

# Valproate, homme & conception: où en sommes nous?

Editorial

**Restricting valproate prescribing in  
men: wisdom or folly?**

Samuel F Berkovic,<sup>1</sup> Emilio Perucca<sup>2</sup>

# Un peu d'histoire .....2020...2025

A post-authorization safety study (PASS) to evaluate the paternal exposure to valproate and the risk of neurodevelopmental disorders including autism spectrum disorders as well as congenital abnormalities in offspring - a population-based retrospective study

First published: 30/04/2020  
Last updated: 14/03/2024

## Etude commandée par EMA

Cohorte sur les registres Danois, Norvégiens et Suédois: 2213 enfants nés de pères sous VPA (Valproate) vs 3740 enfants nés de pères sous LTG (Lamotrigine) ou LEV (Lévétiracetam)

Risque neurodéveloppemental de 5% des enfants nés de pères sous VPA au moment de la conception vs 3% sous LTG ou LEV

Pas de différence en terme de tératogénicité

### Possibles biais:

- Indication non connue
- Durée de suivi différente dans les groupes d'exposition (plus longue sous VPA)
- Type trouble neurodéveloppemental non détaillé



JAMA Network Open.

## Original Investigation | Neurology Paternal Valproate Use and Neurodevelopmental Disorder and Congenital Malformation Risk in Offspring

Sandrine Colas, MPH, PhD; Juliette Longin, PhD; Ana Cristina Santos, MPH, PhD; Sigal Kaplan, PhD; Romina di Giuseppe, MSE, PhD; David Bigat, PhD;

JAMA Network Open. 2025;8(11):e2542581. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.42581

Période: 1997-2019

Cohorte sur les registres Danois, Norvégiens et Suédois: 2121 enfants nés de pères sous VPA vs 3600 enfants nés de pères sous LTG ou LEV

## Confirmation des résultats

## Biais toujours présents

Characteristic	Offspring by paternal exposure group, No. (%) <sup>a</sup>					
	Denmark (N = 2031)		Norway (N = 1471)		Sweden (N = 2451)	
	Valproate (n = 832)	Lamotrigine or levetiracetam (n = 1199)	Valproate (n = 413)	Lamotrigine or levetiracetam (n = 1058)	Valproate (n = 968)	Lamotrigine or levetiracetam (n = 1483)
ASM indication <sup>b</sup>						
Epilepsy	582 (70.0)	707 (59.0)	239 (57.9)	439 (41.5)	684 (70.7)	683 (46.1)
Bipolar affective disorder and mania	23 (2.8)	90 (7.5)	56 (13.6)	290 (27.4)	124 (12.8)	429 (28.9)
Other or unknown	227 (27.3)	402 (33.5)	118 (28.6)	329 (31.1)	160 (16.5)	371 (25.0)
K means cluster of exposure						
Follow-up, y						
Mean (SD)	9.24 (3.50)	6.60 (3.75)	4.98 (2.72)	4.83 (2.81)	6.70 (3.54)	5.05 (3.39)
Median (IQR)	11.48 (6.56-12.00)	6.36 (3.42-10.05)	4.96 (2.76-7.22)	4.74 (2.50-7.17)	6.59 (3.74-9.79)	4.53 (2.16-7.71)

Suivi médian: 4,5-11,4 ans selon groupes/pays

# Un peu d'histoire .....2024

Vous recevez ce message car votre adresse e-mail est présente dans le référentiel ONEKEY.  
Si vous avez des difficultés à afficher ce message, rendez-vous sur [cette page](#)



INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS

Février 2024

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

## Lettre aux professionnels de santé

**Valproate et dérivés : nouvelles mesures concernant le risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité par le valproate dans les trois mois qui précèdent la conception**

Information destinée aux neurologues, neuropédiatres, pédiatres, médecins généralistes, psychiatres, gynécologues, gynéco-obstétriciens, sages-femmes et pharmaciens (ville et hôpital)

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), nous souhaitons vous informer des éléments suivants :

### Résumé

- Une étude observationnelle rétrospective menée dans trois pays nordiques suggère une augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux (TND) chez les enfants (de 0 à 11 ans) nés de pères traités par valproate en monothérapie dans les trois mois précédant la conception par rapport aux enfants nés de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam en monothérapie. Cette étude présente des limites qui ne permettent pas de tirer de conclusions définitives à ce stade.

