.3)	3373 (85.9)	4.6
	dont 2 1ers mois	374 (81.0)	407 (78.9)	399 (80.1)	446 (82.9)	436 (85.5)	400 (81.8)	363 (82.9)	389 (81.9)	3214 (81.9)	4.0
	trimestre 2	106 (22.9)	173 (33.5)	141 (28.3)	181 (33.6)	158 (31.0)	164 (33.5)	153 (34.9)	166 (34.9)	1242 (31.6)	56.6
	trimestre 3	121 (26.2)	153 (29.7)	132 (26.5)	159 (29.6)	147 (28.8)	138 (28.2)	122 (27.9)	140 (29.5)	1112 (28.3)	15.7
	total	462 (100.0)	516 (100.0)	498 (100.0)	538 (100.0)	510 (100.0)	489 (100.0)	438 (100.0)	475 (100.0)	3926 (100.0)	2.8

Note :

RG (y c SLM)

*Estimation médiane pour la date de début de grossesse et couverture théorique de 30 jours*

Tableau 2 : Nombre (et %) de grossesses exposées aux médicaments de l'épilepsie et du trouble bipolaire se terminant par une naissance vivante selon le trimestre et l'année de début de grossesse

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
<b>Acide valproïque : spécialités indiquées dans l'épilepsie (DEPAKINE®, MICROPARKINE® et génériques)</b>	trimestre 1	876 (82.9)	850 (86.1)	701 (85.8)	634 (88.2)	563 (85.8)	448 (83.7)	430 (86.7)	342 (80.7)	4844 (85.1)	-61.0
	dont 2 1ers mois	833 (78.8)	817 (82.8)	674 (82.5)	607 (84.4)	539 (82.2)	425 (79.4)	407 (82.1)	326 (76.9)	4628 (81.3)	-60.9
	trimestre 2	790 (74.7)	731 (74.1)	573 (70.1)	499 (69.4)	408 (62.2)	334 (62.4)	295 (59.5)	239 (56.4)	3869 (68.0)	-69.7
	trimestre 3	803 (76.0)	701 (71.0)	560 (68.5)	469 (65.2)	392 (59.8)	318 (59.4)	259 (52.2)	228 (53.8)	3730 (65.5)	-71.6
	total	1057 (100.0)	987 (100.0)	817 (100.0)	719 (100.0)	656 (100.0)	535 (100.0)	496 (100.0)	424 (100.0)	5691 (100.0)	-59.9
<b>Acide valproïque : spécialités indiquées dans le trouble bipolaire (DEPAKOTE® et DEPAMIDE®)</b>	trimestre 1	360 (90.7)	424 (94.9)	384 (96.0)	376 (95.7)	338 (92.3)	331 (94.3)	327 (94.0)	305 (93.8)	2845 (94.0)	-15.3
	dont 2 1ers mois	352 (88.7)	414 (92.6)	378 (94.5)	370 (94.1)	336 (91.8)	330 (94.0)	325 (93.4)	303 (93.2)	2808 (92.8)	-13.9
	trimestre 2	66 (16.6)	75 (16.8)	68 (17.0)	56 (14.2)	57 (15.6)	41 (11.7)	53 (15.2)	47 (14.5)	463 (15.3)	-28.8
	trimestre 3	85 (21.4)	60 (13.4)	52 (13.0)	46 (11.7)	52 (14.2)	31 (8.8)	46 (13.2)	41 (12.6)	413 (13.6)	-51.8
	total	397 (100.0)	447 (100.0)	400 (100.0)	393 (100.0)	366 (100.0)	351 (100.0)	348 (100.0)	325 (100.0)	3027 (100.0)	-18.1
<b>Total acide valproïque</b>	trimestre 1	1231 (85.0)	1274 (88.8)	1083 (89.2)	1008 (90.9)	901 (88.2)	777 (88.0)	755 (89.8)	647 (86.4)	7676 (88.2)	-47.4
	dont 2 1ers mois	1180 (81.4)	1231 (85.8)	1050 (86.5)	975 (87.9)	875 (85.6)	753 (85.3)	730 (86.8)	629 (84.0)	7423 (85.3)	-46.7
	trimestre 2	856 (59.1)	806 (56.2)	640 (52.7)	555 (50.0)	465 (45.5)	375 (42.5)	346 (41.1)	286 (38.2)	4329 (49.8)	-66.6
	trimestre 3	888 (61.3)	761 (53.1)	612 (50.4)	514 (46.3)	444 (43.4)	349 (39.5)	304 (36.1)	269 (35.9)	4141 (47.6)	-69.7
	total	1449 (100.0)	1434 (100.0)	1214 (100.0)	1109 (100.0)	1022 (100.0)	883 (100.0)	841 (100.0)	749 (100.0)	8701 (100.0)	-48.3
<b>CARBAMAZEPINE</b>	trimestre 1	378 (90.6)	408 (90.7)	341 (92.7)	360 (92.1)	311 (90.1)	303 (90.4)	267 (94.3)	247 (89.8)	2615 (91.3)	-34.7
	dont 2 1ers mois	367 (88.0)	396 (88.0)	333 (90.5)	356 (91.0)	303 (87.8)	298 (89.0)	257 (90.8)	239 (86.9)	2549 (89.0)	-34.9
	trimestre 2	304 (72.9)	307 (68.2)	270 (73.4)	271 (69.3)	222 (64.3)	236 (70.4)	191 (67.5)	191 (69.5)	1992 (69.6)	-37.2
	trimestre 3	302 (72.4)	291 (64.7)	255 (69.3)	273 (69.8)	218 (63.2)	232 (69.3)	181 (64.0)	177 (64.4)	1929 (67.4)	-41.4
	total	417 (100.0)	450 (100.0)	368 (100.0)	391 (100.0)	345 (100.0)	335 (100.0)	283 (100.0)	275 (100.0)	2864 (100.0)	-34.1
<b>CLONAZEPAM</b>	trimestre 1	1144 (75.7)	1237 (77.4)	1181 (78.5)	1211 (77.5)	1002 (86.7)	209 (79.5)	110 (69.2)	119 (76.8)	6213 (78.5)	-89.6
	dont 2 1ers mois	1076 (71.2)	1164 (72.8)	1111 (73.8)	1137 (72.7)	944 (81.7)	192 (73.0)	103 (64.8)	108 (69.7)	5835 (73.8)	-90.0
	trimestre 2	491 (32.5)	561 (35.1)	478 (31.8)	515 (32.9)	350 (30.3)	116 (44.1)	93 (58.5)	89 (57.4)	2693 (34.0)	-81.9
	trimestre 3	450 (29.8)	429 (26.8)	404 (26.8)	433 (27.7)	213 (18.4)	88 (33.5)	91 (57.2)	89 (57.4)	2197 (27.8)	-80.2
	total	1512 (100.0)	1598 (100.0)	1505 (100.0)	1563 (100.0)	1156 (100.0)	263 (100.0)	159 (100.0)	155 (100.0)	7911 (100.0)	-89.7
<b>ESLICARBAZEPINE</b>	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	13 (92.9)	5 (100.0)	20 (87.0)	
	dont 2 1ers mois	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	12 (85.7)	5 (100.0)	19 (82.6)	
	trimestre 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	7 (50.0)	4 (80.0)	15 (65.2)	
	trimestre 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (66.7)	7 (50.0)	2 (40.0)	12 (52.2)	
	total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	14 (100.0)	5 (100.0)	23 (100.0)	
<b>ETHOSUXIMIDE</b>	trimestre 1	5 (41.7)	10 (83.3)	4 (66.7)	3 (60.0)	1 (50.0)	6 (85.7)	7 (87.5)	5 (50.0)	41 (66.1)	0.0
	dont 2 1ers mois	5 (41.7)	8 (66.7)	4 (66.7)	3 (60.0)	1 (50.0)	6 (85.7)	7 (87.5)	4 (40.0)	38 (61.3)	-20.0
	trimestre 2	4 (33.3)	9 (75.0)	4 (66.7)	5 (100.0)	0 (0.0)	4 (57.1)	3 (37.5)	5 (50.0)	34 (54.8)	25.0
	trimestre 3	5 (41.7)	6 (50.0)	4 (66.7)	4 (80.0)	1 (50.0)	3 (42.9)	5 (62.5)	6 (60.0)	34 (54.8)	20.0
	total	12 (100.0)	12 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	7 (100.0)	8 (100.0)	10 (100.0)	62 (100.0)	-16.7
<b>GABAPENTINE</b>	trimestre 1	183 (89.7)	140 (88.6)	147 (92.5)	131 (92.3)	131 (87.3)	168 (82.8)	163 (79.9)	181 (81.9)	1244 (86.3)	-1.1
	dont 2 1ers mois	179 (87.7)	135 (85.4)	146 (91.8)	129 (90.8)	125 (83.3)	163 (80.3)	156 (76.5)	168 (76.0)	1201 (83.3)	-6.1

