

Traitement des patientes épileptiques par les spécialités Dépakine® (valproate de sodium), Depakine Chrono® (valproate de sodium + acide valproïque), Micropakine® (valproate de sodium + acide valproïque) et génériques à base de valproate de sodium

GUIDE A DESTINATION DES MEDECINS PRESCRIPTEURS

Ce guide est fourni dans le cadre des mesures de réduction du risque mises en place pour le valproate, dans le but d'informer les professionnels de santé sur les risques associés à son utilisation par des femmes en âge de procréer et pendant la grossesse.

Ce guide vous fournit notamment des informations sur :

- les risques associés à une exposition in utero au valproate
- les conditions de prescription et de délivrance des spécialités Dépakine® (valproate de sodium), Depakine Chrono® (valproate de sodium + acide valproïque), Micropakine® (valproate de sodium + acide valproïque) et génériques
- la prise en charge des patientes épileptiques susceptibles d'être traitées par ces spécialités

Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit, sur la base de données publique des médicaments
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

MESSAGES CLÉS

RAPPEL IMPORTANT

Parmi les spécialités à base de valproate, seules les spécialités DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO, MICROPAKINE et spécialités génériques à base de valproate de sodium sont indiquées dans le traitement de l'épilepsie.

Les spécialités DEPAKOTE et DEPAMIDE sont indiquées dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium chez l'adulte.

1/ Rappel sur le risque d'issues anormales de grossesse

Le valproate est un principe actif aux effets tératogènes connus qui expose à un risque élevé de malformations congénitales. Les nouvelles données disponibles confirment également que l'exposition in utero est associée à un risque accru de troubles neurodéveloppementaux.

Le risque de malformations congénitales est en moyenne de 10,7% (IC à 95 % : 8,16-13,29). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui de la population générale, qui est de 2 à 3 %.

Troubles neurodéveloppementaux :

- Des études menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés in utero au valproate montrent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance.
Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) exposés in utero au valproate est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques.
- Les données disponibles montrent que les enfants exposés in utero au valproate ont un risque accru de présenter des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations témoins.
- Des données limitées à ce jour suggèrent que les enfants exposés in utero au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

2/ Conditions de prescription et de délivrance:

Chez les enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes : la prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en neurologie ou pédiatrie expérimentés dans la prise en charge de l'épilepsie.

Le renouvellement est non restreint et peut donc être effectué par un médecin généraliste.

Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement : la prescription initiale nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins de la patiente ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli.

3/ Modalités de prise en charge thérapeutique :

A l'attention des médecins spécialistes prescripteurs (neurologues ou pédiatres expérimentés dans la prise en charge de l'épilepsie) :

Le valproate ne doit pas être prescrit aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance à toutes les autres alternatives médicamenteuses

En cas de prescription, respectez les points suivants :

- les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement
- une information complète doit être délivrée à la patiente et/ou son représentant légal, en s'assurant qu'ils ont bien compris les risques associés au traitement par valproate pendant la grossesse.

Deux documents sont à votre disposition pour vous y aider :

- Une brochure d'information à remettre à la patiente : elle résume les informations de sécurité sur le risque pour l'enfant à naître et souligne les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique
- Un formulaire d'accord de soins :
 - Il doit être complété et signé par vous et par la patiente et/ou son représentant légal* lors de chaque prescription initiale annuelle .
 - Un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente.
 - Un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne toute délivrance du médicament.
 - Un exemplaire signé doit être transmis au médecin traitant.

Le rapport bénéfice/risque du traitement par le valproate devra être réévalué régulièrement et au moins une fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, si une femme envisage une grossesse, et urgentement en cas de grossesse.

A l'attention des médecins généralistes :

Yous n'avez pas le droit d'initier un traitement par valproate. Seuls le neurologue ou le pédiatre en ont la possibilité.

Vérifiez que votre patiente, si elle est en âge de procréer, utilise une contraception efficace.

Si votre patiente envisage une grossesse, elle devra consulter rapidement son spécialiste qui devra réévaluer impérativement la nécessité du traitement par valproate : toutes les mesures devront être mises en œuvre pour recourir à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.

*Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, représentant légal.

CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR AU SUJET DES RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DE VALPROATE CHEZ LA FEMME

Le VALPROATE est un principe actif aux effets tératogènes connus, qui expose à un risque élevé de malformations congénitales. Les nouvelles données disponibles confirment également que l'exposition in utero au valproate est associée à un risque accru de troubles neurodéveloppementaux. Ces risques sont décrits ci-dessous.