### Nouvelles mesures pour l'utilisation du valproate chez les patients de sexe masculin

- Chez les patients de sexe masculin, il est recommandé que l'instauration et la surveillance du traitement par valproate soient réalisées par un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'épilepsie ou du trouble bipolaire.
- Les prescripteurs doivent informer les patients de sexe masculin de ce risque potentiel et discuter avec eux de la nécessité d'envisager une contraception efficace, y compris pour leur partenaire de sexe féminin, pendant toute la durée du traitement par valproate et au moins trois mois après l'arrêt du traitement.

- **Les prescripteurs doivent informer les patients de sexe masculin de ce risque potentiel et discuter avec eux de la nécessité d'envisager une contraception efficace, y compris pour leur partenaire de sexe féminin, pendant toute la durée du traitement par valproate et au moins trois mois après l'arrêt du traitement.**

## ATTESTATION D'INFORMATION PARTAGÉE

Attestation destinée aux **ADOLESCENTS et HOMMES** susceptibles d'avoir des enfants et traités par les spécialités à base de valproate :

Dépakine®, Dépakine Chrono®, Micropakine®,  
Dépakote® ou Dépakimide® et leurs génériques

- Cette attestation est remise par un médecin, aux adolescents et hommes susceptibles d'avoir des enfants (ou à leur représentant légal\*) et traités par valproate.
- Les médicaments à base de valproate disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France uniquement dans le traitement de l'épilepsie et du trouble bipolaire.  
*NB : les spécialités Depakote, Depamide et leurs génériques sont indiqués uniquement chez l'adulte.*
- Cette attestation vise à s'assurer que tous les risques et les informations relatifs à l'utilisation du valproate lors de la conception ont bien été expliqués au patient (et/ou son représentant légal\*) et ont bien été compris.
- **Chez les adolescents et les hommes susceptibles de procréer**, un traitement par valproate doit être initié uniquement par un médecin spécialiste neurologue, psychiatre ou pédiatre. Le traitement peut ensuite être renouvelé par tout médecin.
- La présente attestation doit être complétée (parties A et B) et signée par le médecin et le patient (et/ou son représentant légal\*) :
  - à l'initiation du traitement par un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre)
  - puis chaque année, par tout médecin
  - et quand le patient envisage de concevoir un enfant.
- Un exemplaire complété et signé :
  - sera conservé et archivé par le médecin (il est conseillé de sauvegarder une version électronique dans le dossier du patient) ;
  - sera conservé par le patient (ou son représentant légal\*),
  - une copie sera transmise au médecin traitant

Cette attestation devra impérativement être présentée à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.

▼ Ces médicaments font l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Les documents d'informations (Résumé des Caractéristiques du produit et notice) sont consultables sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

### FEUILLET 1

#### Attestation d'information partagée

Attestation destinée aux patients présentant une stérilité définitive ou ne présentant actuellement aucun risque de survenue de grossesse et traités par les spécialités à base de valproate :  
Dépakine®, Dépakine Chrono®, Micropakine®, Dépakote® ou Dépakimide® et leurs génériques

*A présenter à la pharmacie à chaque délivrance du médicament*

Cette attestation signée devra impérativement être présentée à la pharmacie avec l'ordonnance pour la délivrance du médicament

Nom du médecin prescripteur : \_\_\_\_\_  
Nom et prénom de la patiente : \_\_\_\_\_  
Nom et prénom de son représentant\* (si applicable) : \_\_\_\_\_

