

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

Rapport final

Jérémie Botton¹, Paula Rios¹, Jérôme Drouin¹, Sara Miranda¹, Mahmoud Zureik¹, Alain Weill¹, Rosemary Dray-Spira¹

¹EPI-PHARE – Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM www.epi-phare.fr

Contact: **Dr Rosemary Dray-Spira**, directrice adjointe d'EPI-PHARE – rosemary.dray-spira@ansm.sante.fr

Déclarations d'intérêt

Les déclarations d'intérêt des auteurs, salariés de la Caisse nationale de l'assurance maladie (Cnam), de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), ou de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris sont consultables en ligne sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé - Consultation des déclarations publiques d'intérêts.

<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>

À la date de réalisation de l'étude et dans les trois années antérieures aucun des auteurs n'avait de lien d'intérêt/n'était en situation de conflit d'intérêt avec le sujet de l'étude.

Identifiants des auteurs disposant d'un numéro ORCID de chercheur

Jérémy Botton : Orcid ID 0000-0002-4814-6370

Paula Rios : Orcid ID 0000-0002-9584-4892

Jérôme Drouin : Orcid ID 0000-0003-2017-7041

Sara Miranda : Orcid ID 0009-0009-4163-0918

Mahmoud Zureik : Orcid ID 0000-0002-8393-4217

Alain Weill : Orcid ID 0000-0001-8687-9092

Rosemary Dray-Spira : Orcid ID 0000-0001-7646-3667

Citation du rapport

Jérémy Botton, Paula Rios, Jérôme Drouin, Sara Miranda, Mahmoud Zureik, Alain Weill, Rosemary Dray-Spira. Exposition paternelle au valproate au cours de la spermatogenèse et risque de troubles neuro-développementaux chez l'enfant : étude nationale à partir du registre EPI-MERES. GIS EPI-PHARE-ANSM-CNAM – Rapport EPI-PHARE. Saint-Denis, 6 novembre 2025, 61 pages.

Table des matières

Liste des figures	4
Liste des tableaux	5
Liste des annexes.....	6
Tableaux supplémentaires	6
Figures supplémentaires	6
Résumé	7
Abréviations utilisées dans le rapport.....	10
1. Contexte	11
2. Population et méthode	12
2.1. Source des données	12
2.2. Population d'étude et suivi	12
2.3. Troubles neuro-développementaux (TND)	13
2.4. Exposition.....	13
2.5. Covariables.....	14
2.6. Analyses statistiques.....	15
2.7. Aspects éthiques et réglementaires	16
3. Résultats	17
3.1. Population d'étude et suivi	17
3.2. Caractéristiques selon l'exposition paternelle pendant la spermatogenèse	18
3.3. TND au cours du suivi.....	20
3.4. Comparaison du risque des TND entre les enfants exposés et les enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam	23
3.5. Analyses complémentaires	26
4. Discussion	28
Références.....	31
Annexes	33
Tableaux supplémentaires	33
Figures supplémentaires	56

Liste des figures

Figure 1. Nombre annuel d'enfants exposés et d'enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam entre 2010 et 2015, selon l'année de naissance.....	18
Figure 2. Incidence cumulée de TND (pris dans leur ensemble ou séparément par type de TND) au cours du suivi parmi les enfants exposés et les enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam.....	22
Figure 3. Comparaison du risque de TND entre les enfants exposés et les enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam : Analyses de sensibilité.....	25

Liste des tableaux

Tableau 1. Caractéristiques selon les groupes d'exposition	19
Tableau 2. Caractéristiques des cas de TND identifiés au cours du suivi selon les groupes	21
Tableau 3. Comparaison du risque de TND entre les enfants exposés et les enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam	24
Tableau 4. Comparaison du risque de TND entre les enfants exposés et les enfants de père ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse ou de père atteint d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam	27

Liste des annexes

Tableaux supplémentaires

Tableau S 1. Algorithmes d'identification des TND, des troubles de santé mentale et de l'épilepsie .	33
Tableau S 2. Liste des codes CIP correspondant à des spécialités à base d'acide divalproïque au sein de la classe ATC N03AG01	34
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	35
Tableau S 4. Caractéristiques des enfants exposés, des enfants de pères ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse et des enfants de pères atteints d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam	41
Tableau S 5. Antiépileptiques délivrés pendant la période de la spermatogenèse parmi les pères ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse et ceux atteints d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam.....	42
Tableau S 6. Caractéristiques des cas de TND identifiés au cours du suivi selon les groupes	43
Tableau S 7. Comparaison du risque de TND entre les enfants exposés et les enfants de père ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse : Analyses de sensibilité	44
Tableau S 8. Comparaison du risque de TND entre les enfants exposés et les enfants de père non traité par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam pendant la spermatogenèse : Analyses de sensibilité.....	50

Figures supplémentaires

Figure S 1. Nombre annuel de personnes avec au moins un remboursement de médicament contenant du valproate dans l'année en France entre 2013 et 2022, selon le sexe (Source : SNDS/DCIR).....	56
Figure S 2. Différences de moyennes standardisées (en valeur absolue), avant et après pondération par SMR	57
Figure S 3. Nombre annuel d'enfants par groupe d'exposition entre 2010 et 2015, selon l'année de naissance	58
Figure S 4. Incidence cumulée de TND (pris dans leur ensemble ou séparément par type de TND) au cours du suivi selon les groupes d'exposition	59
Figure S 5. Comparaison du risque de TND entre les enfants exposés et les enfants de père ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse : Analyses de sensibilité	60
Figure S 6. Comparaison du risque de TND entre les enfants exposés et les enfants de père atteint d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam : Analyses de sensibilité.....	61

Résumé

Contexte

Le valproate et ses dérivés sont indiqués en France dans le traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires. Chez les femmes, ces traitements sont contraindiqués au cours de la grossesse (sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses) car ils augmentent fortement les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux (TND) chez l'enfant à naître. Les données chez l'animal suggèrent que l'exposition paternelle au valproate pourrait provoquer des troubles du développement dans la descendance. Chez l'Homme, les études épidémiologiques sur ce sujet sont peu nombreuses et leurs résultats discordants : alors qu'une étude (non publiée) a rapporté un risque de TND augmenté chez les enfants de père exposé au valproate pendant la spermatogenèse, cette association n'a pas été retrouvée dans les deux seules études publiées sur le sujet (l'une menée sur les données du registre national suédois, et l'autre sur les données du registre national danois). Toutefois, ces études comportent des limites importantes, notamment des effectifs limités ne permettant pas l'étude des risques spécifiques des différents types de TND.

L'objectif de cette étude était de mesurer l'association entre l'exposition paternelle au valproate pendant la spermatogenèse et les risques de TND chez l'enfant, en utilisant les données du Système National des Données de Santé (SNDS) couvrant l'ensemble de la population en France.

Méthodes

L'étude a été menée à partir du registre EPI-MERES, créé par EPI-PHARE à partir du SNDS. Tous les enfants nés vivants entre 2010 et 2015 et avec un père et une mère identifiés ont été inclus, à l'exception de ceux atteints d'une malformation cérébrale, issus d'une grossesse avec assistance médicale à la procréation, ou dont la mère avait eu au moins une délivrance remboursée pendant la grossesse d'un médicament dont l'exposition *in utero* est associée à un risque augmenté de TND (i.e., acide valproïque, valpromide, carbamazépine ou topiramate). Chaque enfant a été suivi à partir de la naissance jusqu'à la survenue d'un TND (incluant les troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, les troubles du développement intellectuel, les troubles du spectre de l'autisme, les troubles de la communication, et les troubles des apprentissages), du décès, ou jusqu'au 30 septembre 2024. Les enfants dont le père avait eu au moins une dispensation d'un médicament à base d'acide valproïque (ou valproate) indiqué dans l'épilepsie dans les quatre mois précédant la conception (période de la spermatogenèse) ont été considérés comme exposés. L'incidence des TND, considérés dans leur ensemble ou séparément par type de TND, a été comparée entre les enfants exposés et (1) ceux dont le père avait eu une dispensation de lamotrigine ou lévétiracétam pendant la spermatogenèse (analyse principale) ; (2) ceux de père (i) ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse ou (ii) atteint d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam (analyses complémentaires). Les comparaisons ont été réalisées par des modèles de Cox pondérés en utilisant des scores de propension prenant en compte les caractéristiques sociodémographiques et d'état de santé des enfants et de leurs deux parents et les caractéristiques des grossesses dont ils étaient issus. Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour tester la robustesse des résultats en faisant varier la méthodologie statistique, la définition de l'exposition et la population prise en compte.

Résultats

Parmi un total de 2 832 850 enfants nés entre 2010 et 2015, 4 773 étaient nés d'un père traité par valproate pendant la spermatogenèse (enfants exposés) et 3 115 d'un père traité par lamotrigine ou lévétiracétam. La durée médiane de suivi après la naissance était respectivement de 11,9 et 11,2 ans.

Au cours du suivi, 583 enfants exposés (soit 12,2%) et 310 enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam (10,0%) ont été identifiés avec au moins un type de TND : troubles déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité pour respectivement 149 (3,1%) et 77 (2,5%), troubles du développement intellectuel pour 42 (0,9%) et 11 (0,4%), troubles du spectre de l'autisme pour 77 (1,6%) et 39 (1,3%), troubles de la communication pour 294 (6,2%) et 157 (5,0%), troubles des apprentissages pour 160 (3,4%) et 97 (3,1%). Après prise en compte du score de propension, l'incidence des TND pris dans leur ensemble était significativement plus élevée parmi les enfants exposés que parmi les enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam (Taux d'Incidence pour 1000 enfants-années, TI : 11,0 [IC 95% : 10,1-11,9] *versus* 9,2 [8,1-10,2] ; Hazard Ratio, HR : 1,24 [1,07-1,44]). Dans les analyses par type de TND, le risque de troubles du développement intellectuel apparaissait plus de 2 fois plus élevé parmi les enfants exposés que parmi ceux de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam (TI 0,7 [0,5-1,0] *versus* 0,3 [0,1-0,5] ; HR 2,12 [1,02-4,30]), avec une différence de taux d'incidence atteignant 0,35 pour 1000 enfants-années. Le risque des autres types de TND était plus élevé parmi les enfants exposés que parmi ceux de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam, mais avec des écarts moins marqués que pour les troubles du développement intellectuel : pour les troubles déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, TI 2,7 [2,2-3,1] *versus* 2,2 [1,7-2,7], HR 1,24 [0,92-1,65] ; pour les troubles du spectre de l'autisme, TI 1,4 [1,1-1,7] *versus* 1,1 [0,8-1,5], HR 1,24 [0,82-1,87] ; pour les troubles de la communication, TI 5,4 [4,9-6,0] *versus* 4,6 [3,9-5,3], HR 1,23 [1,00-1,52] ; pour les troubles des apprentissages, TI 2,9 [2,4-3,3] *versus* 2,8 [2,2-3,3], HR 1,08 [0,83-1,41].

Les associations entre l'exposition paternelle au valproate pendant la spermatogenèse et les risques de TND étaient généralement peu modifiées dans les analyses de sensibilité. Toutefois, elles étaient renforcées lorsque la population était restreinte aux enfants dont le père avait une épilepsie identifiée dans le SNDS, avec des HR atteignant 2,62 [1,07-6,41] pour les troubles du développement intellectuel, 1,56 [1,05-2,30] pour les troubles déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, 1,95 [1,19-3,20] pour les troubles du spectre de l'autisme et 1,34 [1,04-1,72] pour les troubles de la communication. De plus, l'association avec les troubles du développement intellectuel était renforcée après exclusion des enfants avec une épilepsie identifiée (HR 2,50 [1,07-5,83]) ou de ceux de père ou de mère atteint de trouble de santé mentale ou de TND (HR 2,64 [1,17-5,96]).

Comme dans l'analyse principale, le risque de troubles du développement intellectuel apparaissait plus de 2 fois plus élevé chez les enfants exposés en comparaison des enfants de père ayant arrêté le valproate (HR 2,32 [0,94-5,76]) et des enfants de père atteint d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam (HR 2,10 [1,17-3,76]). En revanche, l'incidence des autres types de TND ne différait pas entre les enfants exposés et ceux de père ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse ou atteint d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam.

Conclusion

Cette étude suggère que l'exposition paternelle au valproate pendant la spermatogenèse est associée à un risque augmenté de TND chez l'enfant à naître. Elle a porté sur 4 773 enfants exposés, un nombre largement plus élevé que dans les études précédentes (plus de 8 fois plus que dans l'étude suédoise

et 5 fois plus que dans l'étude danoise), constituant ainsi la plus vaste étude menée à ce jour sur le sujet. Les résultats sont particulièrement probants pour les troubles du développement intellectuel dont le risque apparaît doublé parmi les enfants exposés, ce qui se traduit par 3,5 cas supplémentaires pour 1000 enfants nés d'un père traité par valproate au moment de la conception. Ce résultat est robuste aux variations de groupe comparateur, de méthodologie statistique, de définition de l'exposition et de population considérée. Il vient confirmer des tendances rapportées dans les études précédemment publiées (risque de troubles du développement intellectuel augmenté de 60% dans l'étude suédoise et de 85% dans l'étude danoise), dont les effectifs limités ne permettaient pas de mettre en évidence des différences d'incidence significatives pour un événement aussi rare. Pour les troubles déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, les troubles du spectre de l'autisme et les troubles de la communication, une augmentation de risque plus modérée (de l'ordre de 20 à 25%) ne peut être exclue, mais les résultats, moins robustes, nécessitent encore d'être confirmés.

Ces résultats renforcent de façon notable les arguments en faveur des mesures de précaution mises en œuvre en France depuis début 2025 pour limiter l'utilisation du valproate chez les patients de sexe masculin.

Abréviations utilisées dans le rapport

ALD	Affection Longue Durée
AMP	Assistance médicale à la procréation
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATC	Classification anatomique, thérapeutique et chimique
C2S	Complémentaire santé solidaire
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM-10	10 ^e version de la Classification internationale des maladies
CIP	Code Identifiant de Présentation
Cnam	Caisse nationale de l'assurance maladie
EIQ	Etendue interquartile
EMA	European Medicine Agency, agence européenne du médicament
ET	Écart-type
FDep	Indice de défavorisation sociale
GIS	Groupeement d'Intérêt Scientifique
HR	Hazard Ratio
HRa	Hazard Ratio ajusté
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, comité de pharmacovigilance et d'évaluation des risques des médicaments
Q1-5	Quintiles
Ref.	Référence
SA	Semaines d'aménorrhée
SNDS	Système National des Données de Santé
SP	Score de propension
TAp	Troubles des apprentissages
TCO	Troubles de la communication
TDAH	Troubles déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TDI	Troubles du développement intellectuel
TI	Taux d'incidence
TND	Troubles neuro-développementaux
TSA	Troubles du spectre de l'autisme

1. Contexte

Le valproate et ses dérivés sont indiqués en France dans le traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires. Ces traitements sont contre-indiqués chez les femmes au cours de la grossesse, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses, car ils augmentent fortement le risque de malformations congénitales (1) et de troubles neuro-développementaux (TND) chez l'enfant exposé *in utero* (2). En France, suite aux nombreuses mesures prises depuis 2015 pour réduire les risques associés à l'exposition prénatale au valproate, son utilisation pendant la grossesse a beaucoup diminué, principalement au profit de la lamotrigine et du lévétiracétam, traitements recommandés en première ligne chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes en raison de leur meilleur profil de sécurité pour les enfants à naître (3). En parallèle, l'utilisation du valproate a également diminué plus généralement à l'échelle de l'ensemble de la population, avec des baisses atteignant environ 50% chez les femmes et environ 20% chez les hommes entre 2013 et 2022 (Figure S1 en annexe).

Les données chez l'animal suggèrent que l'exposition paternelle au valproate pourrait provoquer des troubles du développement dans la descendance (4,5), probablement par des mécanismes épigénétiques, le valproate pouvant induire une hyper-acétylation des histones au niveau testiculaire, et/ou du fait d'une dysfonction placentaire (6,7). Chez l'Homme, les études épidémiologiques concernant les risques pour la descendance d'une exposition paternelle à des traitements antiépileptiques sont peu nombreuses, et leurs résultats hétérogènes (8). A ce jour, seules deux études portant spécifiquement sur l'association entre exposition paternelle au valproate et risque de TND ont été publiées : l'une menée à partir des données du registre national suédois de 2006 à 2016 (9), et l'autre à partir des données du registre national danois de 1997 à 2017 (10,11). Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'augmentation des risques de troubles du spectre de l'autisme (TSA), troubles déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), troubles du développement intellectuel (TDI), ou troubles du développement psychologique parmi les enfants dont le père avait utilisé du valproate pendant la période de la spermatogenèse en comparaison de ceux issus d'un père non utilisateur de médicaments antiépileptiques, utilisateur de lamotrigine ou lévétiracétam ou ancien utilisateur de valproate. Toutefois, du fait du faible nombre de cas parmi des enfants dont le père avait utilisé du valproate pendant la spermatogenèse (4 à 10 cas selon le type de TND dans la première étude, et 14 à 26 cas dans la seconde), ces résultats ne permettent pas d'exclure formellement un risque.