1 MALFORMATIONS CONGÉNITALES

Les données d'une méta-analyse (incluant des registres et des études de cohortes) montrent que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse est de 10,7% (IC à 95 % : 8,16-13,29). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui de la population générale, qui est de 2 % à 3 %¹. Les données disponibles montrent que ce risque est dose-dépendant et qu'il est plus élevé pour des doses fortes. Cependant aucune dose excluant ce risque n'a pu être déterminée.

Les malformations le plus souvent rencontrées incluent des anomalies de fermeture du tube neural, des dysmorphies faciales, des fentes labiales et palatines, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales et urogénitales (notamment hypospadias), des malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps.

2 TROUBLES NEURODEVELOPPEMENTAUX

Les enfants exposés in utero au valproate ont un risque accru de présenter des troubles du développement. Le risque semble dose-dépendant, mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose excluant ce risque. La période à risque pourrait concerner toute la grossesse.

Des études²⁻⁶ menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés in utero au valproate montrent que jusqu'à 30 % à 40 % d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance, tels que des retards dans l'acquisition de la parole et de la marche, des capacités intellectuelles diminuées, des capacités verbales (parole et compréhension) diminuées ainsi que des troubles de la mémoire.

Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) exposés in utero au valproate est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques⁷. Bien que le rôle de facteurs confondants ne puisse être exclu, il est prouvé que cette diminution de QI observée chez les enfants exposés in utero est indépendante du QI maternel.

Les données sur l'évolution de ces troubles à long terme sont limitées.

Les données disponibles montrent que les enfants exposés in utero au valproate ont un risque accru de présenter des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations témoins⁸.

Des données limitées à ce jour suggèrent que les enfants exposés in utero au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)⁹.

QUELLE PRISE EN CHARGE POUR VOS PATIENTES ?

Chez les enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes : la prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en neurologie, pédiatrie. Le renouvellement est non restreint et peut donc être effectué par un médecin généraliste.

A

PREMIERE PRESCRIPTION À UN ENFANT OU A UN ADOLESCENT DE SEXE FÉMININ

1. Après un examen médical, vous envisagez de prescrire du valproate à une fille (prépubère) :

Confirmez que le traitement par valproate est la seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente : c'est à dire que tous les autres traitements ont échoué.

Pour les patientes en échec avec les traitements alternatifs :

■ Délivrez une information complète à votre patiente et aux membres de sa famille/ses représentants* en discutant des points suivants :

- Risques gravidiques associés à la pathologie sous-jacente.
- Risques associés au valproate au cours de la grossesse.
- Nécessité d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse non désirée, à partir de la puberté et avant les premières relations sexuelles.
- Nécessité d'une réévaluation régulière du traitement et au moins une fois par an, et impérativement lorsqu'une jeune fille atteint la puberté.

Pour vous y aider, une brochure d'information et une carte patiente à remettre à la patiente résument les informations de sécurité sur le risque, en cas de grossesse, pour l'enfant à naître et soulignent les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique :

■ Assurez-vous que votre patiente et/ou ses représentants* :

- A/ont bien compris les risques en cas de grossesse.
- A/ont reçu la brochure d'information patiente.
- A/ont reçu la carte patiente
- A/ont reçu, complété et signé le formulaire d'accord de soins (également complété et signé par vos soins) :
 - Un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente.
 - Un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne la délivrance du médicament.
 - Un exemplaire signé doit être transmis au médecin traitant.

■ Prévoyez de réévaluer régulièrement et au moins une fois par an la nécessité du traitement, et notamment lorsque la patiente atteint la puberté.

2. Au moment de la puberté :

Evaluez la nécessité de donner des conseils sur les méthodes de contraception efficaces et adressez votre patiente à un spécialiste si nécessaire.

Demandez à votre patiente de vous consulter en urgence en cas de grossesse ou si elle pense être enceinte.

*Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, représentant légal.



PRESCRIPTION CHEZ UNE FEMME EN ÂGE DE PROCREER QUI N'ENVISAGE PAS DE GROSSESSE

Après un examen médical, vous envisagez de prescrire du valproate à votre patiente :

Confirmez que le traitement par valproate est la seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente : c'est à dire que tous les autres traitements ont échoué.