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
	trimestre 2	102 (50.0)	69 (43.7)	53 (33.3)	56 (39.4)	57 (38.0)	81 (39.9)	64 (31.4)	74 (33.5)	556 (38.6)	-27.5
	trimestre 3	95 (46.6)	64 (40.5)	51 (32.1)	48 (33.8)	59 (39.3)	74 (36.5)	67 (32.8)	62 (28.1)	520 (36.1)	-34.7
	total	204 (100.0)	158 (100.0)	159 (100.0)	142 (100.0)	150 (100.0)	203 (100.0)	204 (100.0)	221 (100.0)	1441 (100.0)	8.3
<b>LACOSAMIDE</b>	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	13 (92.9)	21 (95.5)	22 (91.7)	35 (94.6)	39 (92.9)	132 (92.3)	
	dont 2 1ers mois	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	11 (78.6)	21 (95.5)	22 (91.7)	35 (94.6)	39 (92.9)	130 (90.9)	
	trimestre 2	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	9 (64.3)	11 (50.0)	15 (62.5)	31 (83.8)	33 (78.6)	102 (71.3)	
	trimestre 3	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	7 (50.0)	11 (50.0)	16 (66.7)	29 (78.4)	33 (78.6)	98 (68.5)	
	total	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	14 (100.0)	22 (100.0)	24 (100.0)	37 (100.0)	42 (100.0)	143 (100.0)	
<b>LAMOTRIGINE</b>	trimestre 1	902 (88.4)	1033 (89.7)	1147 (91.0)	1237 (88.9)	1311 (89.4)	1344 (89.8)	1505 (91.4)	1448 (89.9)	9927 (89.9)	60.5
	dont 2 1ers mois	876 (85.9)	991 (86.1)	1105 (87.6)	1192 (85.7)	1269 (86.5)	1308 (87.4)	1455 (88.4)	1401 (87.0)	9597 (86.9)	-59.9
	trimestre 2	895 (87.7)	1017 (88.4)	1130 (89.6)	1201 (86.3)	1304 (88.9)	1325 (88.5)	1431 (86.9)	1410 (87.6)	9713 (88.0)	57.5
	trimestre 3	894 (87.6)	1024 (89.0)	1104 (87.5)	1213 (87.2)	1300 (88.6)	1308 (87.4)	1425 (86.6)	1388 (86.2)	9656 (87.4)	55.3
	total	1020 (100.0)	1151 (100.0)	1261 (100.0)	1391 (100.0)	1467 (100.0)	1497 (100.0)	1646 (100.0)	1610 (100.0)	11043 (100.0)	57.8
<b>LEVETIRACETAM</b>	trimestre 1	141 (76.2)	219 (82.3)	270 (79.9)	317 (85.0)	362 (84.4)	423 (85.3)	469 (84.8)	510 (84.7)	2711 (83.6)	261.7
	dont 2 1ers mois	140 (75.7)	209 (78.6)	257 (76.0)	306 (82.0)	350 (81.6)	404 (81.5)	448 (81.0)	488 (81.1)	2602 (80.3)	248.6
	trimestre 2	134 (72.4)	193 (72.6)	262 (77.5)	287 (76.9)	343 (80.0)	406 (81.9)	469 (84.8)	514 (85.4)	2608 (80.4)	283.6
	trimestre 3	154 (83.2)	208 (78.2)	268 (79.3)	297 (79.6)	348 (81.1)	411 (82.9)	471 (85.2)	512 (85.0)	2669 (82.3)	232.5
	total	185 (100.0)	266 (100.0)	338 (100.0)	373 (100.0)	429 (100.0)	496 (100.0)	553 (100.0)	602 (100.0)	3242 (100.0)	225.4
<b>MIDAZOLAM</b>	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (33.3)	3 (30.0)	
	dont 2 1ers mois	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (33.3)	3 (30.0)	
	trimestre 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (30.0)	
	trimestre 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (16.7)	2 (66.7)	4 (40.0)	
	total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	10 (100.0)	
<b>OXCARBAZEPINE</b>	trimestre 1	100 (91.7)	102 (91.1)	84 (86.6)	88 (88.9)	94 (90.4)	91 (93.8)	65 (86.7)	75 (90.4)	699 (90.1)	-25.0
	dont 2 1ers mois	98 (89.9)	98 (87.5)	81 (83.5)	86 (86.9)	93 (89.4)	88 (90.7)	63 (84.0)	72 (86.7)	679 (87.5)	-26.5
	trimestre 2	72 (66.1)	87 (77.7)	70 (72.2)	66 (66.7)	78 (75.0)	73 (75.3)	55 (73.3)	55 (66.3)	556 (71.6)	-23.6
	trimestre 3	75 (68.8)	81 (72.3)	66 (68.0)	65 (65.7)	78 (75.0)	69 (71.1)	55 (73.3)	53 (63.9)	542 (69.8)	-29.3
	total	109 (100.0)	112 (100.0)	97 (100.0)	99 (100.0)	104 (100.0)	97 (100.0)	75 (100.0)	83 (100.0)	776 (100.0)	-23.9
<b>PERAMPANEL</b>	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	
	dont 2 1ers mois	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	
	trimestre 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	
	trimestre 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	
<b>PHENOBARBITAL</b>	trimestre 1	114 (87.7)	119 (88.8)	115 (83.9)	63 (88.7)	76 (86.4)	50 (86.2)	52 (91.2)	51 (86.4)	640 (87.2)	-55.3
	dont 2 1ers mois	109 (83.8)	114 (85.1)	110 (80.3)	62 (87.3)	67 (76.1)	45 (77.6)	51 (89.5)	50 (84.7)	608 (82.8)	-54.1
	trimestre 2	104 (80.0)	108 (80.6)	110 (80.3)	54 (76.1)	62 (70.5)	40 (69.0)	34 (59.6)	40 (67.8)	552 (75.2)	-61.5
	trimestre 3	103 (79.2)	102 (76.1)	100 (73.0)	50 (70.4)	62 (70.5)	36 (62.1)	25 (43.9)	34 (57.6)	512 (69.8)	-67.0
	total	130 (100.0)	134 (100.0)	137 (100.0)	71 (100.0)	88 (100.0)	58 (100.0)	57 (100.0)	59 (100.0)	734 (100.0)	-54.6
<b>PHENYTOINE</b>	trimestre 1	7 (58.3)	20 (87.0)	12 (92.3)	19 (95.0)	17 (94.4)	4 (57.1)	6 (66.7)	2 (66.7)	87 (82.9)	-71.4