#### PARTIE À COMPLÉTER ET SIGNER PAR LA PATIENTE

- Je / Mon représentant\* confirme qu'à ce jour je ne présente aucun risque de survenue de grossesse.  
Par conséquent, les sections A et B de cette attestation ne s'appliquent pas à ma situation et ne seront pas renseignées. Cependant j'ai/mon représentant a compris que :
- Cette attestation devra être présentée à la pharmacie accompagnée de l'ordonnance pour chaque délivrance de mon traitement.
- Pour les patientes ne présentant actuellement aucun risque de grossesse :
- Je dois consulter au moins une fois par an mon médecin spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre), et sans attendre si ma situation au regard du risque de survenue de grossesse change.

Date : \_\_\_\_\_  
Signature de la patiente ou de son représentant\* :

#### PARTIE À COMPLÉTER ET SIGNER PAR LE PRESCRIPTEUR

Si la patiente présente une stérilité définitive	Si la patiente ne présente actuellement aucun risque de survenue de grossesse
<p>Cette attestation est à compléter une seule fois et reste alors valable pendant toute la durée du traitement.</p> <p><input type="checkbox"/> Selon le dossier médical de la patiente, celle-ci présente une stérilité définitive. Par conséquent, je confirme que les sections A et B de cette attestation ne s'appliquent pas et ne seront pas renseignées. De plus, les conditions de prescription et de délivrance spécifiques aux filles, aux adolescentes et aux femmes susceptibles d'avoir des enfants ne s'appliquent pas.</p> <p>Néanmoins, j'ai bien informé la patiente du fait qu'elle doit présenter cette attestation pour toute délivrance de son traitement.</p> <p>Date : _____ Signature et tampon :</p>	<p>Cette attestation est à compléter :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- par le médecin spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre) ;</li><li>- au moins tous les ans</li><li>- si la situation de la patiente au regard du risque de survenue de grossesse évolue.</li></ul> <p><input type="checkbox"/> Selon les informations partagées par la patiente (ou son représentant*), celle-ci ne présente actuellement aucun risque de survenue de grossesse. Par conséquent, je confirme que les sections A et B de cette attestation ne s'appliquent pas et ne seront pas renseignées.</p> <p>Néanmoins, j'ai bien informé la patiente du fait : - que cette attestation doit être renseignée et signée chaque année, et plus tôt si sa situation évolue au regard du risque de survenue de grossesse. - qu'elle doit présenter cette attestation pour toute délivrance de son médicament.</p> <p>Date : _____ Signature et tampon :</p>

# Un peu d'histoire ..... 2024



Original Investigation | Neurology  
Valproate Use During Spermatogenesis and Risk to Offspring

Jakob Christensen, DrMedSci; Betina B. Trabjerg, MSc; Julie Werenberg Dreier, PhD

JAMA Network Open. 2024;7(6):e2414709. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.14709

Période: 1997-2017

Table 1. Characteristics of Children With or Without Exposure to Paternal Use of Valproate During Spermatogenesis (continued)

Characteristic	Children, No. (%)	
	No paternal valproate use (n = 1 234 017)	Paternal valproate use (n = 1336)
Maternal epilepsy diagnosis <sup>f</sup>		
No	1 219 801 (98.9)	1301 (97.4)
Yes	14 216 (1.2)	35 (2.6)
Paternal epilepsy diagnosis <sup>f</sup>		
No	1 222 709 (99.1)	284 (21.3)
Yes	11 308 (0.9)	1052 (78.7)

## Sous-cohorte Danoise idem EN PARTIE étude PASS

- Pas de sur-risque malformatif
- Pas de sur-risque neurodéveloppemental ou autistique
- y compris en restreignant analyse à population avec épilepsie (analyse de restriction) or vs LTG/LEV (analyse avec comparateur)
- Pas d'effet dose