Une autre étude, non publiée à ce jour, menée par IQVIA sur la base des données combinées des registres nationaux danois, norvégiens et suédois de 1997 à 2019, suggère une augmentation du risque de TND chez les enfants de père exposé au valproate pendant la spermatogenèse par comparaison aux enfants de père exposé à la lamotrigine ou au lévétiracétam durant la même période (12,13). Cette étude comporte des limites importantes, notamment : des effectifs limités ne permettant pas l'étude des risques spécifiques des différents types de TND ; l'insuffisante prise en compte des évolutions temporelles différentielles au cours de la période d'étude en termes de fréquence et de profil d'exposition paternelle au valproate d'une part et à la lamotrigine ou au lévétiracétam d'autre part ; et l'absence de prise en compte des caractéristiques (e.g. type, sévérité) de l'épilepsie paternelle. Ces résultats ont néanmoins conduit le comité de pharmacovigilance et d'évaluation des risques des médicaments (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) de l'Agence européenne des

médicaments (EMA) à recommander la mise en place de mesures visant à limiter l'exposition paternelle au valproate des enfants à naître, et à informer les patients et les professionnels de santé sur ce risque. Ainsi, en France, depuis le 6 janvier 2025, la prescription initiale de valproate et de ses dérivés est réservée aux neurologues, psychiatres et pédiatres pour les adolescents et les hommes susceptibles d'avoir des enfants (14). La poursuite du traitement peut être prescrite par tout médecin, mais une attestation d'information partagée doit être cosignée chaque année par le médecin et son patient. Sa présentation, en complément de l'ordonnance du médecin, conditionne la dispensation du médicament en pharmacie.

A ce jour, au vu du faible nombre d'études disponibles sur le sujet, des limites de ces études et de l'inconsistance de leurs résultats, de nouveaux travaux apparaissent nécessaires pour éclairer la question des potentiels risques de TND en lien avec l'exposition paternelle au valproate. Ainsi, l'objectif de l'étude présentée dans ce rapport était de mesurer l'association entre l'exposition paternelle au valproate pendant la période de la spermatogenèse et les risques de TND chez l'enfant, en utilisant les données du Système National des Données de Santé (SNDS) couvrant l'ensemble de la population en France.

2. Population et méthode

2.1. Source des données

L'étude a été menée à partir du registre EPI-MERES (15), créé par EPI-PHARE en utilisant les données du Système National des Données de Santé (SNDS). Le SNDS contient les données de remboursements des dépenses de santé et d'hospitalisations de plus de 99 % des résidents du territoire français.

Le registre EPI-MERES est constitué de l'ensemble des grossesses identifiées dans le SNDS depuis 2010, et des enfants qui en sont issus. Un chaînage avec les données de la mère est disponible pour 99,3% des enfants. De plus, près de 70% des enfants sont ayants droit d'un assuré social de sexe masculin, considéré comme leur père (16). Les informations issues du SNDS permettent de renseigner en détail les caractéristiques des mères et des pères (indicateurs socio-économiques, pathologies, consommations médicamenteuses, recours aux soins), le déroulement des grossesses (durée, complications éventuelles, issue) et le suivi des enfants à partir de la naissance (pathologies, consommations médicamenteuses, recours aux soins).

2.2. Population d'étude et suivi

L'étude a porté sur les enfants du registre EPI-MERES nés vivants entre 2010 et 2015, et avec un père (âgé d'au moins 12 ans) et une mère (âgée de 15 à 49 ans) identifiés. La période a été restreinte à 2010–2015, afin de pouvoir suivre les enfants après la naissance suffisamment longtemps pour observer la survenue de TND (qui apparaissent généralement dans les 10-12 premières années de vie). De plus, cette période se situe avant la mise en œuvre des mesures drastiques de restriction de l'utilisation du valproate chez les filles, femmes en âge de procréer et femmes enceintes mises en place en France à partir de 2015, qui ont aussi eu des répercussions chez les hommes (Figure S1).

Nous avons exclu les enfants dont au moins un des parents n'avait eu aucun remboursement de soins l'année de la naissance et dans les 2 années précédentes (en faisant l'hypothèse que la personne ne résidait probablement pas en France et donc que ses caractéristiques n'étaient pas captées correctement dans le SNDS), les enfants avec une malformation cérébrale identifiée, les enfants issus d'une grossesse avec assistance médicale à la procréation (AMP), et enfin les enfants dont la mère avait eu au moins une délivrance remboursée pendant la grossesse d'un médicament dont l'exposition *in utero* est associée à un risque augmenté de TND (i.e. acide valproïque, valpromide, carbamazépine ou topiramate).

Chaque enfant a été suivi à partir de la naissance jusqu'à la survenue de l'événement d'intérêt, du décès ou jusqu'à la fin du suivi (30 septembre 2024).

2.3. Troubles neuro-développementaux (TND)

Cinq types de troubles neuro-développementaux, les plus fréquents chez l'enfant, ont été considérés. Il s'agit des troubles déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), des troubles du développement intellectuel (TDI), des troubles du spectre de l'autisme (TSA), des troubles de la communication (TCO) et des troubles des apprentissages (TAp). Ces différents TND ont été identifiés à partir d'algorithmes adaptés de ceux de Straub et al (17), basés sur les diagnostics d'hospitalisation et d'ALD, les remboursements de méthylphénidate (médicament indiqué pour les TDAH) et les actes d'orthophonie pour troubles de la communication ou des apprentissages (cf. algorithmes en annexes, Tableau S1). Pour chaque TND pris individuellement, la date de survenue correspondait au premier repérage dans le SNDS relatif à cette pathologie. Lorsque l'ensemble des TND (variable composite) était considéré, la date de survenue était celle du premier TND diagnostiqué.

2.4. Exposition

Les enfants dont le père avait eu, dans les quatre mois précédant la date de conception, au moins une dispensation remboursée d'un médicament à base d'acide valproïque (ou valproate) indiqué dans l'épilepsie (i.e., tout médicament de la classe ATC N03AG01 à l'exclusion des spécialités à base d'acide divalproïque - identifiées à partir des codes CIP listés dans le Tableau S2) ont été considérés comme exposés. La période des quatre mois précédant la conception a été considérée de manière à prendre en compte toutes les délivrances susceptibles de couvrir la période de trois mois correspondant à la spermatogenèse (18).

Le groupe comparateur principal était constitué des enfants dont le père avait eu au moins une dispensation de lamotrigine ou lévétiracétam dans les quatre mois précédant la conception.

Parmi les enfants de pères non exposés au valproate, à la lamotrigine ou au lévétiracétam pendant la spermatogenèse, deux autres groupes comparateurs complémentaires ont été considérés :

- un groupe constitué des enfants dont le père avait arrêté le valproate avant la spermatogenèse, i.e. dont le père avait eu ≥ 1 délivrance d'acide valproïque indiqué dans l'épilepsie entre deux ans et cinq mois avant la conception, mais aucune entre quatre mois avant et un an après la conception ;

- un groupe constitué des enfants dont le père était atteint d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam, i.e. dont le père avait un diagnostic d'épilepsie identifié dans le SNDS (19), mais aucune délivrance de valproate dans les deux ans précédant ou dans l'année suivant la conception, ni aucune délivrance de lamotrigine ou de lévétiracétam dans les quatre mois précédant la conception.

Les enfants dont le père n'avait eu aucune délivrance de valproate, lamotrigine ou lévétiracétam pendant la spermatogenèse, mais qui avaient eu des délivrances de valproate à la fois entre deux ans et cinq mois avant la conception et dans l'année suivant la conception, ont été considérés comme ayant une exposition incertaine, et ils ont été exclus.

2.5. Covariables

Pour chaque enfant, les caractéristiques suivantes étaient disponibles :

- Caractéristiques de l'enfant
 - Caractéristiques sociodémographiques : sexe ; année et mois de naissance
 - Caractéristiques néonatales : prématurité (en trois classes : grande/extrême prématurité [naissance avant la 28^e semaine d'aménorrhée (SA)] / prématurité modérée [naissance entre la 28^e et la 36^e SA] / naissance à terme ou post-terme [naissance à partir de la 37^e SA]) ; poids pour l'âge gestationnel à la naissance (très petit [z-score <3^e percentile] / petit [z-score <10^e percentile] / poids normal / macrosomie modérée [z-score >90^e percentile] / macrosomie sévère [z-score >97^e percentile] / poids inconnu) ; hypoxie à la naissance
- Caractéristiques du père
 - Caractéristiques sociodémographiques : âge en catégories (12-24 ans / 25-29 ans / 30-34 ans / 35-39 ans / 40-44 ans / 45 ans ou plus)
 - Caractéristiques de l'état de santé : troubles de santé mentale (incluant troubles de l'humeur, troubles de la personnalité, schizophrénie, et autres troubles) ; TND ; épilepsie (détail des codes dans le Tableau S1)
 - Pour les pères exposés au valproate, à la lamotrigine ou au lévétiracétam pendant la spermatogenèse : traitement antiépileptique en monothérapie (un seul antiépileptique délivré dans les 4 mois précédant la conception) ou en polythérapie (>1 antiépileptique délivré dans les 4 mois précédant la conception).
- Caractéristiques de la mère
 - Caractéristiques sociodémographiques : âge en catégories (15-19 ans / 20-24 ans / 25-29 ans / 30-34 ans / 35-39 ans / 40 ou plus) ; indice de défavorisation sociale (FDep) en quintiles (indicateur écologique du niveau socioéconomique de la commune de résidence construit à partir du revenu médian, du pourcentage de bacheliers chez les plus de 15 ans, du pourcentage d'ouvriers dans la population active et du taux de chômage dans la commune) ; niveau de ressources, mesuré sur la base des informations disponibles sur l'affiliation à la complémentaire santé solidaire (C2S) et sur le salaire (estimé à partir des indemnités journalières de maternité), et regroupé en quatre catégories (C2S / absence de C2S et salaire

inférieur au salaire médian de la même année / absence de C2S et salaire supérieur ou égal au salaire médian de la même année / absence de C2S et aucun salaire ou salaire inconnu)

- Caractéristiques de l'état de santé : troubles de santé mentale (incluant troubles de l'humeur, troubles de la personnalité, schizophrénie, et autres troubles) ; TND ; épilepsie ; utilisation de psychotropes pendant la grossesse (incluant antidépresseurs, antipsychotiques, anxiolytiques, hypnotiques) ; indicateurs d'obésité, de tabagisme, et de consommation d'alcool (détail des codes dans le Tableau S1)
- Caractéristiques de la grossesse
 - Gestité depuis 2006 (1^e / 2^e / 3^e grossesse ou plus)
 - Grossesse multiple
 - Délivrance remboursée d'acide folique entre 2 mois avant et 3 mois après la date de conception

2.6. Analyses statistiques

L'incidence des TND au cours du suivi a été estimée globalement (tous types de TND confondus) et séparément par type de TND.

Les risques de TND ont été comparés entre les enfants exposés et (1) les enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam pendant la spermatogenèse (analyse principale) ; (2) les enfants de père (i) ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse ou (ii) atteint d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam (analyses complémentaires). Les Hazard Ratios (HR) ont été estimés par des modèles de Cox pondérés par SMR (20,21), en utilisant des scores de propension (SP) calculés à l'aide de modèles logistiques intégrant l'ensemble des caractéristiques listées au paragraphe précédent, hormis l'épilepsie paternelle (prise en compte dans deux analyses de sensibilité, cf. ci-dessous). Les poids SMR étaient de 1 pour le groupe des enfants exposés, et de $SP/(1-SP)$ pour les groupes comparateurs. Les différences d'incidence ont été estimées à partir des HR pondérés et de l'incidence des TND dans le groupe comparateur TI_0 par la formule : $[HR - 1] \times TI_0$. Les intervalles de confiance ont été estimés en utilisant une variance robuste (variance « sandwich »). Les caractéristiques des groupes comparés ont été considérées équilibrées lorsque toutes les différences de moyennes standardisées étaient inférieures en valeur absolue à 0,10.

Les analyses de sensibilité suivantes ont été effectuées pour tester la robustesse des résultats :

- Robustesse aux variations de méthodologie statistique
 - Appariement sur l'année de naissance de chaque enfant exposé à un enfant du groupe comparateur sélectionné par tirage aléatoire avec remise, et estimation des HR et intervalles de confiance à 95% (IC95 par bootstrap (1000 réitérations) pour tenir compte des différentes sources de variabilité (tirage, appariement, estimation du score de propension)
 - Ajustement supplémentaire des modèles sur les TND co-occurents
 - Ajustement supplémentaire des modèles sur l'épilepsie paternelle (détail des codes dans le Tableau S1)

- Robustesse aux variations de définition de l'exposition
 - Exposition définie par l'existence d'au moins 3 délivrances (*versus* ≥ 1 délivrance en analyse principale) d'acide valproïque dans les 4 mois précédant la conception
 - Exposition définie par l'existence d'au moins 1 délivrance d'acide valproïque dans les 2 mois (*versus* 4 mois en analyse principale) précédant la conception
 - Exposition définie par l'existence d'au moins une délivrance d'acide valproïque en monothérapie (*versus* en mono ou polythérapie en analyse principale) dans les 4 mois précédant la conception
 - Exposition définie par l'existence d'au moins une délivrance d'un médicament à base d'acide valproïque, de valpromide ou d'acide divalproïque (*versus* acide valproïque uniquement en analyse principale) dans les 4 mois précédant la conception
- Robustesse aux variations de définition de la population d'étude
 - Extension de la période d'étude à 2010-2018 (*versus* 2010-2015 en analyse principale)
 - Restriction aux enfants dont le père avait une épilepsie identifiée
 - Exclusion des enfants avec une épilepsie identifiée
 - Exclusion des enfants avec une malformation congénitale majeure (quelle qu'elle soit) identifiée
 - Exclusion des enfants dont le père ou la mère avait un diagnostic de trouble de santé mentale ou de TND identifié
 - Exclusion des enfants dont la mère avait une épilepsie identifiée
 - Restriction aux enfants dont la mère résidait en France métropolitaine

2.7. Aspects éthiques et réglementaires

Le Système National des Données de Santé (SNDS), créé par la loi de modernisation de notre système de santé, regroupe de manière strictement anonyme les principales bases de données de santé publiques existantes (Article 1461-1-1 de la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016). Le SNDS comprend toutes les données de remboursement de l'assurance maladie obligatoire en France, notamment les données issues du traitement des remboursements de soins (feuille de soins électronique ou papier) et les données médico-administratives des établissements de santé (PMSI).

Les traitements des données du SNDS sont soumis aux dispositions de la Loi Informatique et Libertés, du Règlement Européen sur la Protection des Données (RGPD) et du Code de la Santé Publique.

EPI-PHARE dispose d'un accès réglementaire permanent au SNDS via ses organismes de tutelles que sont l'ANSM et la CNAM, en application des dispositions du décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif aux traitements des données à caractère personnel dénommé "Système National des Données de Santé", des articles de loi Art. R.1461-13 et R.1461-14 du Code de la Santé Publique et la délibération CNIL-2016-316 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Conformément à cet accès réglementaire permanent de l'ANSM et de la CNAM, les travaux réalisés par EPI-PHARE ne nécessitent pas d'avis du CESREES (comité éthique et scientifique pour les

recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé) ni d'autorisation spécifique de la part de la CNIL.

Le traitement mis en œuvre dans cette étude sur le SNDS a été réalisé par des personnes dûment formées et autorisées.

Le traitement a été enregistré sur le registre d'EPI PHARE concernant les traitements réalisés à partir des données du SNDS, sous la référence T-2024-03-506.

Conformément à la législation sur la protection des données et à la réglementation française, les auteurs ne peuvent pas diffuser publiquement les données du SNDS. Toute personne ou structure, publique ou privée, à but lucratif ou non, peut toutefois accéder aux données du SNDS sur autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) via la Plateforme des Données de Santé (<https://www.health-data-hub.fr/>), afin de réaliser une étude, une recherche ou une évaluation présentant un intérêt public.

Toutes les informations aux personnes concernées sont consultables sur le site internet d'EPI-PHARE à l'adresse <https://www.epi-phare.fr/reglementation-snds/>

3. Résultats

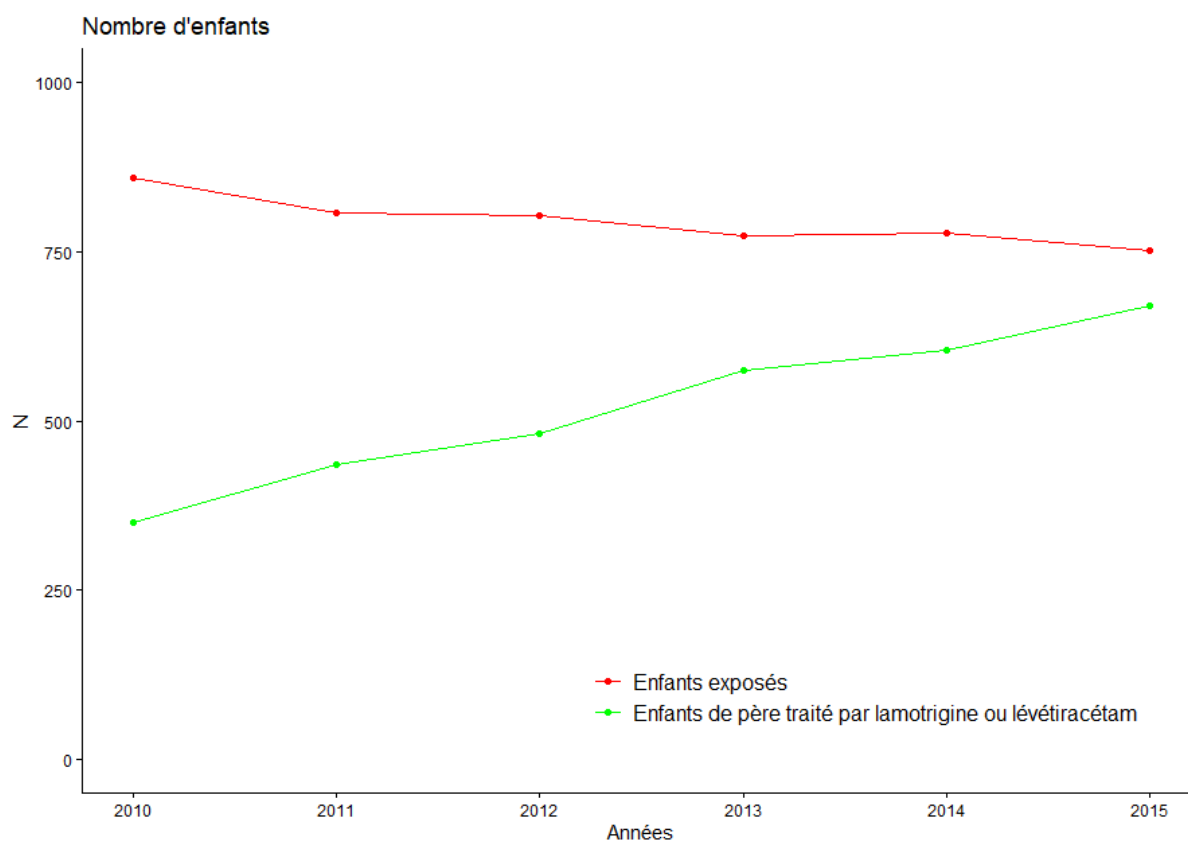
3.1. Population d'étude et suivi

Parmi l'ensemble des 4 419 755 enfants du registre EPI-MERES nés vivants entre 2010 et 2015, 3 021 610 (68,4%) avaient un père et une mère identifiés. Parmi eux, 188 760 enfants ont été exclus : 54 811 dont au moins un parent n'avait eu aucun remboursement de soins l'année de la naissance et dans les 2 années précédentes, 6 163 atteints d'une malformation cérébrale, 113 842 issus d'une grossesse avec assistance médicale à la procréation, 5 364 dont la mère avait eu au moins une délivrance d'acide valproïque, valpromide, carbamazépine ou topiramate pendant la grossesse, et 8 580 dont l'exposition était incertaine. Au total, 2 832 850 enfants ont été inclus.