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
dont 2 1ers mois	7 (58.3)	18 (78.3)	12 (92.3)	19 (95.0)	17 (94.4)	4 (57.1)	6 (66.7)	2 (66.7)	85 (81.0)	-71.4
trimestre 2	11 (91.7)	15 (65.2)	10 (76.9)	16 (80.0)	13 (72.2)	3 (42.9)	9 (100.0)	2 (66.7)	79 (75.2)	-81.8
trimestre 3	9 (75.0)	16 (69.6)	8 (61.5)	16 (80.0)	12 (66.7)	4 (57.1)	7 (77.8)	0 (0.0)	72 (68.6)	-100.0
total	12 (100.0)	23 (100.0)	13 (100.0)	20 (100.0)	18 (100.0)	7 (100.0)	9 (100.0)	3 (100.0)	105 (100.0)	-75.0
<b>PREGABALINE</b>										
trimestre 1	321 (89.9)	393 (92.7)	466 (96.1)	547 (95.1)	557 (94.4)	651 (93.7)	721 (94.5)	746 (93.1)	4402 (93.9)	132.4
dont 2 1ers mois	314 (88.0)	388 (91.5)	454 (93.6)	534 (92.9)	540 (91.5)	638 (91.8)	699 (91.6)	729 (91.0)	4296 (91.6)	132.2
trimestre 2	48 (13.4)	55 (13.0)	52 (10.7)	70 (12.2)	78 (13.2)	104 (15.0)	96 (12.6)	118 (14.7)	621 (13.2)	145.8
trimestre 3	38 (10.6)	43 (10.1)	26 (5.4)	42 (7.3)	53 (9.0)	73 (10.5)	68 (8.9)	82 (10.2)	425 (9.1)	115.8
total	357 (100.0)	424 (100.0)	485 (100.0)	575 (100.0)	590 (100.0)	695 (100.0)	763 (100.0)	801 (100.0)	4690 (100.0)	124.4
<b>PRIMIDONE</b>										
trimestre 1	4 (100.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	3 (100.0)	5 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	2 (66.7)	17 (81.0)	-50.0
dont 2 1ers mois	3 (75.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	3 (100.0)	5 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	15 (71.4)	-33.3
trimestre 2	4 (100.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	3 (100.0)	3 (60.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	2 (66.7)	17 (81.0)	-50.0
trimestre 3	4 (100.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (66.7)	2 (40.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (33.3)	13 (61.9)	-75.0
total	4 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	21 (100.0)	-25.0
<b>RETIGABINE</b>										
trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
dont 2 1ers mois	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
trimestre 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
trimestre 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
<b>RUFINAMIDE</b>										
trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	
dont 2 1ers mois	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	
trimestre 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	4 (66.7)	
trimestre 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	5 (83.3)	
total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	6 (100.0)	
<b>STIRIPENTOL</b>										
trimestre 1	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	
dont 2 1ers mois	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	
trimestre 2	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	
trimestre 3	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	
total	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	
<b>TIAGABINE</b>										
trimestre 1	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	-100.0
dont 2 1ers mois	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	-100.0
trimestre 2	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	-100.0
trimestre 3	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	-100.0
total	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	-100.0
<b>TOPIRAMATE</b>										
trimestre 1	209 (91.3)	242 (94.5)	254 (94.8)	277 (92.0)	240 (94.5)	244 (94.6)	258 (95.6)	244 (93.5)	1968 (93.8)	16.7
dont 2 1ers mois	203 (88.6)	237 (92.6)	249 (92.9)	274 (91.0)	235 (92.5)	240 (93.0)	256 (94.8)	239 (91.6)	1933 (92.2)	17.7
trimestre 2	104 (45.4)	112 (43.8)	117 (43.7)	106 (35.2)	100 (39.4)	91 (35.3)	83 (30.7)	69 (26.4)	782 (37.3)	-33.7
trimestre 3	107 (46.7)	100 (39.1)	111 (41.4)	109 (36.2)	92 (36.2)	75 (29.1)	75 (27.8)	61 (23.4)	730 (34.8)	-43.0
total	229 (100.0)	256 (100.0)	268 (100.0)	301 (100.0)	254 (100.0)	258 (100.0)	270 (100.0)	261 (100.0)	2097 (100.0)	14.0

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
<b>VIGABATRIN</b>	trimestre 1	9 (69.2)	7 (77.8)	7 (63.6)	7 (53.8)	9 (75.0)	4 (80.0)	5 (83.3)	2 (33.3)	50 (66.7)	-77.8
	dont 2 1ers mois	6 (46.2)	6 (66.7)	6 (54.5)	6 (46.2)	7 (58.3)	3 (60.0)	5 (83.3)	2 (33.3)	41 (54.7)	-66.7
	trimestre 2	10 (76.9)	6 (66.7)	7 (63.6)	9 (69.2)	5 (41.7)	3 (60.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	47 (62.7)	-60.0
	trimestre 3	7 (53.8)	5 (55.6)	4 (36.4)	4 (30.8)	5 (41.7)	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	29 (38.7)	-71.4
	total	13 (100.0)	9 (100.0)	11 (100.0)	13 (100.0)	12 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	75 (100.0)	-53.8
<b>ZONISAMIDE</b>	trimestre 1	0 (0.0)	14 (93.3)	20 (95.2)	22 (100.0)	20 (87.0)	20 (95.2)	34 (94.4)	28 (96.6)	158 (94.6)	
	dont 2 1ers mois	0 (0.0)	13 (86.7)	20 (95.2)	22 (100.0)	20 (87.0)	19 (90.5)	34 (94.4)	27 (93.1)	155 (92.8)	
	trimestre 2	0 (0.0)	9 (60.0)	11 (52.4)	15 (68.2)	12 (52.2)	12 (57.1)	22 (61.1)	18 (62.1)	99 (59.3)	
	trimestre 3	0 (0.0)	8 (53.3)	12 (57.1)	12 (54.5)	14 (60.9)	10 (47.6)	20 (55.6)	14 (48.3)	90 (53.9)	
	total	0 (0.0)	15 (100.0)	21 (100.0)	22 (100.0)	23 (100.0)	21 (100.0)	36 (100.0)	29 (100.0)	167 (100.0)	
<b>LITHIUM</b>	trimestre 1	74 (75.5)	75 (79.8)	79 (83.2)	90 (82.6)	90 (77.6)	95 (83.3)	106 (80.9)	107 (84.3)	716 (81.0)	44.6
	dont 2 1ers mois	72 (73.5)	72 (76.6)	77 (81.1)	88 (80.7)	82 (70.7)	91 (79.8)	104 (79.4)	106 (83.5)	692 (78.3)	47.2
	trimestre 2	38 (38.8)	50 (53.2)	51 (53.7)	59 (54.1)	61 (52.6)	55 (48.2)	61 (46.6)	58 (45.7)	433 (49.0)	52.6
	trimestre 3	51 (52.0)	48 (51.1)	55 (57.9)	67 (61.5)	68 (58.6)	59 (51.8)	71 (54.2)	69 (54.3)	488 (55.2)	35.3
	total	98 (100.0)	94 (100.0)	95 (100.0)	109 (100.0)	116 (100.0)	114 (100.0)	131 (100.0)	127 (100.0)	884 (100.0)	29.6
<b>ARIPIRAZOLE</b>	trimestre 1	144 (92.3)	184 (91.5)	250 (94.0)	313 (93.7)	378 (94.0)	384 (94.6)	416 (95.4)	441 (93.2)	2510 (93.9)	206.3
	dont 2 1ers mois	141 (90.4)	179 (89.1)	248 (93.2)	310 (92.8)	372 (92.5)	382 (94.1)	413 (94.7)	435 (92.0)	2480 (92.7)	208.5
	trimestre 2	41 (26.3)	45 (22.4)	57 (21.4)	74 (22.2)	107 (26.6)	103 (25.4)	115 (26.4)	157 (33.2)	699 (26.1)	282.9
	trimestre 3	34 (21.8)	43 (21.4)	51 (19.2)	53 (15.9)	94 (23.4)	97 (23.9)	101 (23.2)	151 (31.9)	624 (23.3)	344.1
	total	156 (100.0)	201 (100.0)	266 (100.0)	334 (100.0)	402 (100.0)	406 (100.0)	436 (100.0)	473 (100.0)	2674 (100.0)	203.2
<b>OLANZAPINE</b>	trimestre 1	313 (83.2)	303 (79.9)	381 (80.0)	407 (81.2)	386 (77.8)	413 (80.2)	416 (75.1)	421 (71.7)	3040 (78.3)	34.5
	dont 2 1ers mois	299 (79.5)	294 (77.6)	358 (75.2)	387 (77.2)	352 (71.0)	389 (75.5)	379 (68.4)	393 (67.0)	2851 (73.4)	31.4
	trimestre 2	169 (44.9)	184 (48.5)	244 (51.3)	266 (53.1)	285 (57.5)	321 (62.3)	355 (64.1)	376 (64.1)	2200 (56.6)	122.5
	trimestre 3	169 (44.9)	180 (47.5)	244 (51.3)	249 (49.7)	280 (56.5)	298 (57.9)	355 (64.1)	360 (61.3)	2135 (55.0)	113.0
	total	376 (100.0)	379 (100.0)	476 (100.0)	501 (100.0)	496 (100.0)	515 (100.0)	554 (100.0)	587 (100.0)	3884 (100.0)	56.1
<b>QUETIAPINE</b>	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (42.9)	111 (94.9)	202 (94.0)	257 (92.4)	576 (92.3)	
	dont 2 1ers mois	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (35.7)	110 (94.0)	197 (91.6)	250 (89.9)	562 (90.1)	
	trimestre 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (35.7)	31 (26.5)	73 (34.0)	97 (34.9)	206 (33.0)	
	trimestre 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (50.0)	25 (21.4)	61 (28.4)	87 (31.3)	180 (28.8)	
	total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (100.0)	117 (100.0)	215 (100.0)	278 (100.0)	624 (100.0)	
<b>RISPERIDONE</b>	trimestre 1	218 (75.7)	272 (76.0)	258 (77.7)	296 (81.1)	281 (82.2)	257 (79.3)	245 (82.8)	276 (81.4)	2103 (79.5)	26.6
	dont 2 1ers mois	202 (70.1)	252 (70.4)	234 (70.5)	277 (75.9)	270 (78.9)	241 (74.4)	227 (76.7)	257 (75.8)	1960 (74.1)	27.2
	trimestre 2	103 (35.8)	171 (47.8)	140 (42.2)	172 (47.1)	152 (44.4)	149 (46.0)	140 (47.3)	158 (46.6)	1185 (44.8)	53.4
	trimestre 3	121 (42.0)	151 (42.2)	132 (39.8)	158 (43.3)	146 (42.7)	136 (42.0)	120 (40.5)	138 (40.7)	1102 (41.7)	14.0
	total	288 (100.0)	358 (100.0)	332 (100.0)	365 (100.0)	342 (100.0)	324 (100.0)	296 (100.0)	339 (100.0)	2644 (100.0)	17.7