Table 2. Risk of Congenital Malformations During the First Year of Life Among Children Born of Fathers Who Used Valproate During Spermatogenesis

Comparison	Valproate-exposed children	Reference children	Malformations		Risk estimate (95% CI)	
			Valproate-exposed children	Reference children	Unadjusted	Adjusted <sup>a</sup>
Main analysis <sup>b</sup>	1336	1 234 017	48	43 855	RR, 1.01 (0.77-1.33)	RR, 0.89 (0.67-1.18)
Valproate dose response <sup>c</sup>						
High dose of valproate	715	1 234 017	26	43 855	RR, 1.02 (0.70-1.49)	RR, 0.91 (0.62-1.33)
Low dose of valproate	621		22		RR, 1.00 (0.66-1.50)	RR, 0.87 (0.57-1.32)

Table 3. Risk of Neurodevelopmental Disorders Among Children Born of Fathers Who Used Valproate During Spermatogenesis

Comparison	Valproate-exposed children <sup>a</sup>	Reference children <sup>a</sup>	Neurodevelopmental disorders		Follow-up time, median (IQR), y		HR (95% CI)	
			Valproate-exposed children	Reference children	Valproate-exposed children	Reference children	Unadjusted	Adjusted <sup>b</sup>
Main analysis <sup>c</sup>	1336	1 234 017	85	51 437	10.1 (5.1-14.8)	10.3 (5.2-15.6)	1.59 (1.28-1.96)	1.10 (0.88-1.37)
Valproate dose response <sup>d</sup>								
High dose of valproate	715	1 234 017	44	51 437	10.5 (5.6-15.2)	10.3 (5.2-15.6)	1.48 (1.10-1.98)	1.10 (0.81-1.49)
Low dose of valproate	621		41		9.7 (4.6-14.5)		1.70 (1.25-2.31)	1.10 (0.80-1.50)
Sibling analyses <sup>e</sup>	303	381	16	23	10.0 (4.9-14.4)	10.4 (6.4-15.3)	1.01 (0.42-2.42)	1.30 (0.51-3.31)
Restriction analysis 1 <sup>f</sup>	1052	11 308	70	622	10.4 (5.8-14.7)	8.3 (4.1-13.3)	1.00 (0.78-1.28)	1.09 (0.85-1.39)
Restriction analysis 2 <sup>g</sup>	828	7860	62	466	10.9 (6.6-15.2)	9.0 (4.5-13.9)	1.06 (0.81-1.38)	1.13 (0.86-1.47)
Active comparator analysis <sup>h,i</sup>	1336	1663	85	66	10.1 (5.1-14.8)	6.0 (2.9-10.0)	0.95 (0.68-1.31)	0.97 (0.68-1.38)
Active comparator analysis, matched <sup>j</sup>	1043	1043	56	49	8.2 (4.2-12.2)	8.4 (4.2-12.2)	1.15 (0.79-1.69)	1.03 (0.68-1.57)
Analysis with negative exposure control <sup>k</sup>	1336	890	85	46	10.1 (5.1-14.8)	8.8 (4.3-14.4)	0.87 (0.61-1.25)	0.96 (0.64-1.44)

Table 4. Risk of Autism Spectrum Disorders Among Children Born of Fathers Who Used Valproate During Spermatogenesis