Parmi les 2 832 850 enfants inclus, 4 773 étaient nés d'un père ayant eu au moins un remboursement d'acide valproïque indiqué dans l'épilepsie pendant la spermatogenèse et ont donc été considérés comme exposés, et 3 115 étaient nés d'un père traité par lamotrigine ou lévétiracétam pendant la spermatogenèse. Le nombre annuel de naissances d'enfants exposés a diminué tout au long de la période d'étude, passant de 859 en 2010 à 751 en 2015 (-13%), alors que le nombre de naissances d'enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam a augmenté, passant de 350 en 2010 à 670 en 2015 (+91%) (Figure 1).

La durée médiane de suivi après la naissance était de 11,9 ans (étendue interquartile, EIQ : [10,3 - 13,3]) pour les enfants exposés et de 11,2 ans [9,9 - 12,8] pour ceux nés de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam. Au cours du suivi, 8 enfants sont décédés dans chacun des deux groupes.

Figure 1. Nombre annuel d'enfants exposés et d'enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam entre 2010 et 2015, selon l'année de naissance



3.2. Caractéristiques selon l'exposition paternelle pendant la spermatogenèse

Les caractéristiques des enfants exposés et des enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam pendant la spermatogenèse sont décrites dans le Tableau 1. Comparés aux enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam, les enfants exposés étaient plus souvent nés entre 2010 et 2012 (51,7% versus 40,6%) et avec un poids pour l'âge gestationnel très petit ou inconnu (8,7% versus 7,2%). Leurs mères étaient plus souvent âgées de <25 ans (16,1% versus 14,7%) ou ≥35 ans (21,5% versus 20,9%), plus souvent affiliées à la C2S (20,3% versus 16,4%) ou résidentes d'une commune défavorisée ou très défavorisée (46,1% versus 40,8%), elles avaient plus souvent un indicateur d'obésité (6,8% versus 5,8%), de consommation de tabac (10,0% versus 9,0%) ou d'alcool (1,1% versus 0,6%) et elles avaient moins souvent consommé d'acide folique pendant la grossesse (32,3% versus 35,1%). Leurs pères étaient plus souvent âgés de ≥35 ans (40,8% versus 38,8%), ils avaient moins souvent un diagnostic de trouble de santé mentale (5,2% versus 8,5%), moins souvent une épilepsie identifiées (42,9% versus 73,8%) et moins souvent une polythérapie d'antiépileptiques (27,0% versus 34,5%).

Après prise en compte du score de propension, les caractéristiques des deux groupes étaient équilibrées (Figure S2).

Tableau 1. Caractéristiques selon les groupes d'exposition

		Enfants exposés (N=4 773)	Enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam (N=3 115)
Caractéristiques de l'enfant			
Sexe	Fille	2 395 (50,1%)	1 517 (48,6%)
Année de naissance	2010-2011	1 666 (34,9%)	785 (25,2%)
	2012-2013	1 578 (33,0%)	1 056 (33,9%)
	2014-2015	1 529 (32,0%)	1 274 (40,8%)
Prématurité	Grande/Extrême	38 (0,7%)	26 (0,8%)
	Modérée	287 (6,0%)	188 (6,0%)
	A terme / Post-terme	4 448 (93,1%)	2 901 (93,1%)
Poids pour âge gestationnel à la naissance	Très petit	212 (4,4%)	117 (3,7%)
	Petit	350 (7,3%)	256 (8,2%)
	Normal	3 461 (72,5%)	2 289 (73,4%)
	Macrosomie modérée	312 (6,5%)	220 (7,0%)
	Macrosomie sévère	235 (4,9%)	127 (4,0%)
	Inconnu	203 (4,2%)	106 (3,4%)
Hypoxie à la naissance		470 (9,8%)	317 (10,1%)
Caractéristiques du père			
Age à la naissance de l'enfant	Moins de 25 ans	281 (5,8%)	186 (5,9%)
	25 à 34 ans	2 542 (53,2%)	1 720 (55,2%)
	35 ans et plus	1 950 (40,8%)	1 209 (38,8%)
Trouble de santé mentale*		249 (5,2%)	265 (8,5%)
Trouble du neuro-développement		33 (0,6%)	27 (0,8%)
Epilepsie		2 049 (42,9%)	2 301 (73,8%)
Polythérapie d'antiépileptiques		1 289 (27,0%)	1 074 (34,4%)
Caractéristiques de la mère			
Age à la naissance de l'enfant	Moins de 25 ans	770 (16,1%)	457 (14,6%)
	25 à 34 ans	2 978 (62,3%)	2 006 (64,3%)
	35 ans et plus	1 025 (21,4%)	652 (20,9%)
Quintile d'indice de défavorisation sociale	Q1-Q2 (commune favorisée)	1 507 (31,5%)	1 160 (37,1%)
	Q3	880 (18,4%)	570 (18,2%)
	Q4-Q5 (commune défavorisée)	2 200 (46,0%)	1 271 (40,7%)
	Indéterminé	186 (3,8%)	114 (3,6%)
Niveau de ressources	Complémentaire santé solidaire (C2S)	967 (20,2%)	511 (16,4%)
	Pas de C2S, salaire <médiane	1 201 (25,1%)	780 (25,0%)
	Pas de C2S, salaire ≥médiane	1 055 (22,1%)	819 (26,2%)
	Pas de C2S, aucun salaire ou salaire inconnu	1 550 (32,4%)	1 005 (32,2%)
Trouble de santé mentale*		183 (3,8%)	98 (3,1%)
Trouble du neuro-développement		30 (0,6%)	9 (0,2%)
Epilepsie		25 (0,5%)	30 (0,9%)
Utilisation de psychotropes pendant la grossesse**		407 (8,5%)	281 (9,0%)
Obésité		326 (6,8%)	182 (5,8%)
Tabagisme		475 (9,9%)	279 (8,9%)
Consommation d'alcool		54 (1,1%)	20 (0,6%)
Caractéristiques de la grossesse			
Gestité depuis 2006	1 ^e grossesse	2 220 (46,5%)	1 482 (47,5%)
	2 ^e grossesse	1 703 (35,6%)	1 115 (35,7%)
	3 ^e grossesse ou plus	850 (17,8%)	518 (16,6%)
Grossesse multiple		135 (2,8%)	103 (3,3%)
Prise d'acide folique en période péri-conceptionnelle		1 543 (32,3%)	1 094 (35,1%)

* Troubles de l'humeur, Schizophrénie, Troubles de la personnalité, ou Autres troubles ; ** Antidépresseurs, Antipsychotiques, Anxiolytiques, Hypnotiques ou sédatifs

3.3. TND au cours du suivi

Au total, 583 enfants exposés (soit 12,2%) ont été identifiés avec au moins un type de TND. Il s'agissait de TDAH pour 149 enfants (3,1%), de TDI pour 42 (0,9%), de TSA pour 77 (1,6%), de TCo pour 294 (6,2%) et de TAp pour 160 (3,4%). Parmi les enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam, 310 (10,0%) ont été identifiés avec au moins un type de TND : 77 (2,5%) avec des TDAH, 11 (0,4%) avec des TDI, 39 (1,3%) avec des TSA, 157 (5,0%) avec des TCo, et 97 (3,1%) avec des TAp.

La description des cas de TND identifiés au cours du suivi parmi les enfants exposés et les enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam est présentée dans le Tableau 2. Dans les deux groupes, la majorité (de l'ordre de 60%) des enfants atteints de TDI ou de TSA avaient au moins un autre type de TND associé, principalement TCo et TDAH. La co-occurrence de TND était moins fréquente parmi les enfants atteints de TDAH (40 à 45%) ou de TCo ou TAp (25 à 30%). Parmi les enfants exposés, l'âge moyen au diagnostic de TND était de 8,6 ans pour les TDAH, 5,1 ans pour les TDI, 5,9 ans pour les TSA, 5,1 ans pour les TCo et 8,0 ans pour les TAp. L'âge moyen au diagnostic des différents TND parmi les enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam était très proche de celui des enfants exposés.

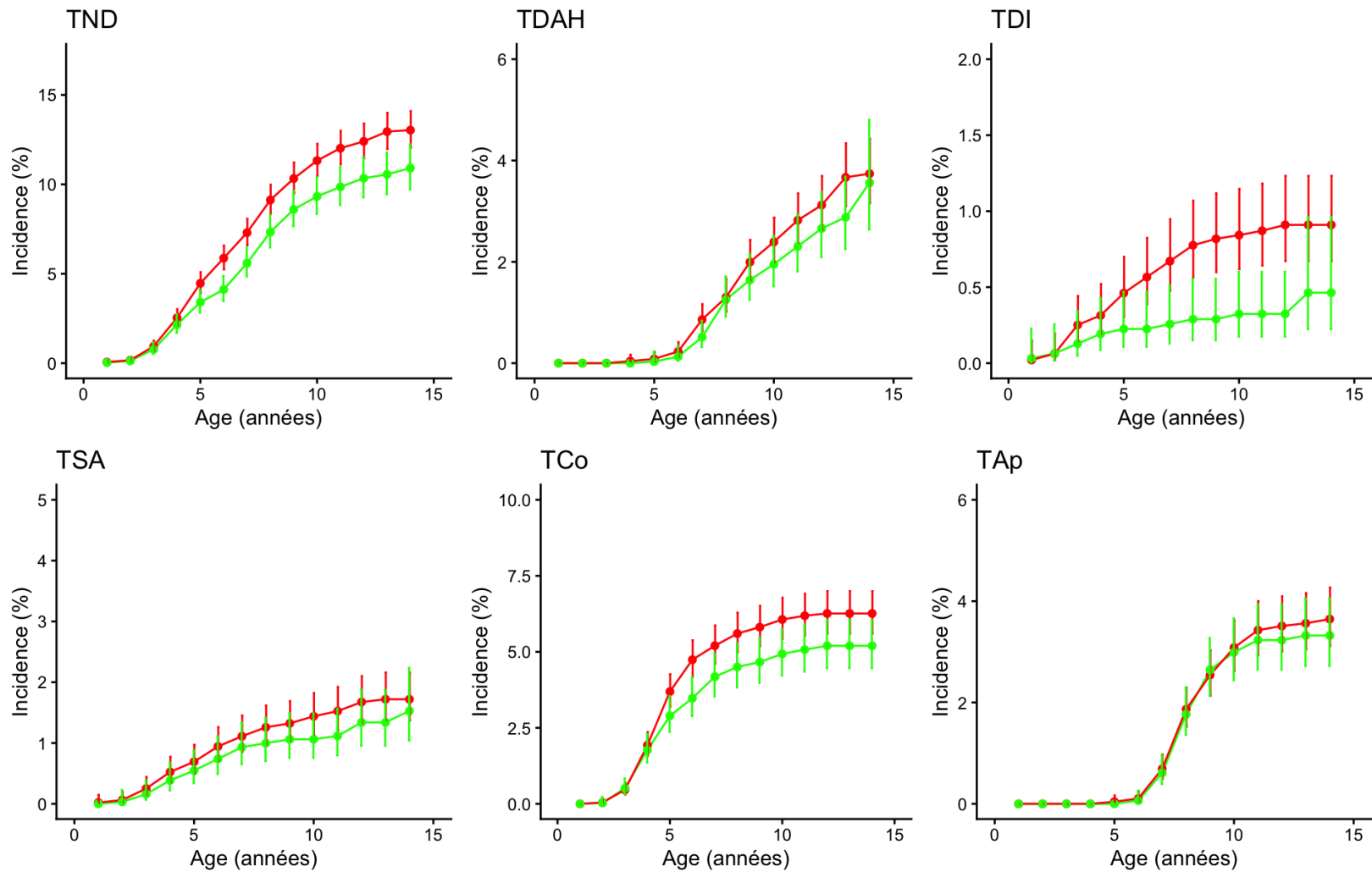
Tout au long du suivi, l'incidence cumulée des TND (pris dans leur ensemble ou séparément par type de TND) était supérieure parmi les enfants exposés que parmi les enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam (Figure 2).

Tableau 2. Caractéristiques des cas de TND identifiés au cours du suivi selon les groupes

	Tous TND	TDAH	TDI	TSA	TCo	TAp
Enfants exposés (N = 4 773)						
Nombre de cas, n (%)	583 (12,2%)	149 (3,1%)	42 (0,9%)	77 (1,6%)	294 (6,2%)	160 (3,4%)
Age au diagnostic, Moyenne (Ecart-type)	6,3 ans (2,5)	8,6 ans (2,1)	5,1 ans (2,6)	5,9 ans (3,0)	5,1 ans (1,9)	8,0 ans (1,4)
Co-occurrence avec ≥1 autre type de TND, n (%)		62 (41,6%)	25 (59,5%)	53 (68,8%)	78 (26,5%)	43 (26,9%)
Dont : TDAH		-	8 (19,0%)	24 (31,2%)	27 (9,2%)	15 (9,4%)
TDI		8 (5,4%)	-	6 (7,8%)	13 (4,4%)	4 (2,5%)
TSA		24 (16,1%)	6 (14,3%)	-	24 (8,2%)	5 (3,1%)
TCo		27 (18,1%)	13 (31,0%)	24 (31,2%)	-	31 (19,4%)
TAp		15 (10,1%)	4 (9,5%)	5 (6,5%)	31 (10,5%)	-
Enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam (N = 3 115)						
Nombre de cas, n (%)	310 (10,0%)	77 (2,5%)	11 (0,4%)	39 (1,3%)	157 (5,0%)	97 (3,1%)
Age au diagnostic, Moyenne (Ecart-type)	6,4 ans (2,5)	8,6 ans (2,1)	5,0 ans (3,7)	6,0 ans (3,2)	5,2 ans (2,0)	7,9 ans (1,2)
Co-occurrence avec ≥1 autre type de TND, n (%)		35 (45,5%)	6 (54,5%)	24 (61,5%)	40 (25,5%)	29 (29,9%)
Dont : TDAH		-	2 (33,3%)	13 (54,2%)	14 (35,0%)	12 (41,4%)
TDI		2 (5,7%)	-	0 (0,0%)	3 (7,5%)	2 (6,9%)
TSA		13 (37,1%)	0 (0,0%)	-	14 (35,0%)	3 (10,3%)
TCo		14 (40,0%)	3 (33,3%)	14 (58,3%)	-	16 (55,2%)
TAp		12 (34,3%)	2 (50,0%)	3 (12,5%)	16 (40,0%)	-

TND : Troubles neuro-développementaux ; TDAH : troubles déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité ; TDI : troubles du développement intellectuel ; TSA : troubles du spectre de l'autisme ; TCo : trouble de la communication ; TAp : troubles des apprentissages

Figure 2. Incidence cumulée de TND (pris dans leur ensemble ou séparément par type de TND) au cours du suivi parmi les enfants exposés et les enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam



Les courbes en rouge correspondent aux **enfants exposés** et les courbes en vert aux **enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam**

TND : Troubles neurodéveloppementaux ; TDAH : troubles déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité ; TDI : troubles du développement intellectuel ; TSA : troubles du spectre de l'autisme ; TCo : trouble de la communication ; TAp : troubles des apprentissages

3.4. Comparaison du risque des TND entre les enfants exposés et les enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam

Après prise en compte du score de propension, l'incidence des TND pris dans leur ensemble était significativement plus élevée parmi les enfants exposés que parmi les enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam (Taux d'Incidence pour 1000 enfants-années, TI : 11,0 [IC 95% : 10,1-11,9] *versus* 9,2 [8,1-10,2] ; Hazard Ratio, HR : 1,24 [1,07-1,44] ; Différence d'incidence pour 1000 enfants-années : 2,23 [0,67-4,03]) (Tableau 3). Dans les analyses par type de TND, le risque de TDI apparaissait plus de 2 fois plus élevé parmi les enfants exposés que parmi ceux de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam (TI 0,7 [0,5-1,0] *versus* 0,3 [0,1-0,5] ; HR 2,12 [1,02-4,30]), avec une différence de taux d'incidence atteignant 0,35 pour 1000 enfants-années (IC 95% [0,01-1,03]). Le risque des autres types de TND était plus élevé parmi les enfants exposés que parmi ceux de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam, mais avec des écarts moins marqués que pour les TDI : pour les TDAH, TI 2,7 [2,2-3,1] *versus* 2,2 [1,7-2,7], HR 1,24 [0,92-1,65] ; pour les TSA, TI 1,4 [1,1-1,7] *versus* 1,1 [0,8-1,5], HR 1,24 [0,82-1,87] ; pour les TCo, TI 5,4 [4,9-6,0] *versus* 4,6 [3,9-5,3], HR 1,23 [1,00-1,52] ; pour les TAp, TI 2,9 [2,4-3,3] *versus* 2,8 [2,2-3,3], HR 1,08 [0,83-1,41].