Note :

RG (y c SLM)

Estimation médiane pour la date de début de grossesse et couverture théorique de 30 jours

## Annexe 12 : Analyse de sensibilité sur la période d'exposition

Tableau 1 : Nombre (et %) de grossesses exposées aux médicaments de l'épilepsie et du trouble bipolaire au premier trimestre de grossesse selon la définition de l'exposition

			2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
<b>Acide valproïque : spécialités indiquées dans l'épilepsie (DEPAKINE®, MICROPAKINE® et génériques)</b>	Total grossesses	trimestre 1	1311 (87.8)	1226 (89.8)	1043 (89.9)	957 (91.5)	845 (90.1)	700 (88.7)	684 (90.8)	577 (87.6)	7343 (89.5)	-56.0
		trimestre 1*	1174 (78.6)	1083 (79.3)	924 (79.7)	847 (81.0)	715 (76.2)	578 (73.3)	574 (76.2)	479 (72.7)	6374 (77.7)	-59.2
	Naissances vivantes	trimestre 1	876 (82.9)	850 (86.1)	701 (85.8)	634 (88.2)	563 (85.8)	448 (83.7)	430 (86.7)	342 (80.7)	4844 (85.1)	-61.0
		trimestre 1*	812 (76.8)	774 (78.4)	637 (78.0)	572 (79.6)	483 (73.6)	378 (70.7)	367 (74.0)	291 (68.6)	4314 (75.8)	-64.2
<b>Acide valproïque : spécialités indiquées dans le trouble bipolaire (DEPAKOTE® et DEPAMIDE®)</b>	Total grossesses	trimestre 1	791 (95.5)	840 (97.1)	774 (97.9)	794 (97.7)	733 (96.2)	680 (96.9)	688 (97.0)	658 (96.9)	5958 (96.9)	-16.8
		trimestre 1*	584 (70.5)	594 (68.7)	564 (71.3)	558 (68.6)	526 (69.0)	482 (68.7)	468 (66.0)	450 (66.3)	4226 (68.7)	-22.9
	Naissances vivantes	trimestre 1	360 (90.7)	424 (94.9)	384 (96.0)	376 (95.7)	338 (92.3)	331 (94.3)	327 (94.0)	305 (93.8)	2845 (94.0)	-15.3
		trimestre 1*	253 (63.7)	277 (62.0)	271 (67.8)	257 (65.4)	226 (61.7)	223 (63.5)	207 (59.5)	207 (63.7)	1921 (63.5)	-18.2
<b>Total acide valproïque</b>	Total grossesses	trimestre 1	2096 (90.5)	2065 (92.6)	1815 (93.2)	1746 (94.2)	1577 (92.8)	1376 (92.6)	1369 (93.9)	1230 (92.3)	13274 (92.7)	-41.3
		trimestre 1*	1754 (75.7)	1677 (75.2)	1486 (76.3)	1403 (75.7)	1240 (73.0)	1059 (71.3)	1040 (71.3)	927 (69.5)	10586 (73.9)	-47.1
	Naissances vivantes	trimestre 1	1231 (85.0)	1274 (88.8)	1083 (89.2)	1008 (90.9)	901 (88.2)	777 (88.0)	755 (89.8)	647 (86.4)	7676 (88.2)	-47.4
		trimestre 1*	1061 (73.2)	1051 (73.3)	906 (74.6)	829 (74.8)	709 (69.4)	600 (68.0)	573 (68.1)	498 (66.5)	6227 (71.6)	-53.1
<b>CARBAMAZEPINE</b>	Total grossesses	trimestre 1	615 (93.9)	608 (93.5)	527 (95.0)	566 (94.6)	453 (93.0)	472 (93.7)	419 (96.3)	397 (93.4)	4057 (94.2)	-35.4
		trimestre 1*	547 (83.5)	527 (81.1)	461 (83.1)	499 (83.4)	377 (77.4)	401 (79.6)	365 (83.9)	343 (80.7)	3520 (81.7)	-37.3
	Naissances vivantes	trimestre 1	378 (90.6)	408 (90.7)	341 (92.7)	360 (92.1)	311 (90.1)	303 (90.4)	267 (94.3)	247 (89.8)	2615 (91.3)	-34.7
		trimestre 1*	336 (80.6)	353 (78.4)	310 (84.2)	328 (83.9)	262 (75.9)	263 (78.5)	233 (82.3)	216 (78.5)	2301 (80.3)	-35.7
<b>CLONAZEPAM</b>	Total grossesses	trimestre 1	1934 (83.8)	1933 (84.1)	1836 (84.9)	1893 (84.2)	1578 (90.7)	332 (85.6)	182 (78.8)	172 (81.9)	9860 (85.1)	-91.1
		trimestre 1*	1267 (54.9)	1206 (52.5)	1191 (55.1)	1241 (55.2)	1024 (58.9)	229 (59.0)	142 (61.5)	134 (63.8)	6434 (55.5)	-89.4
	Naissances vivantes	trimestre 1	1144 (75.7)	1237 (77.4)	1181 (78.5)	1211 (77.5)	1002 (86.7)	209 (79.5)	110 (69.2)	119 (76.8)	6213 (78.5)	-89.6
		trimestre 1*	726 (48.0)	751 (47.0)	743 (49.4)	779 (49.8)	648 (56.1)	140 (53.2)	90 (56.6)	96 (61.9)	3973 (50.2)	-86.8
<b>ESLICARBAZEPINE</b>	Total grossesses	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	20 (95.2)	10 (100.0)	32 (91.4)	
		trimestre 1*	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	18 (85.7)	8 (80.0)	28 (80.0)	
	Naissances vivantes	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	13 (92.9)	5 (100.0)	20 (87.0)	
		trimestre 1*	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	11 (78.6)	4 (80.0)	17 (73.9)	
<b>ETHOSUXIMIDE</b>	Total grossesses	trimestre 1	9 (56.3)	13 (86.7)	9 (81.8)	5 (71.4)	1 (50.0)	8 (88.9)	10 (90.9)	7 (58.3)	62 (74.7)	-22.2
		trimestre 1*	7 (43.8)	11 (73.3)	8 (72.7)	5 (71.4)	1 (50.0)	6 (66.7)	7 (63.6)	6 (50.0)	51 (61.4)	-14.3
	Naissances vivantes	trimestre 1	5 (41.7)	10 (83.3)	4 (66.7)	3 (60.0)	1 (50.0)	6 (85.7)	7 (87.5)	5 (50.0)	41 (66.1)	0.0
		trimestre 1*	4 (33.3)	10 (83.3)	4 (66.7)	3 (60.0)	1 (50.0)	4 (57.1)	4 (50.0)	4 (40.0)	34 (54.8)	0.0
<b>GABAPENTINE</b>	Total grossesses	trimestre 1	309 (93.4)	230 (92.7)	239 (94.8)	220 (95.2)	210 (91.3)	253 (87.2)	242 (85.5)	286 (87.5)	1989 (90.7)	-7.4
		trimestre 1*	239 (72.2)	174 (70.2)	168 (66.7)	164 (71.0)	154 (67.0)	179 (61.7)	164 (58.0)	190 (58.1)	1432 (65.3)	-20.5
	Naissances vivantes	trimestre 1	183 (89.7)	140 (88.6)	147 (92.5)	131 (92.3)	131 (87.3)	168 (82.8)	163 (79.9)	181 (81.9)	1244 (86.3)	-1.1
		trimestre 1*	141 (69.1)	108 (68.4)	99 (62.3)	94 (66.2)	94 (62.7)	119 (58.6)	109 (53.4)	122 (55.2)	886 (61.5)	-13.5
<b>LACOSAMIDE</b>	Total grossesses	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	21 (95.5)	38 (97.4)	49 (96.1)	54 (96.4)	56 (94.9)	221 (95.3)	
		trimestre 1*	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	19 (86.4)	34 (87.2)	44 (86.3)	51 (91.1)	53 (89.8)	204 (87.9)	