Comparison	Valproate-exposed children <sup>a</sup>	Reference children <sup>a</sup>	Autism spectrum disorder		Follow-up time, median (IQR), y		HR (95% CI)	
			Valproate-exposed children	Reference children	Valproate-exposed children	Reference children	Unadjusted	Adjusted <sup>b</sup>
Main analysis <sup>c</sup>	1336	1 234 017	34	24 479	10.5 (5.5-15.2)	10.5 (5.3-15.7)	1.31 (0.93-1.83)	0.92 (0.65-1.30)
Valproate dose response <sup>d</sup>								
High dose of valproate	715	1 234 017	13	24 479	10.6 (5.9-15.6)	10.5 (5.3-15.7)	0.90 (0.52-1.55)	0.66 (0.38-1.15)
Low dose of valproate	621		21		10.1 (4.9-14.6)		1.81 (1.18-2.77)	1.20 (0.78-1.86)
Sibling analyses <sup>e</sup>	303	381	7	17	10.5 (5.1-14.5)	10.4 (6.5-15.4)	0.39 (0.10-1.47)	0.54 (0.14-2.12)
Restriction analysis 1 <sup>f</sup>	1052	11 308	27	298	10.7 (6.0-15.1)	8.5 (4.1-13.5)	0.80 (0.54-1.19)	0.85 (0.57-1.26)
Restriction analysis 2 <sup>g</sup>	828	7860	27 <sup>h</sup>	219	11.4 (6.9-15.6)	9.3 (4.5-14.2)	0.83 (0.54-1.28)	0.87 (0.56-1.33)

# Un peu d'histoire ..... 2025

JAMA Network | **Open**

Original Investigation | Neurology  
**Paternal Valproate Use and Neurodevelopmental Disorder and Congenital Malformation Risk in Offspring**

Sandrine Colas, MPH, PhD; Juliette Longin, PhD; Ana Cristina Santos, MPH, PhD; Sigal Kaplan, PhD; Romina di Giuseppe, MSE, PhD; David Bigat, PhD; Alessandra Venerus, MSc; Marte-Helene Bjerk, MD, PhD; Marie-Laure Kürzinger, MSc; Maria Roberta Cilio, MD, PhD; Florent Richy, MPH, PhD

JAMA Network Open. 2025;8(11):e2542581. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.42581

Data additionnelles à l' étude parue en 2024 en réaction publication PASS



JAMA Network | **Open**

Original Investigation | Neurology  
**Valproate Use During Spermatogenesis and Risk to Offspring**

Jakob Christensen, DrMedSci; Betina B. Trabjerg, MSc; Julie Werenberg Dreier, PhD

JAMA Network Open. 2025;8(5):e2512139. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.12139

Table 2. Analyses Undertaken to Examine Definitions Used in the IQVIA Study<sup>2</sup>

Comparison	Exposed, No.	Follow-up time median (IQR), y	NDD cases, No.	IR/1000 person-years	Risk of NDD, HR (95% CI)	
					Unadjusted	Adjusted
<b>Main analysis<sup>a</sup></b>						
Lamotrigine or levetiracetam	1401	5.5 (2.7-9.3)	50	5.6	1.00 [Reference]	1.00 [Reference]
Valproate	961	10.6 (5.4-15.0)	67	6.7	0.99 (0.68-1.44)	1.02 (0.67-1.54)
<b>Secondary analyses</b>						
Excluding children of parents with malformations or NDDs <sup>b</sup>						
Lamotrigine or levetiracetam	1274	5.7 (2.8-9.5)	NA <sup>c</sup>	5.7	1.00 [Reference]	1.00 [Reference]
Valproate	902	11.1 (6.0-15.3)	NA <sup>c</sup>	6.6	0.97 (0.66-1.42)	0.99 (0.64-1.52)
Excluding children of mothers with epilepsy <sup>d</sup>						
Lamotrigine or levetiracetam	1373	5.5 (2.7-9.4)	50	5.7	1.00 [Reference]	1.00 [Reference]
Valproate	931	10.7 (5.5-15.2)	NA <sup>c</sup>	6.6	0.95 (0.65-1.39)	0.97 (0.64-1.49)
Excluding children with epilepsy <sup>e</sup>						
Lamotrigine or levetiracetam	1380	5.43 (2.6-9.2)	NA <sup>c</sup>	5.5	1.00 [Reference]	1.00 [Reference]
Valproate	924	10.5 (5.3-15.0)	59	6.2	0.93 (0.63-1.37)	0.98 (0.63-1.51)
Leaving out adjustment for maternal and paternal epilepsy						
Lamotrigine or levetiracetam	1401	5.5 (2.7-9.3)	50	5.6	NA	1.00 [Reference]
Valproate	961	10.6 (5.4-15.0)	67	6.7	NA	0.99 (0.65-1.49)
Leaving out adjustment for maternal and paternal education						
Lamotrigine or levetiracetam	1401	5.5 (2.7-9.3)	50	5.6	NA	1.00 [Reference]
Valproate	961	10.6 (5.4-15.0)	67	6.7	NA	1.11 (0.73-1.67)
Ending follow-up at 12 y						
Lamotrigine or levetiracetam	1401	5.5 (2.7-9.3)	NA <sup>c</sup>	5.8	1.00 [Reference]	1.00 [Reference]
Valproate	961	10.6 (5.4-11.0)	45	5.7	0.84 (0.56-1.27)	0.85 (0.53-1.36)