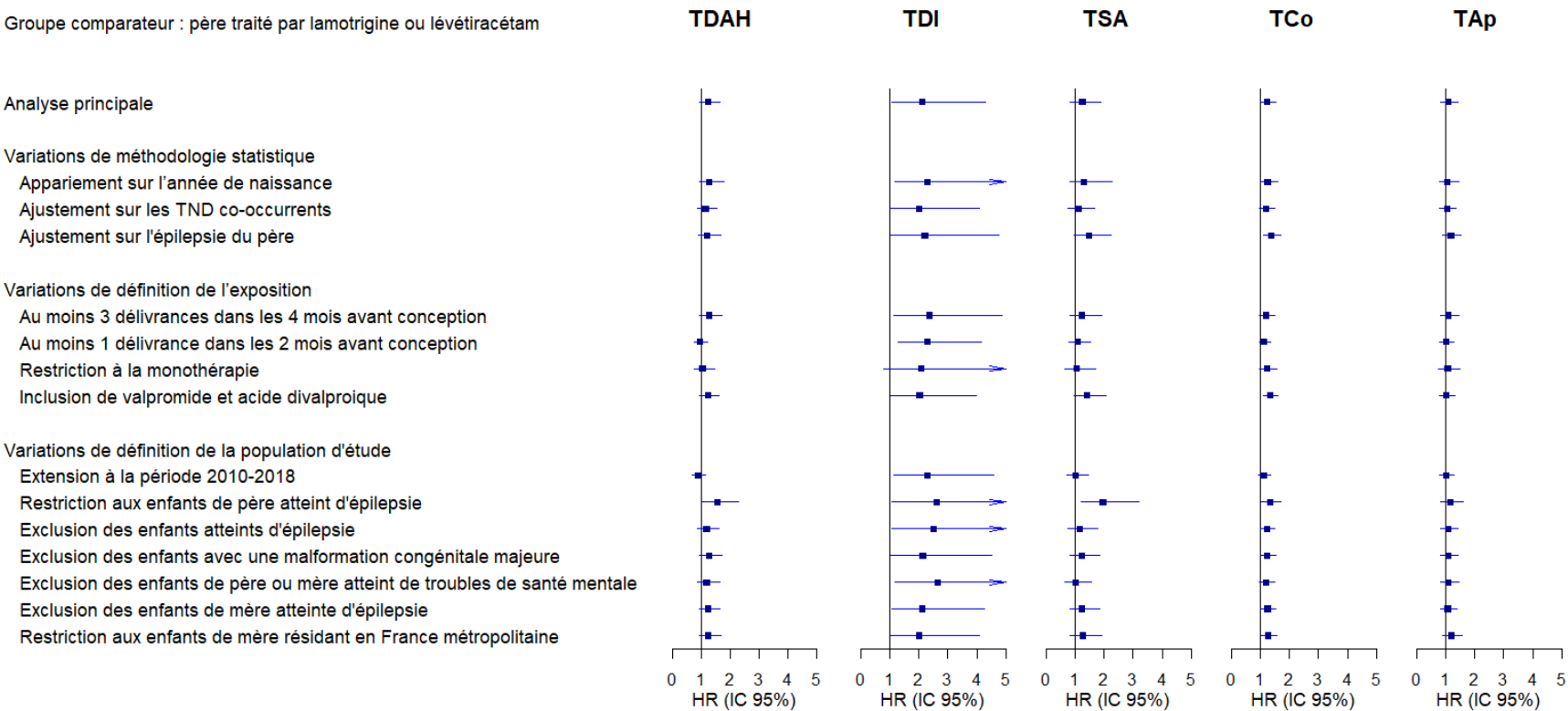
Dans les analyses de sensibilité, les associations entre l'exposition paternelle au valproate pendant la spermatogenèse et les risques de TND étaient généralement peu modifiées (Figure 3 et Tableau S3). Notamment, pour tous les types de TND les HR étaient inchangés lorsque les groupes comparés étaient appariés sur l'année de naissance et lorsque l'exposition était définie par l'existence d'au moins 3 délivrances d'acide valproïque pendant la période de la spermatogenèse. L'association avec le risque de TDI était également maintenue lorsque les modèles étaient ajustés sur les TND co-occurents, lorsque la période d'exposition à risque était restreinte aux 2 mois précédant la conception, et lorsque la période d'étude était étendue jusqu'en 2018. Toutefois, dans ces trois analyses les HR de TDAH, de TSA et de TCo étaient diminués par rapport à l'analyse principale. A l'inverse, pour tous les types de TND les HR étaient augmentés lorsque la population était restreinte aux enfants dont le père avait une épilepsie identifiée dans le SNDS (HR atteignant 2,62 [1,07-6,41] pour les TDI, 1,56 [1,05-2,30] pour les TDAH, 1,95 [1,19-3,20] pour les TSA et 1,34 [1,04-1,72] pour les TCo), et la même tendance était observée lorsque les modèles étaient ajustés sur l'épilepsie paternelle. De plus, l'association avec les TDI était également renforcée dans les analyses excluant les enfants atteints d'épilepsie (HR 2,50 [1,07-5,83]) ou ceux dont le père ou la mère était atteint de troubles de santé mentale ou de TND (HR 2,64 [1,17-5,96]).

Tableau 3. Comparaison du risque de TND entre les enfants exposés et les enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam

Événement	Groupe d'exposition	Nombre d'événements	Suivi en enfants-années	Taux d'incidence pour 1000 enfants-années [IC95%]	HR brut [IC95%]	HR pondéré [IC95%]	Différence d'incidence pour 1000 enfants-années [IC95%]
Tous TND	Enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam	310	33 843	9,2 [8,1 ; 10,2]	Ref.	Ref.	
	Enfants exposés	583	53 083	11,0 [10,1 ; 11,9]	1,22 [1,06 ; 1,40]	1,24 [1,07 ; 1,44]	2,23 [0,67 ; 4,03]
TDAH	Enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam	77	35 155	2,2 [1,7 ; 2,7]	Ref.	Ref.	
	Enfants exposés	149	55 847	2,7 [2,2 ; 3,1]	1,19 [0,91 ; 1,57]	1,24 [0,92 ; 1,65]	0,51 [-0,17 ; 1,43]
TDI	Enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam	11	35 309	0,3 [0,1 ; 0,5]	Ref.	Ref.	
	Enfants exposés	42	56 081	0,7 [0,5 ; 1,0]	2,46 [1,26 ; 4,80]	2,12 [1,05 ; 4,30]	0,35 [0,01 ; 1,03]
TSA	Enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam	39	35 169	1,1 [0,8 ; 1,5]	Ref.	Ref.	
	Enfants exposés	77	55 903	1,4 [1,1 ; 1,7]	1,25 [0,85 ; 1,84]	1,24 [0,82 ; 1,87]	0,27 [-0,20 ; 0,96]
TCo	Enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam	157	34 412	4,6 [3,9 ; 5,3]	Ref.	Ref.	
	Enfants exposés	294	54 376	5,4 [4,8 ; 6,0]	1,22 [1,01 ; 1,48]	1,23 [1,00 ; 1,52]	1,06 [0,00 ; 2,37]
TAp	Enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam	97	35 040	2,8 [2,2 ; 3,3]	Ref.	Ref.	
	Enfants exposés	160	55 665	2,9 [2,4 ; 3,3]	1,06 [0,82 ; 1,36]	1,08 [0,83 ; 1,41]	0,22 [-0,48 ; 1,14]

TND : Troubles neurodéveloppementaux ; TDAH : troubles déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité ; TDI : troubles du développement intellectuel ; TSA : troubles du spectre de l'autisme ; TCo : trouble de la communication ; TAp : troubles des apprentissages ; HR : Hazard ratio ; IC : intervalle de confiance ; Ref. : Référence

Figure 3. Comparaison du risque de TND entre les enfants exposés et les enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam : Analyses de sensibilité



TND : Troubles neurodéveloppementaux ; TDAH : troubles déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité ; TDI : troubles du développement intellectuel ; TSA : troubles du spectre de l'autisme ; TCo : trouble de la communication ; TAp : troubles des apprentissages

3.5. Analyses complémentaires

Sur l'ensemble de la période 2010-2015, un total de 1 372 enfants étaient nés d'un père ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse, et 4 055 d'un père atteint d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam. Le nombre annuel de naissances d'enfants de père ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse est resté relativement stable tout au long de la période d'étude, alors que le nombre de naissances d'enfants de père atteint d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam était en augmentation (Figure S3). Comparés aux pères des enfants exposés, les pères ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse et ceux atteints d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam étaient plus souvent âgés de <25 ans (respectivement 10,3% et 7,3% *versus* 5,9%) ou ≥35 ans (44,2% et 42,6% *versus* 40,8%), et ils avaient plus souvent un diagnostic de trouble de santé mentale (8,6% et 9,8% *versus* 5,2%) (Tableau S4). La plupart (93,3%) des pères ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse n'avait reçu aucune délivrance d'antiépileptique quel qu'il soit pendant la spermatogenèse (Tableau S5). Parmi les pères atteints d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam, 47,0% avait reçu un traitement antiépileptique pendant la période de la spermatogenèse (dont carbamazépine pour 13,2%, oxcarbamazépine pour 12,7%, topiramate pour 10,8% et phénobarbital pour 8,8%).

Au cours du suivi (d'une durée médiane de 11,7 et 11,5 ans, respectivement), 164 (12,0%) enfants de père ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse et 470 (11,6%) enfants de père atteint d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam ont été identifiés avec au moins un type de TND : respectivement 35 et 126 ont été identifiés avec des TDAH ; 7 et 17 avec des TDI ; 22 et 61 avec des TSA ; 88 et 223 avec des TCo ; et 45 et 137 avec des TAp. La description de ces cas et les incidences cumulées correspondantes au cours du suivi sont présentées dans le Tableau S6 et la Figure S4 en annexes.

Comme dans l'analyse principale, le risque de TDI apparaissait plus de 2 fois plus élevé chez les enfants exposés en comparaison des enfants de père ayant arrêté le valproate (TI 0,8 [0,5-1,0] *versus* 0,4 [0,1-0,8] ; HR 2,32 [0,94-5,76]) et des enfants de père atteint d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam (TI 0,8 [0,5-1,0] *versus* 0,4 [0,2-0,5] ; HR 2,10 [1,17-3,76]) (Tableau 4). Ces associations avec le risque de TDI étaient généralement peu modifiées dans les analyses de sensibilité (Tableaux S7-S8 et Figures S5-S6). En revanche, l'incidence des autres types de TND ne différait pas entre les enfants exposés et ceux de père ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse ou atteint d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam.

Tableau 4. Comparaison du risque de TND entre les enfants exposés et les enfants de père ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse ou de père atteint d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam

Evénement	Groupe d'exposition	Nombre d'événements	Nombre d'enfants-années	Taux d'incidence pour 1000 enfants-années [IC95%]	HR brut [IC95%]	HR pondéré [IC95%]
Groupe comparateur : Enfants de père ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse						
Tous TND	Enfants du groupe comparateur	164	15180.9	10,8 [9,1 ; 12,5]	Ref.	Ref.
	Enfants exposés	583	53083,4	11,0 [10,1 ; 11,9]	1,02 [0,86 ; 1,22]	1,11 [0,91 ; 1,34]
TDAH	Enfants du groupe comparateur	35	15869.9	2,2 [1,5 ; 2,9]	Ref.	Ref.
	Enfants exposés	149	55846,5	2,7 [2,2 ; 3,1]	1,21 [0,84 ; 1,74]	1,15 [0,76 ; 1,74]
TDI	Enfants du groupe comparateur	7	15958.2	0,4 [0,1 ; 0,8]	Ref.	Ref.
	Enfants exposés	42	56080,8	0,7 [0,5 ; 1,0]	1,73 [0,78 ; 3,84]	2,32 [0,94 ; 5,76]
TSA	Enfants du groupe comparateur	22	15899.2	1,4 [0,8 ; 2,0]	Ref.	Ref.
	Enfants exposés	77	55903,3	1,4 [1,1 ; 1,7]	1,00 [0,62 ; 1,60]	1,27 [0,76 ; 2,13]
TCO	Enfants du groupe comparateur	88	15500.8	5,7 [4,5 ; 6,9]	Ref.	Ref.
	Enfants exposés	294	54375,5	5,4 [4,8 ; 6,0]	0,97 [0,76 ; 1,22]	1,04 [0,80 ; 1,35]
TAP	Enfants du groupe comparateur	45	15835.5	2,8 [2,0 ; 3,7]	Ref.	Ref.
	Enfants exposés	160	55665,4	2,9 [2,4 ; 3,3]	1,02 [0,73 ; 1,42]	1,09 [0,75 ; 1,61]
Groupe comparateur : Enfants de père atteint d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam						
Tous TND	Enfants du groupe comparateur	470	44441.9	10,6 [9,6 ; 11,5]	Ref.	Ref.
	Enfants exposés	583	53083,4	11,0 [10,1 ; 11,9]	1,05 [0,93 ; 1,19]	1,06 [0,94 ; 1,20]
TDAH	Enfants du groupe comparateur	126	46555.1	2,7 [2,2 ; 3,2]	Ref.	Ref.
	Enfants exposés	149	55846,5	2,7 [2,2 ; 3,1]	0,98 [0,77 ; 1,24]	0,97 [0,76 ; 1,23]
TDI	Enfants du groupe comparateur	17	46819.3	0,4 [0,2 ; 0,5]	Ref.	Ref.
	Enfants exposés	42	56080,8	0,7 [0,5 ; 1,0]	2,23 [1,25 ; 3,96]	2,10 [1,17 ; 3,76]
TSA	Enfants du groupe comparateur	61	46559.8	1,3 [1,0 ; 1,6]	Ref.	Ref.
	Enfants exposés	77	55903,3	1,4 [1,1 ; 1,7]	1,08 [0,77 ; 1,51]	1,09 [0,77 ; 1,54]
TCO	Enfants du groupe comparateur	223	45494.7	4,9 [4,3 ; 5,5]	Ref.	Ref.
	Enfants exposés	294	54375,5	5,4 [4,8 ; 6,0]	1,12 [0,94 ; 1,34]	1,12 [0,94 ; 1,35]
TAP	Enfants du groupe comparateur	137	46383.9	3,0 [2,5 ; 3,4]	Ref.	Ref.
	Enfants exposés	160	55665,4	2,9 [2,4 ; 3,3]	0,98 [0,78 ; 1,24]	1,00 [0,79 ; 1,27]

TND : Troubles neurodéveloppementaux ; TDAH : troubles déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité ; TDI : troubles du développement intellectuel ; TSA : troubles du spectre de l'autisme ; TCO : trouble de la communication ; TAP : troubles des apprentissages

4. Discussion

Cette étude, basée sur une large cohorte de près de 3 millions d'enfants suivis pendant plus de 11 ans après la naissance, suggère que l'exposition paternelle au valproate au moment de la conception est associée à un risque augmenté de TND chez l'enfant à naître. Les résultats sont particulièrement probants pour les TDI dont le risque apparaît doublé parmi les enfants exposés, un résultat robuste aux variations de groupe comparateur, de méthodologie statistique, de définition de l'exposition et de population considérée. Pour les TDAH, les TSA et les TCo une augmentation de risque plus modérée (de l'ordre de 20 à 25%) ne peut être exclue, mais les résultats sont moins robustes.

Un atout majeur de cette étude est qu'elle a été menée à partir des données du registre EPI-MERES, construit par notre équipe à partir du SNDS et constitué de la quasi-totalité des grossesses en France depuis 2010 et des enfants qui en sont issus. Outre le chaînage mère-enfant, disponible pour presque la totalité des enfants, un chaînage père-enfant est disponible pour près de 70% de l'ensemble des enfants d'EPI-MERES. Parmi ces enfants avec un père identifié, les associations connues entre les caractéristiques paternelles et celles de l'enfant, par exemple en ce qui concerne l'asthme, sont bien retrouvées comme attendu, suggérant la validité du chaînage (16). Les enfants inclus dans l'étude avaient tous un père et une mère identifiés, pour lesquels des informations détaillées issues du SNDS sur les consommations médicamenteuses, l'état de santé et les caractéristiques sociodémographiques étaient disponibles.

Il s'agit de la plus vaste étude menée à ce jour sur l'association entre exposition paternelle au valproate au cours de la spermatogenèse et risque de TND chez l'enfant. En effet, les analyses ont porté sur 4 773 enfants exposés, soit plus de 8 fois plus que dans l'étude de Tomson et al (qui comptait 576 exposés) (9), 5 fois plus que dans l'étude de Christensen et al (961 exposés) (10,11) et près de 3 fois plus que dans l'étude (non publiée) d'IQVIA (2 024 exposés) (12). Grâce à cette grande taille de population et à la richesse des informations issues du SNDS, les risques de cinq types distincts de TND ont pu être étudiés spécifiquement, y compris certains particulièrement peu fréquents comme les TDI.