			2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
	Naissances vivantes	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	13 (92.9)	21 (95.5)	22 (91.7)	35 (94.6)	39 (92.9)	132 (92.3)	
		trimestre 1*	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	11 (78.6)	19 (86.4)	19 (79.2)	34 (91.9)	36 (85.7)	121 (84.6)	
<b>LAMOTRIGINE</b>	Total grossesses	trimestre 1	1221 (91.1)	1386 (92.2)	1504 (92.8)	1638 (91.3)	1708 (91.6)	1770 (92.0)	1980 (93.3)	1951 (92.2)	13158 (92.1)	59.8
		trimestre 1*	1140 (85.1)	1323 (88.0)	1438 (88.7)	1553 (86.5)	1615 (86.6)	1665 (86.6)	1860 (87.7)	1835 (86.7)	12429 (87.0)	61.0
	Naissances vivantes	trimestre 1	902 (88.4)	1033 (89.7)	1147 (91.0)	1237 (88.9)	1311 (89.4)	1344 (89.8)	1505 (91.4)	1448 (89.9)	9927 (89.9)	60.5
		trimestre 1*	857 (84.0)	1003 (87.1)	1112 (88.2)	1195 (85.9)	1253 (85.4)	1299 (86.8)	1452 (88.2)	1396 (86.7)	9567 (86.6)	62.9
<b>LEVETIRACETAM</b>	Total grossesses	trimestre 1	225 (83.3)	352 (88.0)	399 (85.3)	486 (89.3)	539 (88.7)	621 (89.5)	653 (88.4)	727 (88.8)	4002 (88.1)	223.1
		trimestre 1*	208 (77.0)	322 (80.5)	368 (78.6)	437 (80.3)	506 (83.2)	566 (81.6)	614 (83.1)	680 (83.0)	3701 (81.5)	226.9
	Naissances vivantes	trimestre 1	141 (76.2)	219 (82.3)	270 (79.9)	317 (85.0)	362 (84.4)	423 (85.3)	469 (84.8)	510 (84.7)	2711 (83.6)	261.7
		trimestre 1*	132 (71.4)	200 (75.2)	249 (73.7)	289 (77.5)	346 (80.7)	399 (80.4)	444 (80.3)	490 (81.4)	2549 (78.6)	271.2
<b>MIDAZOLAM</b>	Total grossesses	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (50.0)	4 (36.4)	
		trimestre 1*	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (18.2)	
	Naissances vivantes	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (33.3)	3 (30.0)	
		trimestre 1*	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (10.0)	
<b>OXCARBAZEPINE</b>	Total grossesses	trimestre 1	159 (93.5)	176 (94.6)	131 (91.0)	145 (92.9)	140 (92.7)	132 (95.0)	116 (92.1)	118 (93.7)	1117 (93.2)	-25.8
		trimestre 1*	134 (78.8)	154 (82.8)	111 (77.1)	129 (82.7)	121 (80.1)	113 (81.3)	105 (83.3)	104 (82.5)	971 (81.1)	-22.4
	Naissances vivantes	trimestre 1	100 (91.7)	102 (91.1)	84 (86.6)	88 (88.9)	94 (90.4)	91 (93.8)	65 (86.7)	75 (90.4)	699 (90.1)	-25.0
		trimestre 1*	84 (77.1)	91 (81.3)	70 (72.2)	77 (77.8)	83 (79.8)	81 (83.5)	59 (78.7)	72 (86.7)	617 (79.5)	-14.3
<b>PERAMPANEL</b>	Total grossesses	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	
		trimestre 1*	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	
	Naissances vivantes	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	
		trimestre 1*	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	
<b>PHENOBARBITAL</b>	Total grossesses	trimestre 1	171 (91.4)	185 (92.5)	159 (87.8)	119 (93.0)	105 (88.2)	71 (89.9)	84 (94.4)	70 (88.6)	964 (90.8)	-59.1
		trimestre 1*	159 (85.0)	169 (84.5)	152 (84.0)	112 (87.5)	97 (81.5)	59 (74.7)	71 (79.8)	63 (79.7)	882 (83.1)	-60.4
	Naissances vivantes	trimestre 1	114 (87.7)	119 (88.8)	115 (83.9)	63 (88.7)	76 (86.4)	50 (86.2)	52 (91.2)	51 (86.4)	640 (87.2)	-55.3
		trimestre 1*	106 (81.5)	112 (83.6)	111 (81.0)	60 (84.5)	73 (83.0)	41 (70.7)	44 (77.2)	46 (78.0)	593 (80.8)	-56.6
<b>PHENYTOINE</b>	Total grossesses	trimestre 1	16 (76.2)	29 (90.6)	20 (95.2)	32 (97.0)	20 (95.2)	5 (62.5)	12 (80.0)	4 (80.0)	138 (88.5)	-75.0
		trimestre 1*	16 (76.2)	27 (84.4)	18 (85.7)	28 (84.8)	17 (81.0)	3 (37.5)	10 (66.7)	3 (60.0)	122 (78.2)	-81.3
	Naissances vivantes	trimestre 1	7 (58.3)	20 (87.0)	12 (92.3)	19 (95.0)	17 (94.4)	4 (57.1)	6 (66.7)	2 (66.7)	87 (82.9)	-71.4
		trimestre 1*	7 (58.3)	19 (82.6)	10 (76.9)	18 (90.0)	14 (77.8)	2 (28.6)	6 (66.7)	1 (33.3)	77 (73.3)	-85.7
<b>PREGABALINE</b>	Total grossesses	trimestre 1	510 (93.2)	620 (95.1)	759 (97.3)	872 (96.8)	892 (96.2)	1021 (95.5)	1107 (96.3)	1169 (95.5)	6950 (95.9)	129.2
		trimestre 1*	295 (53.9)	395 (60.6)	469 (60.1)	519 (57.6)	563 (60.7)	613 (57.3)	633 (55.0)	704 (57.5)	4191 (57.8)	138.6
	Naissances vivantes	trimestre 1	321 (89.9)	393 (92.7)	466 (96.1)	547 (95.1)	557 (94.4)	651 (93.7)	721 (94.5)	746 (93.1)	4402 (93.9)	132.4
		trimestre 1*	175 (49.0)	238 (56.1)	255 (52.6)	313 (54.4)	324 (54.9)	371 (53.4)	398 (52.2)	434 (54.2)	2508 (53.5)	148.0
<b>PRIMIDONE</b>	Total grossesses	trimestre 1	6 (100.0)	3 (75.0)	2 (66.7)	6 (100.0)	7 (100.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	4 (80.0)	35 (89.7)	-33.3
		trimestre 1*	6 (100.0)	2 (50.0)	2 (66.7)	5 (83.3)	7 (100.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (60.0)	31 (79.5)	-50.0
	Naissances vivantes	trimestre 1	4 (100.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	3 (100.0)	5 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	2 (66.7)	17 (81.0)	-50.0
		trimestre 1*	4 (100.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	3 (100.0)	5 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	2 (66.7)	17 (81.0)	-50.0