Confirmation résultats 2024: pas de sur-risque neurodéveloppemental



Nouvelle analyse des définitions d'exposition (passage de 90 j avant conception à 120 j avant dernières règles) & même populations d'étude que PASS (facteurs d'exclusion)

# Un peu d'histoire ..... 2025



Exposition paternelle au valproate au cours de la spermatogenèse et risque de troubles neuro-développementaux chez l'enfant

Etude nationale à partir du registre EPI-MERES

6 novembre 2025

Période 2010-2015  
4773 enfants nés de pères sous VPA vs 3115 sous LTG ou LEV

Durée médiane de suivi:  
11,9 et 11,2 ans

Tableau S 3. Comparaison du risque de TND entre les enfants exposés et les enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam pendant la spermatogenèse : Analyses de sensibilité

Evénement / Analyse	Nombre d'événements / Nombre d'enfants		TI / 1000 enfants-années [IC95%]		Hazard ratio [IC95%]	
	Groupe comparateur	Enfants exposés	Groupe comparateur	Enfants exposés	Brut	Pondéré
<b>Tous TND</b>						
Analyse principale	310 / 3115	583 / 4773	9,2 [ 8,1 - 10,2 ]	11,0 [ 10,1 - 11,9 ]	1,22 [ 1,06 - 1,40 ]	1,24 [ 1,07 - 1,44 ]
<b>TDAH</b>						
Analyse principale	77 / 3115	149 / 4773	2,2 [ 1,7 - 2,7 ]	2,7 [ 2,2 - 3,1 ]	1,19 [ 0,91 - 1,57 ]	1,24 [ 0,92 - 1,65 ]
<b>TDI</b>						
Analyse principale	11 / 3115	42 / 4773	0,3 [ 0,1 - 0,5 ]	0,7 [ 0,5 - 1,0 ]	2,46 [ 1,26 - 4,80 ]	2,12 [ 1,05 - 4,30 ]
<b>TSA</b>						
Analyse principale	39 / 3115	77 / 4773	1,1 [ 0,8 - 1,5 ]	1,4 [ 1,1 - 1,7 ]	1,25 [ 0,85 - 1,84 ]	1,24 [ 0,82 - 1,87 ]

Pas de sur-risque malformatif  
Sur-risque neurodéveloppemental : risque de trouble du développement intellectuel 2 fois plus élevé= 0,9% vs 0,4% (mais faibles effectifs touchés)

# Un peu d'histoire ..... 2026



Published February 24, 2026  
NEJM Evid 2026;5(3)  
DOI: 10.1056/EVIDoa2500254

ORIGINAL ARTICLE

## Valproate Use by Fathers and Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children

Lin-Chieh Meng, M.S.,<sup>1,2,3,4</sup> Marleen M. H. J. van Gelder, Ph.D.,<sup>4</sup> Hui-Min Chuang, Pharm.D.,<sup>1,2</sup> Hsi-Yu Lai, M.S.,<sup>1,2</sup> Liang-Kung Chen, M.D., Ph.D.,<sup>3,6,7</sup> Fei-Yuan Hsiao, Ph.D.,<sup>1,8,9</sup> and Hedvig M. E. Nordeng, Ph.D.<sup>4,10</sup>