Les résultats suggèrent que les enfants dont le père a reçu du valproate pendant la période de la spermatogenèse ont un risque de TDI plus de 2 fois plus élevé que ceux de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam, ce qui se traduit par 3,5 cas supplémentaires pour 1000 enfants nés d'un père traité par valproate au moment de la conception. Plusieurs arguments sont en faveur de la plausibilité de cette association entre l'exposition paternelle au valproate au cours de la spermatogenèse et le risque de TDI chez l'enfant.

En premier lieu, des associations du même ordre de grandeur ont été rapportées dans les études antérieures sur le sujet. En effet, dans les deux études précédemment publiées l'exposition paternelle au valproate au moment de la conception était associée à un risque de TDI augmenté - bien que de façon non significative sur le plan statistique - de 60% (HR 1,6, IC95% 0,5 à 5,1) dans l'étude basée sur le registre suédois (9) et de 85% (HR 1,85, IC95% 0,72 à 4,76) dans l'étude basée sur le registre danois (10,11). L'augmentation de risque de TDI mise en évidence dans notre étude (HR 2,12, IC95% 1,02 à

4,30) est cohérente avec ces résultats antérieurs en termes de magnitude, et grâce à une puissance statistique bien plus importante cette augmentation apparaît statistiquement significative, à la différence des études précédentes dont les effectifs limités ne permettaient pas de mettre en évidence des différences d'incidence significatives pour un événement aussi rare que les TDI. Par ailleurs, dans l'étude menée par IQVIA (12), qui a porté sur le risque global de tous TND mais pas spécifiquement sur le risque de TDI, l'exposition paternelle au valproate au moment de la conception était associée à une augmentation de risque de TND du même ordre de grandeur que celle rapportée dans notre étude (HR 1,47, IC95% 1,10 à 1,96 *versus* HR 1,24, IC95% 1,07 à 1,44).

De plus, l'association entre l'exposition paternelle au valproate au moment de la conception et le risque de TDI mise en évidence dans notre étude apparaît très robuste aux nombreuses analyses de sensibilité effectuées. Notamment, lorsque seuls les enfants dont le père avait reçu au moins 3 délivrances de valproate pendant la période de la spermatogenèse (laissant penser qu'ils ont été exposés de façon certaine) sont considérés comme exposés, la valeur du HR est proche voire légèrement plus élevée que dans l'analyse principale (2,36 *versus* 2,12). De plus, lorsque les analyses sont ajustées sur les TND co-occurents, lorsque la période d'exposition à risque est restreinte aux 2 mois précédant la conception et lorsque la période d'étude est étendue jusqu'en 2018, la valeur du HR de TDI reste inchangée alors que les associations avec les risques de TDAH, de TSA et de TCo s'atténuent. Enfin, l'association entre l'exposition paternelle au valproate et le risque de TDI est maintenue voire renforcée dans les analyses prenant en compte le diagnostic d'épilepsie paternelle (soit par ajustement, soit par restriction aux enfants de père atteint d'épilepsie) ainsi que dans celles excluant les enfants de mère atteinte d'épilepsie, les enfants atteints d'épilepsie ou les enfants dont l'un des parents était atteint de troubles de santé mentale ou de TND, suggérant que le risque augmenté de TDI n'est pas expliqué par des différences en termes de morbidité paternelle ou maternelle ou de comorbidité de l'enfant.

Notre étude comporte cependant certaines limites qu'il convient de soulever ici.

L'identification des TND a reposé sur des algorithmes validés (17), adaptés aux informations disponibles dans le SNDS. Dans un travail précédent, nous avons montré que la fréquence des différents types de TND identifiés par ces algorithmes parmi l'ensemble des enfants d'EPI-MERES était cohérente avec les estimations issues d'autres sources de données en France (Peyre et al. Preprint). Toutefois, étant donné la nature des informations disponibles dans le SNDS, il est probable que la fréquence des cas de TND les moins sévères soit sous-estimée. Il est en revanche peu probable que cette sous-estimation soit différentielle selon le statut des enfants vis-à-vis de l'exposition paternelle au valproate au moment de la conception, et donc que cela puisse expliquer le risque augmenté de TDI parmi les enfants exposés.

Au cours de la période d'étude qui s'étend de 2010 à 2024, et principalement après les mesures de restriction initiées en 2015, l'utilisation du valproate a fortement diminué dans l'ensemble de la population en France au profit de la lamotrigine et du lévétiracétam. L'incidence des TND a elle aussi évolué sur cette période, avec notamment une hausse des diagnostics de TDAH et de TSA et une baisse des diagnostics de TDI au fil du temps (22). De telles évolutions temporelles sont susceptibles d'entraîner des biais qui ne peuvent être pris en compte par des modélisations statistiques. Afin de limiter ces biais, l'analyse principale a été restreinte aux enfants nés entre 2010 et 2015, soit avant la

forte baisse d'utilisation du valproate. De plus, les groupes de comparaison ont été équilibrés sur l'année de naissance des enfants au moyen de pondérations utilisant le score de propension, et de façon plus précise encore en analyse de sensibilité, en appariant les groupes sur l'année de naissance.

Une épilepsie paternelle est susceptible d'avoir des caractéristiques cliniques (e.g. type ou sévérité) différentes selon qu'elle est traitée par valproate, par lamotrigine ou lévétiracétam, ou par aucun de ces antiépileptiques, et ces caractéristiques de l'épilepsie paternelle pourraient elles-mêmes avoir un rôle sur le risque de TND de l'enfant. En l'absence d'informations cliniques disponibles dans le SNDS, les caractéristiques de l'épilepsie paternelle n'ont pas pu être prises en compte dans les analyses. Toutefois, la robustesse de l'association entre l'exposition paternelle au valproate et le risque de TDI au travers des analyses faisant varier le groupe comparateur (enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam dans l'analyse principale ; enfants de père ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse ou de père atteint d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam dans les analyses complémentaires) rend peu plausible l'hypothèse que cette association soit expliquée par une spécificité de l'épilepsie paternelle.

Outre les caractéristiques cliniques, d'autres informations non renseignées dans le SNDS, notamment les caractéristiques de l'environnement de vie des enfants n'ont pu être prises en compte dans les analyses, pouvant potentiellement constituer une source de confusion résiduelle. Une analyse de fratrie a été envisagée pour permettre de prendre en compte ce type de biais, mais celle-ci n'a pas pu être mise en œuvre du fait d'effectifs trop limités (seulement 6 cas de TDI au total parmi les enfants appartenant à des fratries comprenant au moins un enfant avec exposition paternelle au valproate et un enfant sans). La e-value, qui informe sur la force de l'association qui serait nécessaire entre un facteur de confusion non pris en compte et à la fois l'exposition et l'événement d'intérêt pour annuler l'association observée, est égale à 4. Ceci suggère que pour qu'une caractéristique non prise en compte dans les analyses explique l'association mise en évidence dans notre étude entre l'exposition paternelle au valproate et le risque de TDI, il faudrait qu'elle soit associée à la fois à une exposition paternelle au valproate multipliée par 4 et à un risque de TDI multiplié par 4. L'existence d'une telle caractéristique semble peu probable.

En conclusion, cette étude, la plus vaste à ce jour sur le sujet, suggère que l'exposition paternelle au valproate pendant la spermatogenèse est associée à un risque augmenté de TND chez l'enfant à naître. Les résultats sont particulièrement probants pour les TDI dont le risque apparaît doublé parmi les enfants exposés, ce qui se traduit par 3,5 cas supplémentaires pour 1000 enfants nés d'un père traité par valproate au moment de la conception. Ce résultat, robuste aux variations de groupe comparateur, de méthodologie statistique, de définition de l'exposition et de population considérée, vient confirmer des tendances rapportées dans les études précédemment publiées. Pour les TDAH, les TSA et les TCo une augmentation de risque plus modérée (de l'ordre de 20 à 25%) ne peut être exclue, mais les résultats, moins robustes, nécessitent encore d'être confirmés.

Ces résultats renforcent de façon notable les arguments en faveur des mesures de précaution mises en œuvre en France depuis début 2025 pour limiter l'utilisation du valproate chez les patients de sexe masculin.

Références

1. Bromley R, Adab N, Bluett-Duncan M, Clayton-Smith J, Christensen J, Edwards K, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Vol. 2023, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2023.
2. Honybun E, Cockle E, Malpas CB, O'Brien TJ, Vajda FJ, Perucca P, et al. Neurodevelopmental and Functional Outcomes Following in Utero Exposure to Antiseizure Medication: A Systematic Review. *Neurology*. 2024 Mar 26;102(8).
3. Shahriari P, Drouin J, Miranda S, Bougas N, Botton J, Dray-Spira R. Trends in Prenatal Exposure to Antiseizure Medications Over the Past Decade: A Nationwide Study. *Neurology*. 2025;105(4):e213933.
4. Ibi D, Fujiki Y, Koide N, Nakasai G, Takaba R, Hiramatsu M. Paternal valproic acid exposure in mice triggers behavioral alterations in offspring. *Neurotoxicol Teratol*. 2019 Nov 1;76.
5. Sivasangari K, Rajan KE. Prenatal exposure to valproic acid alters Reelin, NGF expressing neuron architecture and impairs social interaction in their autistic-like phenotype male offspring. *Exp Brain Res*. 2022 Aug 1;240(7–8):2005–16.
6. Johnson J, Nair S, Singh D, Balasinor NH, Nishi K. A systematic review on the role of paternal factors in human placental development, function, and pregnancy-related disorders. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. Springer; 2025.
7. Sakai K, Hara K, Tanemura K. Testicular histone hyperacetylation in mice by valproic acid administration affects the next generation by changes in sperm DNA methylation. *PLoS One*. 2023 Mar 1;18(3 March).
8. Honybun E, Rayner G, Malpas CB, O'Brien TJ, Vajda FJ, Perucca P, et al. Paternal exposure to antiseizure medications and offspring outcomes: A systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2024 Dec 16;96(1):15–25.
9. Tomson T, Muraca G, Razaz N. Paternal exposure to antiepileptic drugs and offspring outcomes: A nationwide population-based cohort study in Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Sep 1;91(9):907–13.
10. Christensen J, Trabjerg BB, Dreier JW. Risk of Neurodevelopmental Disorders and Paternal Use of Valproate During Spermatogenesis. *JAMA Netw Open*. 2025 May 22;8(5).
11. Christensen J, Trabjerg BB, Dreier JW. Valproate Use during Spermatogenesis and Risk to Offspring. *JAMA Netw Open*. 2024 Jun 4;7(6).
12. Thompson P. A post-authorisation safety study (PASS) to evaluate the paternal exposure to valproate and the risk of neurodevelopmental disorders including autism spectrum disorder as well as congenital abnormalities in offspring - a population-based retrospective study [Internet]. EU/EMA; 2023 Mar [cited 2025 Oct 31]. Available from: <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3611/administrative-details>
13. EMA's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). EMA review of data on paternal exposure to valproate [Internet]. 2023 [cited 2025 Aug 28]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-review-data-paternal-exposure-valproate>

14. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Actualité - Valproate et risques pour l'enfant à naître : les conditions de prescription et de délivrance évoluent pour les adolescents et les hommes susceptibles d'avoir des enfants - ANSM [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 28]. Available from: <https://ansm.sante.fr/actualites/valproate-et-risques-pour-lenfant-a-naître-les-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-evoluent-pour-les-adolescents-et-les-hommes-susceptibles-davoir-des-enfants>
15. Miranda S, Drouin J, Botton J, Tri T Le, Meyer A, Zureik M, et al. Registre national de données Mères-Enfants à partir du Système national des données de santé pour des études pharmaco-épidémiologiques. *Rev Epidemiol Sante Publique* [Internet]. 2023 Mar;71:101539. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0398762023001177>
16. Botton J, Drouin J, Carcailler T, Miranda S, Zureik M, Weill A, et al. Identification du père des nouveau-nés dans le Système National des Données de Santé (SNDS) pour des études de pharmaco-épidémiologie. *Journal of Epidemiology and Population Health* [Internet]. 2025 Mar;73:202964. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2950433325001594>
17. Straub L, Bateman BT, Hernandez-Diaz S, York C, Zhu Y, Suarez EA, et al. Validity of claims-based algorithms to identify neurodevelopmental disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2021 Dec 15;30(12):1635–42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.5369>
18. Amann RP. The cycle of the seminiferous epithelium in humans: A need to revisit? Vol. 29, *Journal of Andrology*. 2008. p. 469–87.
19. Coste J, Mandereau-Bruno L, Carcaillon-Bentata L, Mikaeloff Y, Bouilleret V. Prevalence, demographic and spatial distribution of treated epilepsy in France in 2020: a study based on the French national health data system. *J Neurol*. 2024 Jan 1;271(1):519–25.
20. Stürmer T, Rothman KJ, Glynn RJ. Insights into different results from different causal contrasts in the presence of effect-measure modification. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006 Oct;15(10):698–709.
21. Cafri G. Why we should Be prioritizing the average treatment effect on the treated over other Estimands when evaluating drug and device safety. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2025 Aug 19; Available from: <https://academic.oup.com/aje/advance-article/doi/10.1093/aje/kwaf175/8237723>
22. Peyre H, Rios P, Botton J, Herlemont P, Olié V, Miranda S, et al. Shared and Disorder-Specific Prenatal and Perinatal Risk Factors for Neurodevelopmental Disorders: A nationwide cohort study. Preprint. 2025 Sep 30;

Annexes

Tableaux supplémentaires

Tableau S 1. Algorithmes d'identification des TND, des troubles de santé mentale et de l'épilepsie

TND	CIM-10 Dx	Algorithme EPI-PHARE
TND des parents		
Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA)	F84.x (sauf F84.2, F84.3)	À partir de 1 an et jusqu'à 1 an avant la date de naissance de l'enfant index : ≥ 2 dates dans PMSI (MCO, HAD, SSR) Dx OU ≥ 1 date dans RIM-P avec code CIM-10 Dx; ALD Dx
Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH)	F90.x	À partir de 2 ans et jusqu'à 1 an avant la date de naissance de l'enfant index: ≥ 2 dates dans PMSI (MCO, HAD, SSR) Dx OU ≥ 1 date dans RIM-P avec code CIM-10 Dx; ALD Dx ; OU ≥ 2 remboursements pour méthylphénidate (MPH) OU ≥ 1 date avec code CIM-10 + 1 remboursement MPH
TND des enfants		
Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA)	F84.x (sauf F84.2, F84.3)	À partir de 1 an : ≥ 2 dates dans PMSI (MCO, HAD, SSR) Dx OU ≥ 1 date dans RIM-P avec code CIM-10 Dx; ALD Dx
Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH)	F90.x	À partir de 2 ans : ≥ 2 dates dans PMSI (MCO, HAD, SSR) Dx OU ≥ 1 date dans RIM-P avec code CIM-10 Dx; ALD Dx ; OU ≥ 2 remboursements pour méthylphénidate (MPH) OU ≥ 1 date avec code CIM-10 + 1 remboursement MPH
Trouble du Développement Intellectuel (TDI)	F70-F79	À partir de 2 ans : ≥ 2 dates dans PMSI (MCO, HAD, SSR) Dx OU ≥ 1 date dans RIM-P avec code CIM-10 Dx; ALD Dx
Troubles de la communication	F81.0, F81.2, F81.8x	À partir de 1,5 an : ≥ 2 dates dans PMSI (MCO, HAD, SSR) Dx OU 1 bilan + ≥ 40 séances d'orthophonie dans un délai de 12 mois consécutifs par troubles de la communication
Troubles d'Apprentissage	F80.x (sauf F80.4)	À partir de 2 ans : ≥ 2 dates dans PMSI (MCO, HAD, SSR) Dx OU 1 bilan + ≥ 40 séances de thérapie dans un délai de 12 mois consécutifs pour les troubles d'apprentissage
Trouble du neurodéveloppement (TND)	Tous les précédents	Au moins trouble du neurodéveloppement : TSA, TDAH, TDI, trouble de la communication ou des apprentissages
Troubles de la santé mentale des parents		5 ans avant la date de naissance
Troubles de l'humeur (incluant dépression et troubles bipolaires)	F30-F39	
Schizophrénie	F20-F29	
Troubles de la personnalité	F60	
Autres troubles psychologiques		
anxiété	F40, F41	
troubles obsessionnels compulsifs	F42	
troubles de l'alimentation	F50	
troubles du sommeil	F51	
stress	F43	
troubles somatoformes	F45	
Autre trouble de santé mentale	F99	
Epilepsie	G40, G41	Algorithme de Coste et al (ref. (19)) 5 ans avant la conception Codes CIM associés à remboursements de traitements de l'épilepsie +/- des électroencéphalogrammes selon la spécificité du traitement

Tableau S 2. Liste des codes CIP correspondant à des spécialités à base d'acide divalproïque au sein de la classe ATC N03AG01

CIP13	Spécialité
3400932824182	DEPAKOTE 500MG CPR
3400932824243	DEPAKOTE 250MG CPR
3400932858590	DEPAKOTE 125MG CPR
3400932865635	DEPAKOTE 250MG CPR
3400934876233	DEPAKOTE 250MG CPR
3400934876462	DEPAKOTE 250MG CPR
3400934876523	DEPAKOTE 500MG CPR
3400934876691	DEPAKOTE 500MG CPR
3400935444271	DEPAKOTE 500MG CPR
3400956189342	DEPAKOTE 250MG CPR
3400956189403	DEPAKOTE 500MG CPR
3400930195505	DIVALCOTE 250MG CPR
3400930212547	DIVALCOTE 250MG CPR
3400930195574	DIVALCOTE 500MG CPR
3400930212578	DIVALCOTE 500MG CPR