			2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)	
<b>RETIGABINE</b>	Total grossesses	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)		
		trimestre 1*	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	
	Naissances vivantes	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
		trimestre 1*	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
<b>RUFINAMIDE</b>	Total grossesses	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	5 (55.6)		
		trimestre 1*	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	4 (44.4)		
	Naissances vivantes	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (33.3)		
		trimestre 1*	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (33.3)		
<b>STIRIPENTOL</b>	Total grossesses	trimestre 1	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (80.0)		
		trimestre 1*	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (80.0)		
	Naissances vivantes	trimestre 1	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (75.0)		
		trimestre 1*	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (75.0)		
<b>TIAGABINE</b>	Total grossesses	trimestre 1	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	-100.0	
		trimestre 1*	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	-100.0	
	Naissances vivantes	trimestre 1	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	-100.0	
		trimestre 1*	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	-100.0	
<b>TOPIRAMATE</b>	Total grossesses	trimestre 1	363 (94.8)	386 (96.3)	405 (96.7)	434 (94.8)	400 (96.6)	375 (96.4)	440 (97.3)	414 (95.8)	3217 (96.1)	14.0	
		trimestre 1*	266 (69.5)	295 (73.6)	298 (71.1)	324 (70.7)	303 (73.2)	270 (69.4)	323 (71.5)	287 (66.4)	2366 (70.7)	7.9	
	Naissances vivantes	trimestre 1	209 (91.3)	242 (94.5)	254 (94.8)	277 (92.0)	240 (94.5)	244 (94.6)	258 (95.6)	244 (93.5)	1968 (93.8)	16.7	
		trimestre 1*	155 (67.7)	183 (71.5)	184 (68.7)	201 (66.8)	181 (71.3)	176 (68.2)	184 (68.1)	154 (59.0)	1418 (67.6)	-0.6	
<b>VIGABATRIN</b>	Total grossesses	trimestre 1	12 (75.0)	8 (80.0)	15 (78.9)	10 (62.5)	11 (78.6)	7 (87.5)	10 (90.9)	2 (33.3)	75 (75.0)	-83.3	
		trimestre 1*	11 (68.8)	8 (80.0)	11 (57.9)	9 (56.3)	10 (71.4)	6 (75.0)	8 (72.7)	1 (16.7)	64 (64.0)	-90.9	
	Naissances vivantes	trimestre 1	9 (69.2)	7 (77.8)	7 (63.6)	7 (53.8)	9 (75.0)	4 (80.0)	5 (83.3)	2 (33.3)	50 (66.7)	-77.8	
		trimestre 1*	8 (61.5)	7 (77.8)	5 (45.5)	7 (53.8)	8 (66.7)	3 (60.0)	5 (83.3)	1 (16.7)	44 (58.7)	-87.5	
<b>ZONISAMIDE</b>	Total grossesses	trimestre 1	1 (100.0)	21 (95.5)	31 (96.9)	42 (100.0)	33 (91.7)	36 (97.3)	57 (96.6)	50 (98.0)	271 (96.8)	4900.0	
		trimestre 1*	1 (100.0)	18 (81.8)	26 (81.3)	39 (92.9)	27 (75.0)	32 (86.5)	54 (91.5)	44 (86.3)	241 (86.1)	4300.0	
	Naissances vivantes	trimestre 1	0 (0.0)	14 (93.3)	20 (95.2)	22 (100.0)	20 (87.0)	20 (95.2)	34 (94.4)	28 (96.6)	158 (94.6)		
		trimestre 1*	0 (0.0)	11 (73.3)	17 (81.0)	20 (90.9)	16 (69.6)	18 (85.7)	33 (91.7)	26 (89.7)	141 (84.4)		
<b>LITHIUM</b>	Total grossesses	trimestre 1	163 (86.7)	160 (88.9)	156 (90.7)	184 (90.2)	173 (86.9)	172 (90.1)	189 (87.9)	190 (90.5)	1387 (89.0)	16.6	
		trimestre 1*	121 (64.4)	123 (68.3)	118 (68.6)	144 (70.6)	132 (66.3)	139 (72.8)	152 (70.7)	141 (67.1)	1070 (68.6)	16.5	
	Naissances vivantes	trimestre 1	74 (75.5)	75 (79.8)	79 (83.2)	90 (82.6)	90 (77.6)	95 (83.3)	106 (80.9)	107 (84.3)	716 (81.0)	44.6	
		trimestre 1*	47 (48.0)	56 (59.6)	59 (62.1)	68 (62.4)	65 (56.0)	77 (67.5)	82 (62.6)	74 (58.3)	528 (59.7)	57.4	
<b>ARIPIPRAZOLE</b>	Total grossesses	trimestre 1	311 (96.3)	393 (95.9)	511 (96.8)	667 (96.8)	738 (96.9)	767 (97.0)	753 (97.3)	790 (96.0)	4930 (96.7)	154.0	
		trimestre 1*	225 (69.7)	280 (68.3)	387 (73.3)	480 (69.7)	557 (73.1)	575 (72.7)	553 (71.4)	610 (74.1)	3667 (71.9)	171.1	
	Naissances vivantes	trimestre 1	144 (92.3)	184 (91.5)	250 (94.0)	313 (93.7)	378 (94.0)	384 (94.6)	416 (95.4)	441 (93.2)	2510 (93.9)	206.3	
		trimestre 1*	95 (60.9)	127 (63.2)	190 (71.4)	212 (63.5)	267 (66.4)	281 (69.2)	302 (69.3)	340 (71.9)	1814 (67.8)	257.9	
<b>OLANZAPINE</b>	Total grossesses	trimestre 1	569 (89.9)	525 (86.9)	598 (86.2)	625 (86.6)	600 (84.5)	595 (85.2)	589 (80.7)	627 (78.9)	4728 (84.6)	10.2	
		trimestre 1*	447 (70.6)	419 (69.4)	481 (69.3)	513 (71.1)	493 (69.4)	497 (71.2)	507 (69.5)	543 (68.3)	3900 (69.8)	21.5	