Pour les patientes en échec avec les traitements alternatifs :

■ **Délivrez une information complète à votre patiente et les membres de sa famille/ses représentants* en discutant des points suivants :**

- Risques gravidiques associés à la pathologie sous-jacente.
- Risques associés au valproate au cours de la grossesse.
- Nécessité d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse non désirée.
- Nécessité d'une réévaluation du traitement au moins une fois par an

Pour vous y aider, une brochure d'information et une carte patiente à remettre à la patiente résument les informations de sécurité sur le risque pour l'enfant à naître et soulignent les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique :

■ **Assurez-vous que votre patiente et/ou ses représentants* :**

- A/ont bien compris les risques pour l'enfant à naître en cas d'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- A/ont bien compris la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement.
- A/ont reçu la brochure d'information patiente.
- A/ont reçu la carte patiente
- A/ont reçu, complété et signé le formulaire d'accord de soins (également complété et signé par vos soins) :
 - un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente.
 - un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne la délivrance du médicament.
 - un exemplaire signé doit être transmis au médecin traitant.

Demandez à votre patiente de vous consulter en amont si elle change d'avis et souhaite envisager une grossesse.

Demandez à votre patiente de vous consulter en urgence en cas de grossesse ou si elle pense être enceinte.



REEVALUATION DU TRAITEMENT CHEZ UNE FEMME EN AGE DE PROCREER QUI ENVISAGE UNE GROSSESSE

Rappelez à vos patientes les risques tératogènes et de troubles du développement susceptibles d'être gravement handicapants chez l'enfant à naître associés à la prise de valproate pendant la grossesse, mais également les risques associés à une épilepsie non traitée.

Pour vous y aider, une brochure d'information et une carte patiente à remettre à la patiente résument les informations de sécurité sur le risque pour l'enfant à naître et soulignent les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique :

- **Réévaluez impérativement la nécessité du traitement par valproate** : toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour recourir à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.
De plus, les données disponibles suggèrent qu'une polythérapie antiépileptique, incluant le valproate, est associée à un risque de malformations congénitales plus élevé qu'une monothérapie par valproate.
- **Adressez votre patiente à des spécialistes pour une consultation préconceptionnelle.**
- **Si après évaluation attentive, le traitement par valproate devait absolument être maintenu (seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente : c'est à dire que tous les autres traitements ont échoué), il conviendrait :**
 - d'utiliser la dose minimale efficace et de répartir les prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques.
 - d'envisager une supplémentation en acide folique qui pourrait diminuer le risque général d'anomalies de fermeture du tube neural. Attention, la prévention par l'acide folique des malformations liées au valproate n'est pas étayée à ce jour.
 - d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.
 - de suivre spécifiquement l'enfant après sa naissance
- **Assurez-vous que votre patiente et/ou ses représentants*** :
 - A/ont bien compris les risques pour l'enfant à naître en cas d'utilisation du valproate pendant la grossesse.
 - A/ont reçu la brochure d'information patiente.
 - A/ont reçu la carte patiente.
 - A/ont reçu, complété et signé le formulaire d'accord de soins (également complété et signé par vos soins) :
 - Un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente.
 - un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne la délivrance du médicament.
 - Un exemplaire signé doit être transmis au médecin traitant.
- Demandez à votre patiente de vous consulter en urgence en cas de grossesse, ou si elle pense être enceinte, afin d'instaurer une surveillance adéquate : une surveillance prénatale en vue de détecter de possibles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations et un suivi spécifique de l'enfant après sa naissance.

- Programmez une consultation en urgence avec votre patiente afin d'envisager les solutions relatives à la poursuite ou non de sa grossesse.
- Dites-lui de ne pas interrompre le traitement jusqu'à sa consultation, sauf si vous êtes en mesure de lui donner un autre conseil en fonction de votre évaluation de la situation.

Dans le cas où la patiente souhaite poursuivre cette grossesse :

- Réévaluez la nécessité ou non du traitement par valproate. Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour recourir à d'autres thérapeutiques compte tenu de cette grossesse. De plus, les données disponibles suggèrent qu'une polythérapie antiépileptique, incluant le valproate, est associée à un risque de malformations congénitales plus élevé qu'une monothérapie par valproate

- Si après évaluation attentive, le traitement par valproate devait absolument être maintenu (seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente : c'est à dire que tous les autres traitements ont échoué), il conviendrait :

- d'utiliser la dose minimale efficace et de répartir les prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques.
- d'envisager une supplémentation en acide folique qui pourrait diminuer le risque général d'anomalies de fermeture du tube neural. Attention, la prévention par l'acide folique des malformations liées au valproate n'est pas étayée à ce jour.
- d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.
- de suivre spécifiquement l'enfant après sa naissance

- Assurez-vous que votre patiente et/ou ses représentants* :

- A/ont bien compris les risques pour l'enfant à naître en cas d'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- A/ont reçu la brochure d'information patiente.
- A/ont reçu la carte patiente
- A/ont reçu, complété et signé le formulaire d'accord de soins (également complété et signé par vos soins) :
 - un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente.
 - un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne la délivrance du médicament.
 - un exemplaire signé doit être transmis au médecin traitant.