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

Événement / 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
Tous TND						
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]
Variations de méthodologie statistique						
Appariement sur l'année de naissance	476 / 4772,5	582 / 4772,5	8,9 [7,7 - 10,3]	11,0 [10,1 - 11,9]	1,26 [1,06 - 1,50]	1,26 [1,06 - 1,51]
Ajustement sur l'épilepsie du père	310 / 3115	583 / 4773	9,2 [8,1 - 10,2]	11,0 [10,1 - 11,9]	1,22 [1,06 - 1,40]	1,32 [1,13 - 1,55]
Variations de définition de l'exposition						
Au moins 3 délivrances dans les 4 mois avant conception	310 / 3115	376 / 3200	9,2 [8,1 - 10,2]	10,5 [9,5 - 11,6]	1,17 [1,01 - 1,36]	1,21 [1,03 - 1,42]
Au moins 1 délivrance dans les 2 mois avant conception	310 / 3115	517 / 4242	9,2 [8,1 - 10,2]	11,0 [10,0 - 11,9]	1,05 [0,93 - 1,19]	1,06 [0,94 - 1,20]
Restriction à la monothérapie	199 / 2041	414 / 3484	9,0 [7,8 - 10,3]	10,7 [9,6 - 11,7]	1,20 [1,02 - 1,43]	1,17 [0,98 - 1,40]
Inclusion de valpromide et acide divalproïque	320 / 3165	968 / 7720	9,3 [8,3 - 10,3]	11,3 [10,6 - 12,0]	1,24 [1,09 - 1,41]	1,28 [1,12 - 1,47]
Variations de définition de la population d'étude						
Extension à la période 2010-2018	448 / 5186	712 / 6692	9,3 [8,4 - 10,1]	10,7 [9,9 - 11,4]	1,02 [0,90 - 1,16]	1,03 [0,90 - 1,17]
Restriction aux enfants de père atteint d'épilepsie	235 / 2301	288 / 2049	9,4 [8,2 - 10,6]	12,9 [11,4 - 14,4]	1,39 [1,17 - 1,65]	1,38 [1,15 - 1,65]
Exclusion des enfants atteints d'épilepsie	295 / 3046	531 / 4607	8,9 [7,9 - 9,9]	10,3 [9,4 - 11,2]	1,18 [1,02 - 1,36]	1,20 [1,03 - 1,39]
Exclusion des enfants avec une malformation congénitale majeure	302 / 3046	572 / 4687	9,1 [8,1 - 10,2]	11,0 [10,1 - 11,9]	1,22 [1,06 - 1,41]	1,25 [1,07 - 1,45]
Exclusion des enfants de père ou mère atteint de troubles de santé mentale	255 / 2751	492 / 4325	8,5 [7,5 - 9,5]	10,2 [9,3 - 11,1]	1,22 [1,05 - 1,42]	1,23 [1,05 - 1,44]
Exclusion des enfants de mère atteinte d'épilepsie	307 / 3085	577 / 4748	9,2 [8,1 - 10,2]	10,9 [10,0 - 11,8]	1,21 [1,06 - 1,39]	1,24 [1,07 - 1,44]
Restriction aux enfants de mère résidant en France métropolitaine	297 / 3001	568 / 4587	9,1 [8,1 - 10,1]	11,2 [10,2 - 12,1]	1,25 [1,08 - 1,43]	1,28 [1,10 - 1,48]

Tableau S 3. (suite)

Événement / 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
TDH						
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]
Variations de méthodologie statistique						
Appariement sur l'année de naissance	119 / 4772,5	149 / 4772,5	2,1 [1,6 - 2,7]	2,7 [2,3 - 3,1]	1,29 [0,95 - 1,78]	1,28 [0,93 - 1,77]
Ajustement sur les TND co-occurents	77 / 3115	149 / 4773	2,2 [1,7 - 2,7]	2,7 [2,2 - 3,1]	1,19 [0,91 - 1,57]	1,15 [0,85 - 1,55]
Ajustement sur l'épilepsie du père	77 / 3115	149 / 4773	2,2 [1,7 - 2,7]	2,7 [2,2 - 3,1]	1,19 [0,91 - 1,57]	1,21 [0,88 - 1,67]
Variations de définition de l'exposition						
Au moins 3 délivrances dans les 4 mois avant conception	77 / 3115	100 / 3200	2,2 [1,7 - 2,7]	2,7 [2,1 - 3,2]	1,20 [0,89 - 1,61]	1,26 [0,92 - 1,73]
Au moins 1 délivrance dans les 2 mois avant conception	77 / 3115	130 / 4242	2,2 [1,7 - 2,7]	2,6 [2,2 - 3,1]	0,97 [0,77 - 1,24]	0,96 [0,75 - 1,23]
Restriction à la monothérapie	56 / 2041	104 / 3484	2,4 [1,8 - 3,1]	2,6 [2,1 - 3,0]	1,01 [0,73 - 1,40]	1,04 [0,74 - 1,47]
Inclusion de valpromide et acide divalproïque	79 / 3165	240 / 7720	2,2 [1,7 - 2,7]	2,7 [2,3 - 3,0]	1,19 [0,92 - 1,54]	1,24 [0,94 - 1,62]
Variations de définition de la population d'étude						
Extension à la période 2010-2018	92 / 5186	170 / 6692	1,8 [1,5 - 2,2]	2,4 [2,1 - 2,8]	0,91 [0,71 - 1,16]	0,89 [0,69 - 1,15]
Restriction aux enfants de père atteint d'épilepsie	50 / 2301	72 / 2049	1,9 [1,4 - 2,5]	3,0 [2,3 - 3,7]	1,56 [1,08 - 2,23]	1,56 [1,05 - 2,30]
Exclusion des enfants atteints d'épilepsie	70 / 3046	129 / 4607	2,0 [1,6 - 2,5]	2,4 [2,0 - 2,8]	1,15 [0,86 - 1,54]	1,18 [0,87 - 1,61]
Exclusion des enfants avec une malformation congénitale majeure	74 / 3046	146 / 4687	2,2 [1,7 - 2,6]	2,7 [2,2 - 3,1]	1,21 [0,92 - 1,60]	1,27 [0,94 - 1,70]
Exclusion des enfants de père ou mère atteint de troubles de santé mentale	60 / 2751	114 / 4325	1,9 [1,4 - 2,4]	2,2 [1,8 - 2,7]	1,14 [0,83 - 1,56]	1,18 [0,85 - 1,64]
Exclusion des enfants de mère atteinte d'épilepsie	77 / 3085	149 / 4748	2,2 [1,7 - 2,7]	2,7 [2,3 - 3,1]	1,19 [0,90 - 1,57]	1,24 [0,93 - 1,66]
Restriction aux enfants de mère résidant en France métropolitaine	76 / 3001	147 / 4587	2,2 [1,7 - 2,8]	2,7 [2,3 - 3,2]	1,20 [0,91 - 1,58]	1,25 [0,93 - 1,67]

Tableau S 3. (suite)

Événement / 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
TDI						
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]
Variations de méthodologie statistique						
Appariement sur l'année de naissance	16 / 4772,5	42 / 4772,5	0,3 [0,1 - 0,5]	0,8 [0,5 - 1,0]	2,60 [1,25 - 8,20]	2,30 [1,16 - 7,52]
Ajustement sur les TND co-occurents	11 / 3115	42 / 4773	0,3 [0,1 - 0,5]	0,7 [0,5 - 1,0]	2,46 [1,26 - 4,80]	2,00 [0,98 - 4,09]
Ajustement sur l'épilepsie du père	11 / 3115	42 / 4773	0,3 [0,1 - 0,5]	0,7 [0,5 - 1,0]	2,46 [1,26 - 4,80]	2,20 [1,01 - 4,77]
Variations de définition de l'exposition						
Au moins 3 délivrances dans les 4 mois avant conception	11 / 3115	29 / 3200	0,3 [0,1 - 0,5]	0,8 [0,5 - 1,1]	2,53 [1,26 - 5,07]	2,36 [1,15 - 4,86]
Au moins 1 délivrance dans les 2 mois avant conception	11 / 3115	33 / 4242	0,3 [0,1 - 0,5]	0,7 [0,4 - 0,9]	2,38 [1,32 - 4,29]	2,29 [1,26 - 4,16]
Restriction à la monothérapie	5 / 2041	25 / 3484	0,2 [0,0 - 0,4]	0,6 [0,4 - 0,8]	2,88 [1,09 - 7,58]	2,07 [0,78 - 5,53]
Inclusion de valpromide et acide divalproïque	12 / 3165	63 / 7720	0,3 [0,1 - 0,5]	0,7 [0,5 - 0,9]	2,12 [1,14 - 3,93]	2,02 [1,03 - 3,97]
Variations de définition de la population d'étude						
Extension à la période 2010-2018	14 / 5186	49 / 6692	0,3 [0,1 - 0,4]	0,7 [0,5 - 0,9]	2,44 [1,23 - 4,85]	2,30 [1,15 - 4,60]
Restriction aux enfants de père atteint d'épilepsie	7 / 2301	22 / 2049	0,3 [0,1 - 0,5]	0,9 [0,5 - 1,3]	3,49 [1,50 - 8,17]	2,62 [1,07 - 6,41]
Exclusion des enfants atteints d'épilepsie	7 / 3046	31 / 4607	0,2 [0,1 - 0,4]	0,6 [0,4 - 0,8]	2,90 [1,28 - 6,58]	2,50 [1,07 - 5,83]
Exclusion des enfants avec une malformation congénitale majeure	10 / 3046	37 / 4687	0,3 [0,1 - 0,5]	0,7 [0,5 - 0,9]	2,38 [1,18 - 4,80]	2,13 [1,01 - 4,50]
Exclusion des enfants de père ou mère atteint de troubles de santé mentale	8 / 2751	37 / 4325	0,3 [0,1 - 0,4]	0,7 [0,5 - 1,0]	2,91 [1,35 - 6,26]	2,64 [1,17 - 5,96]
Exclusion des enfants de mère atteinte d'épilepsie	11 / 3085	41 / 4748	0,3 [0,1 - 0,5]	0,7 [0,5 - 1,0]	2,40 [1,23 - 4,68]	2,12 [1,05 - 4,27]
Restriction aux enfants de mère résidant en France métropolitaine	11 / 3001	40 / 4587	0,3 [0,1 - 0,5]	0,7 [0,5 - 1,0]	2,35 [1,20 - 4,60]	2,00 [0,98 - 4,08]

Tableau S 3. (suite)

Événement / 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
TSA						
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]
Variations de méthodologie statistique						
Appariement sur l'année de naissance	61 / 4772,5	76 / 4772,5	1,1 [0,7 - 1,6]	1,4 [1,1 - 1,7]	1,29 [0,81 - 2,23]	1,28 [0,81 - 2,28]
Ajustement sur les TND co-occurents	39 / 3115	77 / 4773	1,1 [0,8 - 1,5]	1,4 [1,1 - 1,7]	1,25 [0,85 - 1,84]	1,11 [0,73 - 1,68]
Ajustement sur l'épilepsie du père	39 / 3115	77 / 4773	1,1 [0,8 - 1,5]	1,4 [1,1 - 1,7]	1,25 [0,85 - 1,84]	1,46 [0,94 - 2,25]
Variations de définition de l'exposition						
Au moins 3 délivrances dans les 4 mois avant conception	39 / 3115	50 / 3200	1,1 [0,8 - 1,5]	1,3 [1,0 - 1,7]	1,20 [0,79 - 1,83]	1,23 [0,80 - 1,91]
Au moins 1 délivrance dans les 2 mois avant conception	39 / 3115	67 / 4242	1,1 [0,8 - 1,5]	1,4 [1,0 - 1,7]	1,07 [0,76 - 1,50]	1,07 [0,76 - 1,52]
Restriction à la monothérapie	28 / 2041	53 / 3484	1,2 [0,8 - 1,7]	1,3 [0,9 - 1,6]	1,06 [0,67 - 1,68]	1,04 [0,64 - 1,71]
Inclusion de valpromide et acide divalproïque	41 / 3165	141 / 7720	1,1 [0,8 - 1,5]	1,6 [1,3 - 1,8]	1,37 [0,97 - 1,94]	1,41 [0,96 - 2,06]
Variations de définition de la population d'étude						
Extension à la période 2010-2018	67 / 5186	100 / 6692	1,3 [1,0 - 1,7]	1,4 [1,2 - 1,7]	0,99 [0,70 - 1,41]	1,00 [0,69 - 1,44]
Restriction aux enfants de père atteint d'épilepsie	28 / 2301	48 / 2049	1,1 [0,7 - 1,5]	2,0 [1,4 - 2,6]	1,89 [1,18 - 3,02]	1,95 [1,19 - 3,20]
Exclusion des enfants atteints d'épilepsie	35 / 3046	66 / 4607	1,0 [0,7 - 1,4]	1,2 [0,9 - 1,5]	1,21 [0,80 - 1,82]	1,16 [0,75 - 1,79]
Exclusion des enfants avec une malformation congénitale majeure	37 / 3046	73 / 4687	1,1 [0,7 - 1,4]	1,3 [1,0 - 1,6]	1,25 [0,84 - 1,85]	1,21 [0,80 - 1,85]
Exclusion des enfants de père ou mère atteint de troubles de santé mentale	35 / 2751	55 / 4325	1,1 [0,8 - 1,5]	1,1 [0,8 - 1,4]	0,97 [0,64 - 1,49]	1,00 [0,64 - 1,57]
Exclusion des enfants de mère atteinte d'épilepsie	39 / 3085	76 / 4748	1,1 [0,8 - 1,5]	1,4 [1,1 - 1,7]	1,23 [0,83 - 1,81]	1,23 [0,81 - 1,85]
Restriction aux enfants de mère résidant en France métropolitaine	38 / 3001	75 / 4587	1,1 [0,8 - 1,5]	1,4 [1,1 - 1,7]	1,25 [0,85 - 1,86]	1,26 [0,83 - 1,91]

Tableau S 3. (suite)

Événement / 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
TCo						
Analyse principale	157 / 3115	294 / 4773	4,6 [3,8 - 5,3]	5,4 [4,8 - 6,0]	1,22 [1,01 - 1,48]	1,23 [1,00 - 1,52]
Variations de méthodologie statistique						
Appariement sur l'année de naissance	241 / 4772,5	294 / 4772,5	4,4 [3,5 - 5,4]	5,4 [4,8 - 6,0]	1,23 [0,96 - 1,57]	1,24 [0,98 - 1,61]
Ajustement sur les TND co-occurents	157 / 3115	294 / 4773	4,6 [3,8 - 5,3]	5,4 [4,8 - 6,0]	1,22 [1,01 - 1,48]	1,20 [0,97 - 1,48]
Ajustement sur l'épilepsie du père	157 / 3115	294 / 4773	4,6 [3,8 - 5,3]	5,4 [4,8 - 6,0]	1,22 [1,01 - 1,48]	1,36 [1,09 - 1,69]
Variations de définition de l'exposition						
Au moins 3 délivrances dans les 4 mois avant conception	157 / 3115	188 / 3200	4,6 [3,8 - 5,3]	5,1 [4,4 - 5,9]	1,17 [0,94 - 1,44]	1,19 [0,95 - 1,49]
Au moins 1 délivrance dans les 2 mois avant conception	157 / 3115	259 / 4242	4,6 [3,8 - 5,3]	5,4 [4,7 - 6,0]	1,12 [0,94 - 1,33]	1,12 [0,94 - 1,34]
Restriction à la monothérapie	97 / 2041	213 / 3484	4,3 [3,5 - 5,2]	5,4 [4,6 - 6,1]	1,29 [1,01 - 1,64]	1,22 [0,94 - 1,57]
Inclusion de valpromide et acide divalproïque	162 / 3165	511 / 7720	4,6 [3,9 - 5,3]	5,8 [5,3 - 6,4]	1,30 [1,09 - 1,55]	1,33 [1,09 - 1,61]
Variations de définition de la population d'étude						
Extension à la période 2010-2018	260 / 5186	384 / 6692	5,3 [4,7 - 5,9]	5,6 [5,1 - 6,2]	1,10 [0,92 - 1,32]	1,10 [0,92 - 1,33]
Restriction aux enfants de père atteint d'épilepsie	126 / 2301	152 / 2049	5,0 [4,1 - 5,8]	6,6 [5,6 - 7,7]	1,36 [1,08 - 1,73]	1,34 [1,04 - 1,72]
Exclusion des enfants atteints d'épilepsie	150 / 3046	275 / 4607	4,5 [3,7 - 5,2]	5,2 [4,6 - 5,9]	1,21 [0,99 - 1,48]	1,21 [0,98 - 1,50]
Exclusion des enfants avec une malformation congénitale majeure	155 / 3046	291 / 4687	4,6 [3,9 - 5,3]	5,4 [4,8 - 6,1]	1,22 [1,00 - 1,48]	1,23 [1,00 - 1,52]
Exclusion des enfants de père ou mère atteint de troubles de santé mentale	132 / 2751	253 / 4325	4,3 [3,6 - 5,1]	5,1 [4,5 - 5,8]	1,22 [0,99 - 1,51]	1,20 [0,96 - 1,50]
Exclusion des enfants de mère atteinte d'épilepsie	154 / 3085	291 / 4748	4,5 [3,8 - 5,2]	5,4 [4,8 - 6,0]	1,23 [1,01 - 1,49]	1,24 [1,00 - 1,53]
Restriction aux enfants de mère résidant en France métropolitaine	150 / 3001	284 / 4587	4,5 [3,8 - 5,3]	5,4 [4,8 - 6,1]	1,24 [1,02 - 1,51]	1,25 [1,01 - 1,55]