			2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
	Naissances vivantes	trimestre 1	313 (83.2)	303 (79.9)	381 (80.0)	407 (81.2)	386 (77.8)	413 (80.2)	416 (75.1)	421 (71.7)	3040 (78.3)	34.5
		trimestre 1*	244 (64.9)	244 (64.4)	309 (64.9)	338 (67.5)	321 (64.7)	361 (70.1)	363 (65.5)	378 (64.4)	2558 (65.9)	54.9
<b>QUETIAPINE</b>	Total grossesses	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (59.1)	213 (97.3)	357 (96.5)	460 (95.6)	1043 (95.5)	
		trimestre 1*	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (40.9)	161 (73.5)	274 (74.1)	344 (71.5)	788 (72.2)	
	Naissances vivantes	trimestre 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (42.9)	111 (94.9)	202 (94.0)	257 (92.4)	576 (92.3)	
		trimestre 1*	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (28.6)	86 (73.5)	163 (75.8)	186 (66.9)	439 (70.4)	
<b>RISPERIDONE</b>	Total grossesses	trimestre 1	392 (84.8)	427 (82.8)	424 (85.1)	467 (86.8)	448 (87.8)	419 (85.7)	386 (88.1)	410 (86.3)	3373 (85.9)	4.6
		trimestre 1*	289 (62.6)	326 (63.2)	329 (66.1)	349 (64.9)	334 (65.5)	308 (63.0)	303 (69.2)	312 (65.7)	2550 (65.0)	8.0
	Naissances vivantes	trimestre 1	218 (75.7)	272 (76.0)	258 (77.7)	296 (81.1)	281 (82.2)	257 (79.3)	245 (82.8)	276 (81.4)	2103 (79.5)	26.6
		trimestre 1*	162 (56.3)	204 (57.0)	209 (63.0)	230 (63.0)	215 (62.9)	196 (60.5)	193 (65.2)	214 (63.1)	1623 (61.4)	32.1

*Note :*

*RG (y c SLM)*

*Estimation médiane pour la date de début de grossesse et couverture théorique de 30 jours*

*trimestre 1\* : au moins une délivrance pendant le premier trimestre*

Tableau 2: Nombre de grossesses (quelle que soit l'issue) et nombre de grossesses aboutissant à une naissance vivante exposées aux médicaments de l'épilepsie et du trouble bipolaire entre 2007 et 2014, avec exclusion des femmes n'ayant reçu qu'une délivrance dans les 30 jours précédant la grossesse

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2007 - 2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
<b>Acide valproïque : spécialités indiquées dans l'épilepsie (DEPAKINE®, MICROPAKINE® et génériques)</b>	Total grossesses	1374	1244	1058	948	821	682	651	568	7346	-58.7
	Naissances vivantes	1009	932	770	669	589	480	441	379	5269	-62.4
<b>Acide valproïque : spécialités indiquées dans le trouble bipolaire (DEPAKOTE® et DEPAMIDE®)</b>	Total grossesses	629	624	584	581	559	506	493	476	4452	-24.3
	Naissances vivantes	298	305	290	278	258	245	232	232	2138	-22.1
<b>Total acide valproïque</b>	Total grossesses	1999	1868	1639	1526	1379	1186	1141	1042	11780	-47.9
	Naissances vivantes	1303	1237	1057	946	847	723	671	611	7395	-53.1
<b>CARBAMAZEPINE</b>	Total grossesses	591	574	493	534	416	439	384	373	3804	-36.9
	Naissances vivantes	379	400	341	362	301	301	252	246	2582	-35.1
<b>CLONAZEPAM</b>	Total grossesses	1657	1584	1536	1609	1199	291	194	176	8246	-89.4
	Naissances vivantes	1111	1124	1085	1144	816	200	142	136	5758	-87.8
<b>ESLICARBAZEPINE</b>	Total grossesses	0	0	0	0	1	3	19	8	31	
	Naissances vivantes	0	0	0	0	1	3	12	4	20	
<b>ETHOSUXIMIDE</b>	Total grossesses	14	13	10	7	2	8	8	11	73	-21.4
	Naissances vivantes	11	12	6	5	2	6	5	9	56	-18.2
<b>GABAPENTINE</b>	Total grossesses	266	192	183	175	175	218	207	234	1650	-12.0
	Naissances vivantes	167	126	112	105	114	156	152	165	1097	-1.2
<b>LACOSAMIDE</b>	Total grossesses	0	0	5	20	35	46	53	56	215	
	Naissances vivantes	0	0	4	12	20	21	36	39	132	
<b>LAMOTRIGINE</b>	Total grossesses	1268	1450	1567	1721	1785	1835	2012	2014	13652	58.8
	Naissances vivantes	983	1129	1238	1358	1422	1468	1603	1572	10773	59.9
<b>LEVETIRACETAM</b>	Total grossesses	256	371	445	500	582	644	706	777	4281	203.5
	Naissances vivantes	179	248	325	350	420	477	534	587	3120	227.9
<b>MIDAZOLAM</b>	Total grossesses	0	0	0	0	0	1	5	3	9	
	Naissances vivantes	0	0	0	0	0	1	5	2	8	
<b>OXCARBAZEPINE</b>	Total grossesses	147	164	128	142	135	122	115	112	1065	-23.8
	Naissances vivantes	95	101	87	90	96	89	69	80	707	-15.8
<b>PERAMPANEL</b>	Total grossesses	0	0	0	0	0	0	0	3	3	
	Naissances vivantes	0	0	0	0	0	0	0	2	2	

<b>PHENOBARBITAL</b>	Total grossesses	177	184	175	122	112	69	77	73	989	-58.8
	Naissances vivantes	124	127	134	69	86	51	50	55	696	-55.6
<b>PHENYTOINE</b>	Total grossesses	21	30	19	29	18	6	13	4	140	-81.0
	Naissances vivantes	12	22	11	19	15	5	9	2	95	-83.3
<b>PREGABALINE</b>	Total grossesses	333	429	492	550	598	665	678	763	4508	129.1
	Naissances vivantes	212	271	276	343	357	419	442	493	2813	132.5
<b>PRIMIDONE</b>	Total grossesses	6	3	3	5	7	4	3	4	35	-33.3
	Naissances vivantes	4	1	2	3	5	2	1	3	21	-25.0
<b>RETIGABINE</b>	Total grossesses	0	0	0	0	0	0	3	0	3	
	Naissances vivantes	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
<b>RUFINAMIDE</b>	Total grossesses	0	0	0	1	2	2	2	1	8	
	Naissances vivantes	0	0	0	1	1	1	2	1	6	
<b>STIRIPENTOL</b>	Total grossesses	0	1	2	1	0	1	0	0	5	
	Naissances vivantes	0	1	2	1	0	0	0	0	4	
<b>TIAGABINE</b>	Total grossesses	1	1	1	1	0	0	0	0	4	300.0
	Naissances vivantes	1	0	1	1	0	0	0	0	3	200.0
<b>TOPIRAMATE</b>	Total grossesses	290	310	315	349	323	285	336	307	2515	5.9
	Naissances vivantes	179	197	201	226	201	191	197	173	1565	-3.4
<b>VIGABATRIN</b>	Total grossesses	15	10	15	15	13	7	9	5	89	-66.7
	Naissances vivantes	12	9	9	13	11	4	6	5	69	-58.3
<b>ZONISAMIDE</b>	Total grossesses	1	19	27	39	30	33	56	46	251	4500.0
	Naissances vivantes	0	12	18	20	19	19	35	28	151	
<b>LITHIUM</b>	Total grossesses	152	150	139	175	163	166	179	168	1292	10.5
	Naissances vivantes	77	82	80	98	96	104	108	101	746	31.2
<b>ARIPIPIRAZOLE</b>	Total grossesses	243	301	406	506	591	605	582	653	3887	168.7
	Naissances vivantes	113	148	208	237	301	309	329	382	2027	238.1
<b>OLANZAPINE</b>	Total grossesses	520	503	586	619	610	606	657	714	4815	37.3
	Naissances vivantes	316	325	413	441	438	468	510	547	3458	73.1
<b>QUETIAPINE</b>	Total grossesses	0	0	0	0	18	169	288	369	844	
	Naissances vivantes	0	0	0	0	12	94	177	211	494	
<b>RISPERIDONE</b>	Total grossesses	362	420	409	422	405	386	357	380	3141	5.0
	Naissances vivantes	235	295	289	301	285	271	245	280	2201	19.1

### Annexe 13 : Exposition à l'acide valproïque pendant toute la grossesse

Tableau 1: Effectif (et %) de femmes exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés selon la durée d'exposition pendant toute la grossesse et l'année de début de grossesse