Assurez-vous qu'une surveillance adéquate sera mise en place :

- surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter de possibles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.
- suivi spécifique de l'enfant après sa naissance.

RÉSUMÉ

PREMIÈRE PRESCRIPTION À UN ENFANT OU A UN ADOLESCENT DE SEXE FÉMININ

1. Ne prescrivez valproate qu'en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.
2. Informez votre patiente de la nécessité d'utiliser une contraception efficace dès que cela sera nécessaire.
3. Expliquez les risques potentiels de la pathologie elle-même en cas de grossesse pour l'enfant à naître, ainsi que les risques associés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse.
4. Assurez-vous que votre patiente et/ou son représentant a/ont reçu la brochure d'information et la carte patiente et a/ont signé le formulaire d'accord de soins (conserver ce document dans le dossier médical de la patiente, remettre une copie à la patiente et transmettre une copie au médecin traitant).
5. Prévoyez de réévaluer régulièrement et au moins une fois par an la nécessité du traitement, et notamment lorsque la patiente atteint la puberté.

PREScription CHEZ UNE FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER QUI N'ENVISAGE PAS DE GROSSESSE

1. Ne prescrivez valproate qu'en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.
2. Informez votre patiente de la nécessité d'utiliser une contraception efficace.
3. Expliquez les risques pour l'enfant à naître associés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse et d'une maladie non traitée.
4. Assurez-vous que votre patiente a reçu la brochure d'information et la carte patiente et a signé le formulaire d'accord de soins (conserver ce document dans le dossier médical de la patiente, remettre une copie à la patiente et transmettre une copie au médecin traitant).
5. Demandez à votre patiente de vous consulter en amont si elle change d'avis et souhaite envisager une grossesse
6. Demandez à votre patiente de vous consulter **en urgence** en cas de grossesse ou si elle pense être enceinte.

REEVALUATION DU TRAITEMENT CHEZ UNE FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER QUI ENVISAGE UNE GROSSESSE

1. Expliquez les risques potentiels de la pathologie elle-même pour l'enfant à naître, indépendamment des risques propres au valproate.
2. Expliquez les risques pour l'enfant à naître associés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse
3. Réévaluez le rapport bénéfice/risque du traitement de la patiente et mettez tout en œuvre pour recourir à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.
4. Si vous maintenez le traitement (seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente), utilisez la dose minimale efficace à répartir en plusieurs prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques.
5. Assurez-vous que votre patiente a reçu la brochure d'information et la carte patiente et a signé le formulaire d'accord de soins (conserver ce document dans le dossier médical de la patiente, remettre une copie à la patiente et transmettre une copie au médecin traitant).
6. Demandez à votre patiente de vous consulter **en urgence** en cas de grossesse ou si elle pense être enceinte ; si cette grossesse est poursuivie, assurez-vous qu'une surveillance adéquate sera mise en place (surveillance prénatale et suivi spécifique de l'enfant après sa naissance)

GROSSESSES NON PRÉVUES

1. Programmez une consultation en urgence afin d'envisager les solutions relatives à la poursuite ou non de sa grossesse.
2. Dites à votre patiente de continuer son traitement jusqu'à sa consultation.
Si la patiente souhaite poursuivre sa grossesse :
3. Assurez-vous qu'elle a bien compris les risques associés au valproate pendant la grossesse.
4. Réévaluez le rapport bénéfice/risque de son traitement et mettez tout en œuvre pour recourir à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.
5. Si vous maintenez le traitement (seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente), utilisez la dose minimale efficace à répartir en plusieurs prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques.
6. Assurez-vous que votre patiente a reçu la brochure d'information et la carte patiente et a signé le formulaire d'accord de soins (conserver ce document dans le dossier médical de la patiente, remettre une copie à la patiente et transmettre une copie au médecin traitant).
7. Assurez-vous qu'une surveillance adéquate sera mise en place (surveillance prénatale et suivi spécifique de l'enfant après sa naissance)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relative à la sécurité de l'emploi. Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr).

Références

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.
2. 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 October;51(10):2058-65.
3. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch. Dis. Child* 2011;96:643-647.
4. Meador K et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360(16):1597-1605.
5. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008(13):229-236.
6. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. *Neurology*. 2012;78(16):1207-1214.
7. Meador K et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 March;12(3):244-252.
8. Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703
9. Cohen M.J et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive and emotional/behavioural functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246.