Tableau S 3. (suite)

Événement / 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
TAp						
Analyse principale	97 / 3115	160 / 4773	2,8 [2,2 - 3,3]	2,9 [2,4 - 3,3]	1,06 [0,82 - 1,36]	1,08 [0,83 - 1,41]
Variations de méthodologie statistique						
Appariement sur l'année de naissance	154 / 4772,5	159 / 4772,5	2,8 [2,1 - 3,5]	2,9 [2,4 - 3,3]	1,03 [0,77 - 1,46]	1,05 [0,77 - 1,46]
Ajustement sur les TND co-occurents	97 / 3115	160 / 4773	2,8 [2,2 - 3,3]	2,9 [2,4 - 3,3]	1,06 [0,82 - 1,36]	1,03 [0,79 - 1,35]
Ajustement sur l'épilepsie du père	97 / 3115	160 / 4773	2,8 [2,2 - 3,3]	2,9 [2,4 - 3,3]	1,06 [0,82 - 1,36]	1,17 [0,88 - 1,54]
Variations de définition de l'exposition						
Au moins 3 délivrances dans les 4 mois avant conception	97 / 3115	109 / 3200	2,8 [2,2 - 3,3]	2,9 [2,4 - 3,5]	1,08 [0,82 - 1,42]	1,09 [0,82 - 1,46]
Au moins 1 délivrance dans les 2 mois avant conception	97 / 3115	147 / 4242	2,8 [2,2 - 3,3]	3,0 [2,5 - 3,5]	0,98 [0,78 - 1,24]	1,00 [0,79 - 1,27]
Restriction à la monothérapie	57 / 2041	112 / 3484	2,5 [1,8 - 3,1]	2,8 [2,2 - 3,3]	1,13 [0,82 - 1,55]	1,06 [0,75 - 1,50]
Inclusion de valpromide et acide divalproïque	100 / 3165	243 / 7720	2,8 [2,3 - 3,4]	2,7 [2,4 - 3,0]	0,98 [0,77 - 1,23]	1,01 [0,79 - 1,30]
Variations de définition de la population d'étude						
Extension à la période 2010-2018	107 / 5186	164 / 6692	2,1 [1,7 - 2,5]	2,4 [2,0 - 2,7]	0,98 [0,78 - 1,24]	1,00 [0,79 - 1,27]
Restriction aux enfants de père atteint d'épilepsie	75 / 2301	80 / 2049	2,9 [2,2 - 3,6]	3,4 [2,6 - 4,1]	1,18 [0,86 - 1,62]	1,14 [0,82 - 1,59]
Exclusion des enfants atteints d'épilepsie	94 / 3046	152 / 4607	2,7 [2,2 - 3,3]	2,8 [2,4 - 3,3]	1,05 [0,81 - 1,36]	1,07 [0,81 - 1,40]
Exclusion des enfants avec une malformation congénitale majeure	95 / 3046	160 / 4687	2,8 [2,2 - 3,3]	2,9 [2,5 - 3,4]	1,07 [0,83 - 1,38]	1,09 [0,83 - 1,43]
Exclusion des enfants de père ou mère atteint de troubles de santé mentale	81 / 2751	142 / 4325	2,6 [2,0 - 3,2]	2,8 [2,3 - 3,3]	1,09 [0,83 - 1,44]	1,08 [0,81 - 1,44]
Exclusion des enfants de mère atteinte d'épilepsie	97 / 3085	157 / 4748	2,8 [2,2 - 3,4]	2,8 [2,4 - 3,3]	1,03 [0,80 - 1,33]	1,06 [0,81 - 1,39]
Restriction aux enfants de mère résidant en France métropolitaine	89 / 3001	157 / 4587	2,6 [2,1 - 3,2]	2,9 [2,5 - 3,4]	1,13 [0,88 - 1,47]	1,18 [0,89 - 1,55]

Tableau S 4. Caractéristiques des enfants exposés, des enfants de pères ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse et des enfants de pères atteints d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam

		Enfants exposés (N=4 773)	Enfants de pères ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse (N=1 372)	Enfants de pères atteints d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam (N=4 055)
Caractéristiques de l'enfant				
Sexe	Fille	2 395 (50,1%)	662 (48,2%)	1 969 (48,5%)
Année de naissance	2010-2011	1 666 (34,9%)	436 (31,7%)	1 169 (28,8%)
	2012-2013	1 578 (33,0%)	474 (34,5%)	1 430 (35,2%)
	2014-2015	1 529 (32,0%)	462 (33,6%)	1 456 (35,9%)
Prématurité	Grande/Extrême	38 (0,7%)	13 (0,9%)	41 (1,0%)
	Modérée	287 (6,0%)	87 (6,3%)	263 (6,4%)
	A terme / Post-terme	4 448 (93,1%)	1 272 (92,7%)	3 751 (92,5%)
Poids pour âge gestationnel à la naissance	Très petit	212 (4,4%)	69 (5,0%)	177 (4,3%)
	Petit	350 (7,3%)	92 (6,7%)	286 (7,0%)
	Normal	3 461 (72,5%)	984 (71,7%)	2 964 (73,0%)
	Macrosomie modérée	312 (6,5%)	93 (6,7%)	283 (6,9%)
	Macrosomie sévère	235 (4,9%)	79 (5,7%)	184 (4,5%)
	Inconnu	203 (4,2%)	55 (4,0%)	161 (3,9%)
Hypoxie à la naissance		470 (9,8%)	133 (9,6%)	386 (9,5%)
Caractéristiques du père				
Age à la naissance de l'enfant	Moins de 25 ans	281 (5,8%)	141 (10,2%)	295 (7,2%)
	25 à 34 ans	2 542 (53,2%)	625 (45,5%)	2 030 (50,0%)
	35 ans et plus	1 950 (40,8%)	606 (44,1%)	1 730 (42,6%)
Trouble de santé mentale*		249 (5,2%)	119 (8,6%)	400 (9,8%)
Trouble du neuro-développement		33 (0,6%)	8 (0,5%)	29 (0,7%)
Epilepsie		2 049 (42,9%)	304 (22,1%)	4 055 (100,0%)
Polythérapie d'antiépileptiques		1 289 (27,0%)	273 (19,8%)	-
Caractéristiques de la mère				
Age à la naissance de l'enfant	Moins de 25 ans	770 (16,1%)	274 (19,9%)	630 (15,5%)
	25 à 34 ans	2 978 (62,3%)	796 (58,0%)	2 530 (62,3%)
	35 ans et plus	1 025 (21,4%)	302 (22,0%)	895 (22,0%)
Quintile d'indice de défavorisation sociale	Q1-Q2 (commune favorisée)	1 507 (31,6%)	358 (26,1%)	1 378 (34,0%)
	Q3	880 (18,4%)	256 (18,6%)	753 (18,5%)
	Q4-Q5 (commune défavorisée)	2 200 (46,3%)	709 (51,7%)	1 765 (43,5%)
	Indéterminé	186 (3,8%)	49 (3,5%)	159 (3,9%)
Niveau de ressources	Complémentaire santé solidaire (C2S)	967 (20,2%)	400 (29,1%)	822 (20,2%)
	Pas de C2S, salaire <médiane	1 201 (25,1%)	315 (22,9%)	972 (23,9%)
	Pas de C2S, salaire ≥médiane	1 055 (22,1%)	212 (15,4%)	973 (23,9%)
	Pas de C2S, aucun salaire ou salaire inconnu	1 550 (32,4%)	445 (32,4%)	1 288 (31,7%)
Trouble de santé mentale*		183 (3,8%)	52 (3,7%)	133 (3,2%)
Trouble du neuro-développement		30 (0,6%)	5 (0,3%)	15 (0,3%)
Epilepsie		25 (0,5%)	18 (1,3%)	49 (1,2%)
Utilisation de psychotropes pendant la grossesse**		407 (8,5%)	135 (9,8%)	354 (8,7%)
Obésité		326 (6,8%)	98 (7,1%)	236 (5,8%)
Tabagisme		475 (9,9%)	152 (11,0%)	365 (9,0%)
Consommation d'alcool		54 (1,1%)	14 (1,0%)	35 (0,8%)
Caractéristiques de la grossesse				
Gestité depuis 2006	1 ^{re} grossesse	2 220 (46,5%)	575 (41,9%)	1 880 (46,3%)
	2 ^e grossesse	1 703 (35,6%)	480 (34,9%)	1 453 (35,8%)
	3 ^e grossesse ou plus	850 (17,8%)	317 (23,1%)	722 (17,8%)
Grossesse multiple		135 (2,8%)	43 (3,1%)	126 (3,1%)
Prise d'acide folique en période péri-conceptionnelle		1 543 (32,3%)	396 (28,8%)	1 411 (34,7%)

* Troubles de l'humeur, Schizophrénie, Troubles de la personnalité, ou Autres troubles ; ** Antidépresseurs, Antipsychotiques, Anxiolytiques, Hypnotiques ou sédatifs

Tableau S 5. Antiépileptiques délivrés pendant la période de la spermatogenèse parmi les pères ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse et ceux atteints d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam

	Pères ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse (N=1 372)	Pères atteints d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam (N=4 055)
Au moins un antiépileptique	92 (6,7%)	1905 (47,0%)
<i>Valproate / Valpromide</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<i>Lamotrigine / Lévétiracétam</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<i>Carbamazepine</i>	30 (2,2%)	534 (13,2%)
<i>Oxcarbazépine</i>	9 (0,7%)	515 (12,7%)
<i>Topiramate</i>	14 (1,0%)	436 (10,8%)
<i>Phénobarbital</i>	14 (1,0%)	355 (8,8%)
<i>Prégabaline / Gabapentine</i>	18 (1,3%)	162 (4,0%)
<i>Autre antiépileptique</i>	16 (1,2%)	203 (5,0%)
Aucun antiépileptique délivré pendant la spermatogenèse	1280 (93,3%)	2150 (53,0%)

Tableau S 6. Caractéristiques des cas de TND identifiés au cours du suivi selon les groupes

	Tous TND	TDAH	TDI	TSA	TCo	TAp
Enfants exposés (N = 4 773)						
Nombre de cas, n (%)	583 (12,2%)	149 (3,1%)	42 (0,9%)	77 (1,6%)	294 (6,2%)	160 (3,4%)
Age au diagnostic, Moyenne (Ecart-type)	6,3 (2,5)	8,6 (2,1)	5,1 (2,6)	5,9 (3,0)	5,1 (1,9)	8,0 (1,4)
Co-occurrence avec ≥1 autre type de TND		62 (41,6%)	25 (59,5%)	53 (68,8%)	78 (26,5%)	43 (26,9%)
Dont : TDAH		-	8 (19,0%)	24 (31,2%)	27 (9,2%)	15 (9,4%)
TDI		8 (5,4%)	-	6 (7,8%)	13 (4,4%)	4 (2,5%)
TSA		24 (16,1%)	6 (14,3%)	-	24 (8,2%)	5 (3,1%)
TCo		27 (18,1%)	13 (31,0%)	24 (31,2%)	-	31 (19,4%)
TAp		15 (10,1%)	4 (9,5%)	5 (6,5%)	31 (10,5%)	-
Enfants de père ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse (N = 1 372)						
Nombre de cas	164 (12,0%)	35 (2,6%)	7 (0,5%)	22 (1,6%)	88 (6,4%)	45 (3,3%)
Age au diagnostic, Moyenne (Ecart-type)	6,8 (2,4)	8,4 (1,5)	5,6 (1,9)	7,3 (3,8)	5,9 (2,1)	8,0 (1,5)
Co-occurrence avec ≥1 autre type de TND		15 (42,9%)	3 (42,9%)	9 (40,9%)	20 (22,7%)	14 (31,1%)
Dont : TDAH		-	1 (14,3%)	4 (18,2%)	10 (11,4%)	5 (11,1%)
TDI		1 (2,9%)	-	0 (0,0%)	2 (2,3%)	1 (2,2%)
TSA		4 (11,4%)	0 (0,0%)	-	7 (8,0%)	2 (4,4%)
TCo		10 (28,6%)	2 (28,6%)	7 (31,8%)	-	6 (13,3%)
TAp		5 (14,3%)	1 (14,3%)	2 (9,1%)	6 (6,8%)	-
Enfants de père atteint d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam (N = 4 055)						
Nombre de cas	470 (11,6%)	126 (3,1%)	17 (0,4%)	61 (1,5%)	223 (5,5%)	137 (3,4%)
Age au diagnostic, Moyenne (Ecart-type)	6,4 (2,5)	8,6 (1,9)	4,4 (2,6)	5,3 (3,0)	5,2 (1,9)	7,8 (1,5)
Co-occurrence avec ≥1 autre type de TND		38 (30,2%)	7 (41,2%)	32 (52,5%)	56 (25,1%)	39 (28,5%)
Dont : TDAH		-	2 (11,8%)	15 (24,6%)	19 (8,5%)	13 (9,5%)
TDI		2 (1,6%)	-	6 (9,8%)	2 (0,9%)	0 (0,0%)
TSA		15 (11,9%)	6 (35,3%)	-	20 (9,0%)	4 (2,9%)
TCo		19 (15,1%)	2 (11,8%)	20 (32,8%)	-	29 (21,2%)
TAp		13 (10,3%)	0 (0,0%)	4 (6,6%)	29 (13,0%)	-

TND : Troubles neurodéveloppementaux ; TDAH : troubles déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité ; TDI : troubles du développement intellectuel ; TSA : troubles du spectre de l'autisme ; TCo : trouble de la communication ; TAp : troubles des apprentissages

Tableau S 7. Comparaison du risque de TND entre les enfants exposés et les enfants de père ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse : Analyses de sensibilité

Événement / 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
Tous TND						
Analyse principale	164 / 1372	583 / 4773	10,8 [9,1 - 12,5]	11,0 [10,1 - 11,9]	1,02 [0,86 - 1,22]	1,11 [0,91 - 1,34]
Variations de méthodologie statistique						
Appariement sur l'année de naissance	573 / 4776	581 / 4776	10,7 [9,0 - 12,6]	11,0 [10,1 - 11,8]	1,03 [0,85 - 1,25]	1,08 [0,89 - 1,32]
Ajustement sur l'épilepsie du père	164 / 1372	583 / 4773	10,8 [9,1 - 12,5]	11,0 [10,1 - 11,9]	1,05 [0,93 - 1,19]	1,24 [1,07 - 1,45]
Variations de définition de l'exposition						
Au moins 3 délivrances dans les 4 mois avant conception	164 / 1372	376 / 3200	10,8 [9,1 - 12,5]	10,5 [9,5 - 11,6]	0,98 [0,82 - 1,18]	1,06 [0,86 - 1,31]
Au moins 1 délivrance dans les 2 mois avant conception	164 / 1372	517 / 4242	10,8 [9,1 - 12,5]	11,0 [10,0 - 11,9]	1,02 [0,86 - 1,22]	1,13 [0,93 - 1,37]
Restriction à la monothérapie	129 / 1099	414 / 3484	10,6 [8,8 - 12,4]	10,7 [9,6 - 11,7]	1,01 [0,83 - 1,23]	1,10 [0,89 - 1,38]
Inclusion de valpromide et acide divalproïque	504 / 4044	968 / 7720	11,3 [10,3 - 12,3]	11,3 [10,6 - 12,0]	1,01 [0,91 - 1,12]	1,14 [0,95 - 1,37]
Variations de définition de la population d'étude						
Extension à la période 2010-2018	204 / 1828	712 / 6692	11,1 [9,6 - 12,6]	10,7 [9,9 - 11,4]	0,97 [0,83 - 1,13]	1,03 [0,87 - 1,22]
Restriction aux enfants de père atteint d'épilepsie	43 / 304	288 / 2049	12,9 [9,0 - 16,7]	12,9 [11,4 - 14,4]	1,00 [0,73 - 1,38]	1,30 [0,88 - 1,91]
Exclusion des enfants atteints d'épilepsie	158 / 1335	531 / 4607	10,7 [9,0 - 12,4]	10,3 [9,4 - 11,2]	0,97 [0,81 - 1,16]	1,06 [0,87 - 1,30]
Exclusion des enfants avec une malformation congénitale majeure	158 / 1356	572 / 4687	10,5 [8,9 - 12,2]	11,0 [10,1 - 11,9]	1,05 [0,88 - 1,25]	1,14 [0,94 - 1,38]
Exclusion des enfants de père ou mère atteint de troubles de santé mentale	135 / 1204	492 / 4325	10,1 [8,4 - 11,8]	10,2 [9,3 - 11,1]	1,02 [0,84 - 1,23]	1,10 [0,89 - 1,36]
Exclusion des enfants de mère atteinte d'épilepsie	157 / 1354	577 / 4748	10,4 [8,8 - 12,1]	10,9 [10,0 - 11,8]	1,21 [1,06 - 1,39]	1,24 [1,07 - 1,44]
Restriction aux enfants de mère résidant en France métropolitaine	158 / 1323	568 / 4587	10,8 [9,1 - 12,5]	11,2 [10,2 - 12,1]	1,04 [0,87 - 1,24]	1,12 [0,92 - 1,36]

Tableau S 7. (Suite)