Cohorte Norvège + Taiwan  
Période 2008-2021

883 enfants nés de pères sous VPA vs 826 sous LTG ou LEV

Durée minimum de suivi: 6 ans

Pas de sur-risque neurodéveloppemental, y compris en analyse de restriction sur indication et vs comparateur actif

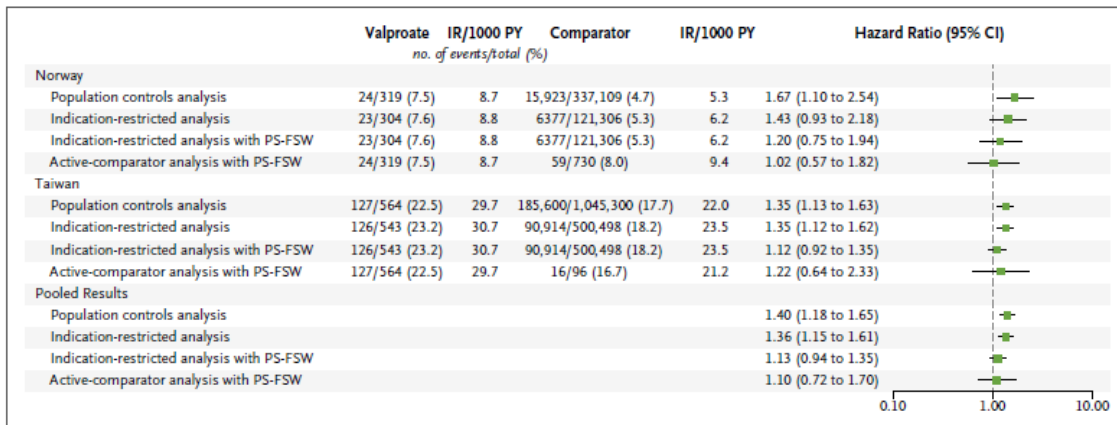


Figure 1. Associations between Paternal Valproate Monotherapy and Risk of Any Neurodevelopmental Disorder in Children.

Characteristic	Norway		Taiwan	
	Valproate, N (%)	Lamotrigine or Levetiracetam, N (%)	Valproate, N (%)	Lamotrigine or Levetiracetam, N (%)
Total	319	730	564	96
Year of delivery				
2010–2012	154 (48.3)	331 (45.3)	240 (42.6)	39 (40.6)
2013–2015	165 (51.7)	399 (54.7)	324 (57.4)	57 (59.4)
Paternal characteristics				
Age (years) at delivery, mean (SD)	33.1 (6.0)	34.1 (6.4)	34.0 (6.3)	34.8 (5.6)
Epilepsy	198 (62.1)	311 (42.6)	170 (30.1)	47 (49.0)
Psychiatric indications†	139 (43.6)	448 (61.4)	329 (58.3)	52 (54.2)
Somatic indications†	114 (35.7)	265 (36.3)	386 (68.4)	66 (68.8)
Sleep disorder	33 (10.3)	107 (14.7)	138 (24.5)	23 (24.0)
Substance or alcohol abuse	37 (11.6)	80 (11.0)	59 (10.5)	7 (7.3)
NDDs	40 (12.5)	118 (16.2)	6 (1.1)	≤3
Triptans	12 (3.8)	13 (1.8)	10 (1.8)	≤3
Antipsychotics	40 (12.5)	219 (30.0)	214 (37.9)	34 (35.4)
Antidepressants	50 (15.7)	144 (19.7)	178 (31.6)	33 (34.4)
Anxiolytics, hypnotics, and sedatives	59 (18.5)	195 (26.7)	351 (62.2)	50 (52.1)
Opioids	41 (12.9)	101 (13.8)	60 (10.6)	10 (10.4)