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Evol. 2007 / 2014 (%)
<b>Acide valproïque : spécialités indiquées dans l'épilepsie (DEPAKINE®, MICROPAKINE® et génériques)</b>	[0 ; 30 jours[	93 (8.8)	79 (8.0)	73 (8.9)	60 (8.3)	90 (13.7)	69 (12.9)	68 (13.7)	64 (15.1)	-31.2
	[30 ; 60 jours[	218 (20.6)	212 (21.5)	204 (25.0)	193 (26.8)	186 (28.4)	164 (30.7)	156 (31.5)	151 (35.6)	-30.7
	[60 ; 90 jours[	90 (8.5)	94 (9.5)	61 (7.5)	55 (7.6)	61 (9.3)	48 (9.0)	53 (10.7)	31 (7.3)	-65.6
	[90 ; 120 jours[	69 (6.5)	85 (8.6)	53 (6.5)	54 (7.5)	43 (6.6)	41 (7.7)	40 (8.1)	27 (6.4)	-60.9
	[120 ; 150 jours[	78 (7.4)	72 (7.3)	76 (9.3)	65 (9.0)	52 (7.9)	38 (7.1)	33 (6.7)	26 (6.1)	-66.7
	[150 ; 180 jours[	108 (10.2)	88 (8.9)	71 (8.7)	60 (8.3)	66 (10.1)	41 (7.7)	40 (8.1)	28 (6.6)	-74.1
	[180 ; 210 jours[	153 (14.5)	131 (13.3)	105 (12.9)	94 (13.1)	54 (8.2)	41 (7.7)	38 (7.7)	32 (7.5)	-79.1
	[210 ; 240 jours[	152 (14.4)	134 (13.6)	97 (11.9)	85 (11.8)	66 (10.1)	58 (10.8)	43 (8.7)	38 (9.0)	-75.0
>= 240 jours	96 (9.1)	92 (9.3)	77 (9.4)	53 (7.4)	38 (5.8)	35 (6.5)	25 (5.0)	27 (6.4)	-71.9	
<b>Acide valproïque : spécialités indiquées dans le trouble bipolaire (DEPAKOTE® et DEPAMIDE®)</b>	[0 ; 30 jours[	127 (32.0)	157 (35.1)	116 (29.0)	123 (31.3)	122 (33.3)	111 (31.6)	124 (35.6)	99 (30.5)	-22.0
	[30 ; 60 jours[	189 (47.6)	206 (46.1)	201 (50.3)	197 (50.1)	186 (50.8)	196 (55.8)	161 (46.3)	174 (53.5)	-7.9
	[60 ; 90 jours[	38 (9.6)	34 (7.6)	37 (9.3)	37 (9.4)	21 (5.7)	25 (7.1)	29 (8.3)	23 (7.1)	-39.5
	[90 ; 120 jours[	15 (3.8)	16 (3.6)	12 (3.0)	9 (2.3)	15 (4.1)	8 (2.3)	15 (4.3)	8 (2.5)	-46.7
	[120 ; 150 jours[	3 (0.8)	10 (2.2)	10 (2.5)	7 (1.8)	5 (1.4)	2 (0.6)	5 (1.4)	7 (2.2)	133.3
	[150 ; 180 jours[	6 (1.5)	5 (1.1)	5 (1.3)	5 (1.3)	6 (1.6)	3 (0.9)	5 (1.4)	6 (1.8)	0.0
	[180 ; 210 jours[	6 (1.5)	8 (1.8)	6 (1.5)	5 (1.3)	5 (1.4)	4 (1.1)	1 (0.3)	6 (1.8)	0.0
	[210 ; 240 jours[	10 (2.5)	9 (2.0)	8 (2.0)	8 (2.0)	6 (1.6)	2 (0.6)	5 (1.4)	2 (0.6)	-80.0
>= 240 jours	3 (0.8)	2 (0.4)	5 (1.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)		
<b>Total acide valproïque</b>	[0 ; 30 jours[	219 (15.1)	236 (16.5)	189 (15.6)	180 (16.2)	212 (20.7)	179 (20.3)	191 (22.7)	163 (21.8)	-25.6
	[30 ; 60 jours[	402 (27.7)	418 (29.1)	402 (33.1)	389 (35.1)	372 (36.4)	356 (40.3)	316 (37.6)	325 (43.4)	-19.2
	[60 ; 90 jours[	128 (8.8)	128 (8.9)	98 (8.1)	93 (8.4)	82 (8.0)	75 (8.5)	82 (9.8)	54 (7.2)	-57.8
	[90 ; 120 jours[	84 (5.8)	101 (7.0)	64 (5.3)	63 (5.7)	58 (5.7)	49 (5.5)	55 (6.5)	35 (4.7)	-58.3
	[120 ; 150 jours[	82 (5.7)	82 (5.7)	87 (7.2)	72 (6.5)	57 (5.6)	40 (4.5)	37 (4.4)	33 (4.4)	-59.8
	[150 ; 180 jours[	114 (7.9)	93 (6.5)	75 (6.2)	65 (5.9)	72 (7.0)	44 (5.0)	46 (5.5)	34 (4.5)	-70.2
	[180 ; 210 jours[	159 (11.0)	139 (9.7)	112 (9.2)	99 (8.9)	59 (5.8)	45 (5.1)	39 (4.6)	38 (5.1)	-76.1
	[210 ; 240 jours[	162 (11.2)	143 (10.0)	105 (8.6)	93 (8.4)	72 (7.0)	60 (6.8)	48 (5.7)	40 (5.3)	-75.3
>= 240 jours	99 (6.8)	94 (6.6)	82 (6.8)	55 (5.0)	38 (3.7)	35 (4.0)	27 (3.2)	27 (3.6)	-72.7	

*Note* : RG (y c SLM), grossesses se terminant par une naissance vivante, estimation médiane pour la date de début de grossesse et couverture théorique de 30 jours

**Annexe 14 : Spécialité des primoprescripteurs de valproate de sodium pour les femmes en âge de procréer**

Tableau 1 : Spécialité des primoprescripteurs de valproate de sodium (toute indication) pour les femmes en âge de procréer – période 2009 – 2016. Source Sniiram

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	1 <sup>er</sup> trimestre 2016
<b>Hospitalier public*</b>	40,5%	41,2%	42,5%	42,5%	43,6%	44,4%	45,8%	46,9%
<b>Omnipraticien libéral</b>	33,0%	31,8%	30,7%	31,0%	29,4%	28,8%	27,9%	26,1%
<b>Pédiatre libéral</b>	0,6%	0,5%	0,6%	0,6%	0,6%	0,7%	0,7%	0,6%
<b>Neurologue libéral</b>	3,5%	3,4%	3,3%	3,3%	3,6%	3,4%	3,3%	3,2%
<b>Psychiatre libéral</b>	20,1%	20,9%	21,0%	20,8%	21,1%	21,2%	20,7%	21,5%
<b>Autres spécialités libéral</b>	2,3%	2,1%	2,0%	1,7%	1,7%	1,6%	1,6%	1,7%

Note :

Absence de délivrance de valproate de sodium dans les 2 ans précédant la première délivrance

Condition de présence dans DCIR la 3<sup>ème</sup> année glissante précédant la primoprescription

\* Spécialité du prescripteur exerçant en hôpital public non disponible dans le Sniiram

	2015	1 <sup>er</sup> trimestre 2016
<b>Hospitalier public*</b>	33 835	7 561
<b>Omnipraticien libéral</b>	20 629	4 213
<b>Pédiatre libéral</b>	506	94
<b>Neurologue libéral</b>	2 445	521
<b>Psychiatre libéral</b>	15 315	3 464
<b>Autres spécialités libéral</b>	1 216	273
<b>Total</b>	73 946	16 126

Note :

Absence de délivrance de valproate de sodium dans les 2 ans précédant la première délivrance

Condition de présence dans DCIR la 3<sup>ème</sup> année glissante précédant la primoprescription

\* Spécialité du prescripteur exerçant en hôpital public non disponible dans le Sniiram