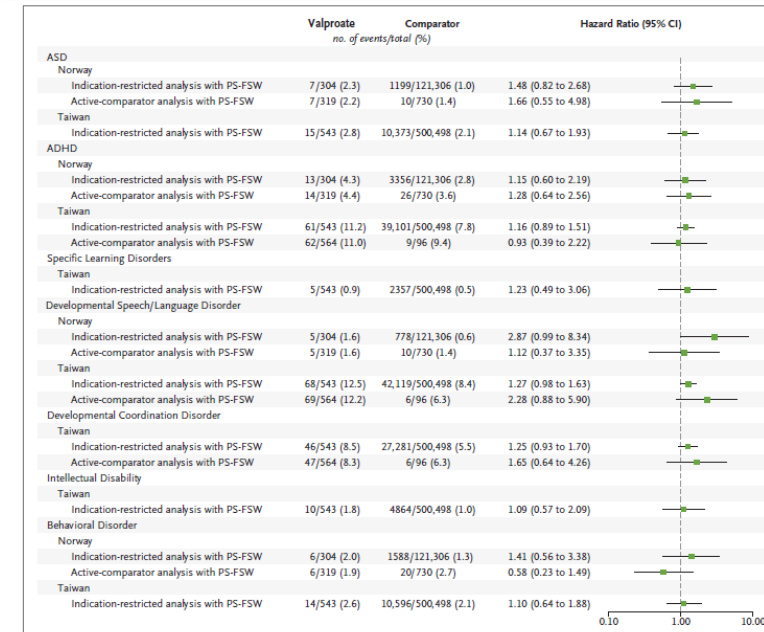


Figure 2. Associations between Paternal Valproate Monotherapy and Risks of Individual Neurodevelopmental Disorders in Children.

# En résumé

En faveur:

- Étude Christensen & Meng
- Difficulté de se priver du VPA

En défaveur:

- Études PASS & SNDS
- Principe de précaution

	Christensen et al.	Meng et al.
Année publication	2024 & 2025	2025
Provenance	Danemark	Danemark & Taiwan
n sous VPA	1336 & 961	883
n sous LTG & LEV	1663 & 1401	826
Période	1997-2017	2008-2021
Jours d'exposition sous VPA	90 & 115	90
Médiane de suivi	10 ans	6 ans minimum
Résultats	Négatifs	Négatifs
Biais	Sous analyse de restriction	Sous analyse de restriction



Meilleure méthodologie

Plus grand nombre de patients

	PASS Colas et al.	SNDS
Année publication	2020 (abstract) & 2025	Abstract 2025
n sous VPA	2213 & 2121	4773
n sous LTG & LEV	3740 & 3600	3115
Période	1997-2019	2010-2015
Jours d'exposition sous VPA	90	120
Médiane de suivi	Entre 4,5 & 11,5	12 et 11 ans
Résultats	Positifs pour TND	Positifs pour TND
Biais	Variabilité suivi Pas d'analyse de restriction	Nombreux tests statistiques sans correction pour la multiplicité Abstract Codes diagnostics

Appliquer avec discernement le principe de précaution jusqu'à publication définitive de l'étude SNDS

Ne pas introduire de VPA chez une homme en 1ere/2<sup>nde</sup>/3<sup>e</sup> intention  
Mais le faire si échec pour ne pas être en perte de chance

Chez homme sous VPA en désir de conception:

- Bien informer
- Si pas encore fait auparavant: tenter remplacement VPA en vue conception
- Si déjà tenté et échec:
  - Reconsidérer toutes les alternatives thérapeutiques (plus nombreuses que chez la femme)
  - Considérer fenêtre thérapeutique avec couverture maximale en BZD et reprise VPA dès conception
  - Considérer dans cas complexes maintien VPA ET Discuter pour/contre maintien VPA lors conception