Événement / 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
TDAH						
Analyse principale	35 / 1372	149 / 4773	2,2 [1,5 - 2,9]	2,7 [2,2 - 3,1]	1,21 [0,84 - 1,74]	1,15 [0,76 - 1,74]
Variations de méthodologie statistique						
Appariement sur l'année de naissance	126 / 4776	148 / 4776	2,3 [1,5 - 3,1]	2,7 [2,2 - 3,1]	1,17 [0,81 - 1,85]	1,17 [0,83 - 1,90]
Ajustement sur les TND co-occurents	35 / 1372	149 / 4773	2,2 [1,5 - 2,9]	2,7 [2,2 - 3,1]	0,98 [0,77 - 1,24]	0,96 [0,75 - 1,23]
Ajustement sur l'épilepsie du père	35 / 1372	149 / 4773	2,2 [1,5 - 2,9]	2,7 [2,2 - 3,1]	0,98 [0,77 - 1,24]	1,10 [0,82 - 1,48]
Variations de définition de l'exposition						
Au moins 3 délivrances dans les 4 mois avant conception	35 / 1372	100 / 3200	2,2 [1,5 - 2,9]	2,7 [2,1 - 3,2]	1,21 [0,82 - 1,78]	1,15 [0,73 - 1,81]
Au moins 1 délivrance dans les 2 mois avant conception	35 / 1372	130 / 4242	2,2 [1,5 - 2,9]	2,6 [2,2 - 3,1]	1,19 [0,82 - 1,72]	1,18 [0,77 - 1,80]
Restriction à la monothérapie	30 / 1099	104 / 3484	2,4 [1,5 - 3,2]	2,6 [2,1 - 3,0]	1,07 [0,72 - 1,61]	0,96 [0,61 - 1,51]
Inclusion de valpromide et acide divalproïque	134 / 4044	240 / 7720	2,9 [2,4 - 3,3]	2,7 [2,3 - 3,0]	0,93 [0,75 - 1,15]	1,15 [0,77 - 1,72]
Variations de définition de la population d'étude						
Extension à la période 2010-2018	37 / 1828	170 / 6692	1,9 [1,3 - 2,5]	2,4 [2,1 - 2,8]	1,28 [0,90 - 1,82]	1,24 [0,84 - 1,83]
Restriction aux enfants de père atteint d'épilepsie	11 / 304	72 / 2049	3,1 [1,3 - 5,0]	3,0 [2,3 - 3,7]	0,97 [0,51 - 1,83]	1,30 [0,63 - 2,67]
Exclusion des enfants atteints d'épilepsie	33 / 1335	129 / 4607	2,1 [1,4 - 2,9]	2,4 [2,0 - 2,8]	1,11 [0,76 - 1,63]	1,06 [0,69 - 1,63]
Exclusion des enfants avec une malformation congénitale majeure	32 / 1356	146 / 4687	2,0 [1,3 - 2,7]	2,7 [2,2 - 3,1]	1,30 [0,89 - 1,91]	1,24 [0,81 - 1,90]
Exclusion des enfants de père ou mère atteint de troubles de santé mentale	26 / 1204	114 / 4325	1,9 [1,1 - 2,6]	2,2 [1,8 - 2,7]	1,20 [0,78 - 1,84]	1,26 [0,79 - 2,00]
Exclusion des enfants de mère atteinte d'épilepsie	35 / 1354	149 / 4748	2,2 [1,5 - 3,0]	2,7 [2,3 - 3,1]	1,19 [0,90 - 1,57]	1,24 [0,93 - 1,66]
Restriction aux enfants de mère résidant en France métropolitaine	35 / 1323	147 / 4587	2,3 [1,5 - 3,0]	2,7 [2,3 - 3,2]	1,20 [0,83 - 1,73]	1,14 [0,75 - 1,72]

Tableau S 7. (Suite)

Événement / 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
TDI						
Analyse principale	7 / 1372	42 / 4773	0,4 [0,1 - 0,8]	0,7 [0,5 - 1,0]	1,73 [0,78 - 3,84]	2,32 [0,94 - 5,76]
Variations de méthodologie statistique						
Appariement sur l'année de naissance	24 / 4776	42 / 4776	0,4 [0,1 - 0,9]	0,7 [0,5 - 1,0]	1,78 [0,80 - 6,50]	2,25 [0,94 - 9,63]
Ajustement sur les TND co-occurents	7 / 1372	42 / 4773	0,4 [0,1 - 0,8]	0,7 [0,5 - 1,0]	2,23 [1,25 - 3,96]	2,08 [1,15 - 3,76]
Ajustement sur l'épilepsie du père	7 / 1372	42 / 4773	0,4 [0,1 - 0,8]	0,7 [0,5 - 1,0]	2,23 [1,25 - 3,96]	2,56 [1,34 - 4,92]
Variations de définition de l'exposition						
Au moins 3 délivrances dans les 4 mois avant conception	7 / 1372	29 / 3200	0,4 [0,1 - 0,8]	0,8 [0,5 - 1,1]	1,78 [0,78 - 4,05]	2,38 [0,83 - 6,85]
Au moins 1 délivrance dans les 2 mois avant conception	7 / 1372	33 / 4242	0,4 [0,1 - 0,8]	0,7 [0,4 - 0,9]	1,52 [0,68 - 3,44]	2,16 [0,83 - 5,59]
Restriction à la monothérapie	5 / 1099	25 / 3484	0,4 [0,0 - 0,7]	0,6 [0,4 - 0,8]	1,58 [0,60 - 4,12]	2,46 [0,86 - 7,05]
Inclusion de valpromide et acide divalproïque	26 / 4044	63 / 7720	0,6 [0,3 - 0,8]	0,7 [0,5 - 0,9]	1,27 [0,80 - 2,00]	2,13 [0,87 - 5,19]
Variations de définition de la population d'étude						
Extension à la période 2010-2018	9 / 1828	49 / 6692	0,5 [0,2 - 0,8]	0,7 [0,5 - 0,9]	1,47 [0,72 - 3,00]	1,61 [0,72 - 3,58]
Restriction aux enfants de père atteint d'épilepsie	1 / 304	22 / 2049	0,3 [-0,3 - 0,8]	0,9 [0,5 - 1,3]	3,30 [0,44 - 24,49]	2,58 [0,35 - 19,20]
Exclusion des enfants atteints d'épilepsie	6 / 1335	31 / 4607	0,4 [0,1 - 0,7]	0,6 [0,4 - 0,8]	1,50 [0,62 - 3,58]	1,99 [0,73 - 5,43]
Exclusion des enfants avec une malformation congénitale majeure	6 / 1356	37 / 4687	0,4 [0,1 - 0,7]	0,7 [0,5 - 0,9]	1,78 [0,75 - 4,23]	3,07 [1,24 - 7,61]
Exclusion des enfants de père ou mère atteint de troubles de santé mentale	4 / 1204	37 / 4325	0,3 [0,0 - 0,6]	0,7 [0,5 - 1,0]	2,58 [0,92 - 7,23]	3,38 [1,04 - 10,99]
Exclusion des enfants de mère atteinte d'épilepsie	6 / 1354	41 / 4748	0,4 [0,1 - 0,7]	0,7 [0,5 - 1,0]	2,40 [1,23 - 4,68]	2,12 [1,05 - 4,27]
Restriction aux enfants de mère résidant en France métropolitaine	7 / 1323	40 / 4587	0,5 [0,1 - 0,8]	0,7 [0,5 - 1,0]	1,65 [0,74 - 3,68]	2,16 [0,87 - 5,35]

Tableau S 7. (Suite)

Événement / 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
TSA						
Analyse principale	22 / 1372	77 / 4773	1,4 [0,8 - 2,0]	1,4 [1,1 - 1,7]	1,00 [0,62 - 1,60]	1,27 [0,76 - 2,13]
Variations de méthodologie statistique						
Appariement sur l'année de naissance	75 / 4776	77 / 4776	1,3 [0,8 - 2,1]	1,4 [1,1 - 1,7]	1,06 [0,65 - 1,87]	1,23 [0,75 - 2,34]
Ajustement sur les TND co-occurents	22 / 1372	77 / 4773	1,4 [0,8 - 2,0]	1,4 [1,1 - 1,7]	1,08 [0,77 - 1,51]	0,94 [0,64 - 1,36]
Ajustement sur l'épilepsie du père	22 / 1372	77 / 4773	1,4 [0,8 - 2,0]	1,4 [1,1 - 1,7]	1,08 [0,77 - 1,51]	1,59 [1,08 - 2,35]
Variations de définition de l'exposition						
Au moins 3 délivrances dans les 4 mois avant conception	22 / 1372	50 / 3200	1,4 [0,8 - 2,0]	1,3 [1,0 - 1,7]	0,96 [0,58 - 1,59]	1,35 [0,78 - 2,32]
Au moins 1 délivrance dans les 2 mois avant conception	22 / 1372	67 / 4242	1,4 [0,8 - 2,0]	1,4 [1,0 - 1,7]	0,98 [0,60 - 1,58]	1,33 [0,79 - 2,24]
Restriction à la monothérapie	18 / 1099	53 / 3484	1,4 [0,8 - 2,1]	1,3 [0,9 - 1,6]	0,92 [0,54 - 1,56]	1,09 [0,60 - 1,98]
Inclusion de valpromide et acide divalproïque	83 / 4044	141 / 7720	1,8 [1,4 - 2,1]	1,6 [1,3 - 1,8]	0,90 [0,68 - 1,18]	1,45 [0,89 - 2,37]
Variations de définition de la population d'étude						
Extension à la période 2010-2018	25 / 1828	100 / 6692	1,3 [0,8 - 1,8]	1,4 [1,2 - 1,7]	1,10 [0,71 - 1,71]	1,27 [0,78 - 2,05]
Restriction aux enfants de père atteint d'épilepsie	5 / 304	48 / 2049	1,4 [0,2 - 2,6]	2,0 [1,4 - 2,6]	1,43 [0,57 - 3,58]	2,04 [0,74 - 5,64]
Exclusion des enfants atteints d'épilepsie	22 / 1335	66 / 4607	1,4 [0,8 - 2,0]	1,2 [0,9 - 1,5]	0,86 [0,53 - 1,39]	1,09 [0,63 - 1,87]
Exclusion des enfants avec une malformation congénitale majeure	22 / 1356	73 / 4687	1,4 [0,8 - 2,0]	1,3 [1,0 - 1,6]	0,95 [0,59 - 1,53]	1,21 [0,72 - 2,03]
Exclusion des enfants de père ou mère atteint de troubles de santé mentale	16 / 1204	55 / 4325	1,1 [0,6 - 1,7]	1,1 [0,8 - 1,4]	0,95 [0,54 - 1,66]	1,16 [0,63 - 2,14]
Exclusion des enfants de mère atteinte d'épilepsie	20 / 1354	76 / 4748	1,3 [0,7 - 1,8]	1,4 [1,1 - 1,7]	1,23 [0,83 - 1,81]	1,23 [0,81 - 1,85]
Restriction aux enfants de mère résidant en France métropolitaine	20 / 1323	75 / 4587	1,3 [0,7 - 1,9]	1,4 [1,1 - 1,7]	1,07 [0,66 - 1,76]	1,40 [0,81 - 2,40]

Tableau S 7. (Suite)

Événement / 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
TCo						
Analyse principale	88 / 1372	294 / 4773	5,7 [4,5 - 6,9]	5,4 [4,8 - 6,0]	0,97 [0,76 - 1,22]	1,04 [0,80 - 1,35]
Variations de méthodologie statistique						
Appariement sur l'année de naissance	305.5 / 4776	294 / 4776	5,6 [4,4 - 6,9]	5,4 [4,8 - 6,1]	0,97 [0,77 - 1,28]	1,01 [0,79 - 1,35]
Ajustement sur les TND co-occurents	88 / 1372	294 / 4773	5,7 [4,5 - 6,9]	5,4 [4,8 - 6,0]	1,12 [0,94 - 1,34]	1,11 [0,92 - 1,33]
Ajustement sur l'épilepsie du père	88 / 1372	294 / 4773	5,7 [4,5 - 6,9]	5,4 [4,8 - 6,0]	1,12 [0,94 - 1,34]	1,37 [1,11 - 1,69]
Variations de définition de l'exposition						
Au moins 3 délivrances dans les 4 mois avant conception	88 / 1372	188 / 3200	5,7 [4,5 - 6,9]	5,1 [4,4 - 5,9]	0,92 [0,72 - 1,19]	1,01 [0,76 - 1,34]
Au moins 1 délivrance dans les 2 mois avant conception	88 / 1372	259 / 4242	5,7 [4,5 - 6,9]	5,4 [4,7 - 6,0]	0,96 [0,75 - 1,22]	1,05 [0,81 - 1,37]
Restriction à la monothérapie	66 / 1099	213 / 3484	5,3 [4,0 - 6,6]	5,4 [4,6 - 6,1]	1,02 [0,78 - 1,35]	1,10 [0,81 - 1,48]
Inclusion de valpromide et acide divalproïque	248 / 4044	511 / 7720	5,4 [4,7 - 6,1]	5,8 [5,3 - 6,4]	1,08 [0,93 - 1,26]	1,12 [0,88 - 1,44]
Variations de définition de la population d'étude						
Extension à la période 2010-2018	119 / 1828	384 / 6692	6,3 [5,2 - 7,5]	5,6 [5,1 - 6,2]	0,89 [0,72 - 1,09]	0,95 [0,77 - 1,19]
Restriction aux enfants de père atteint d'épilepsie	25 / 304	152 / 2049	7,3 [4,4 - 10,2]	6,6 [5,6 - 7,7]	0,91 [0,60 - 1,39]	1,28 [0,78 - 2,10]
Exclusion des enfants atteints d'épilepsie	86 / 1335	275 / 4607	5,7 [4,5 - 6,9]	5,2 [4,6 - 5,9]	0,93 [0,73 - 1,18]	1,02 [0,78 - 1,33]
Exclusion des enfants avec une malformation congénitale majeure	88 / 1356	291 / 4687	5,7 [4,5 - 6,9]	5,4 [4,8 - 6,1]	0,96 [0,76 - 1,22]	1,04 [0,80 - 1,35]
Exclusion des enfants de père ou mère atteint de troubles de santé mentale	72 / 1204	253 / 4325	5,3 [4,1 - 6,5]	5,1 [4,5 - 5,8]	0,98 [0,76 - 1,28]	1,10 [0,83 - 1,46]
Exclusion des enfants de mère atteinte d'épilepsie	84 / 1354	291 / 4748	5,5 [4,3 - 6,6]	5,4 [4,8 - 6,0]	1,23 [1,01 - 1,49]	1,24 [1,00 - 1,53]
Restriction aux enfants de mère résidant en France métropolitaine	85 / 1323	284 / 4587	5,7 [4,5 - 6,9]	5,4 [4,8 - 6,1]	0,97 [0,76 - 1,23]	1,04 [0,80 - 1,36]

Tableau S 7. (Suite)

Événement / 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
TAp						
Analyse principale	45 / 1372	160 / 4773	2,8 [2,0 - 3,7]	2,9 [2,4 - 3,3]	1,02 [0,73 - 1,42]	1,09 [0,75 - 1,61]
Variations de méthodologie statistique						
Appariement sur l'année de naissance	154 / 4776	159 / 4776	2,8 [1,9 - 3,8]	2,9 [2,5 - 3,3]	1,03 [0,72 - 1,53]	1,09 [0,74 - 1,70]
Ajustement sur les TND co-occurents	45 / 1372	160 / 4773	2,8 [2,0 - 3,7]	2,9 [2,4 - 3,3]	0,98 [0,78 - 1,24]	0,98 [0,78 - 1,25]
Ajustement sur l'épilepsie du père	45 / 1372	160 / 4773	2,8 [2,0 - 3,7]	2,9 [2,4 - 3,3]	0,98 [0,78 - 1,24]	1,17 [0,89 - 1,56]
Variations de définition de l'exposition						
Au moins 3 délivrances dans les 4 mois avant conception	45 / 1372	109 / 3200	2,8 [2,0 - 3,7]	2,9 [2,4 - 3,5]	1,03 [0,73 - 1,47]	1,07 [0,71 - 1,63]
Au moins 1 délivrance dans les 2 mois avant conception	45 / 1372	147 / 4242	2,8 [2,0 - 3,7]	3,0 [2,5 - 3,5]	1,05 [0,75 - 1,47]	1,16 [0,79 - 1,71]
Restriction à la monothérapie	37 / 1099	112 / 3484	2,9 [2,0 - 3,9]	2,8 [2,2 - 3,3]	0,95 [0,66 - 1,38]	1,08 [0,71 - 1,64]
Inclusion de valpromide et acide divalproïque	126 / 4044	243 / 7720	2,7 [2,2 - 3,2]	2,7 [2,4 - 3,0]	1,01 [0,81 - 1,25]	1,01 [0,70 - 1,46]
Variations de définition de la population d'étude						
Extension à la période 2010-2018	48 / 1828	164 / 6692	2,5 [1,8 - 3,2]	2,4 [2,0 - 2,7]	0,96 [0,69 - 1,32]	1,00 [0,70 - 1,44]
Restriction aux enfants de père atteint d'épilepsie	10 / 304	80 / 2049	2,8 [1,1 - 4,6]	3,4 [2,6 - 4,1]	1,20 [0,62 - 2,31]	1,44 [0,58 - 3,60]
Exclusion des enfants atteints d'épilepsie	43 / 1335	152 / 4607	2,8 [2,0 - 3,6]	2,8 [2,4 - 3,3]	1,02 [0,73 - 1,43]	1,14 [0,77 - 1,70]
Exclusion des enfants avec une malformation congénitale majeure	43 / 1356	160 / 4687	2,7 [1,9 - 3,6]	2,9 [2,5 - 3,4]	1,07 [0,77 - 1,50]	1,16 [0,78 - 1,71]
Exclusion des enfants de père ou mère atteint de troubles de santé mentale	38 / 1204	142 / 4325	2,7 [1,9 - 3,6]	2,8 [2,3 - 3,3]	1,03 [0,72 - 1,48]	1,12 [0,75 - 1,69]
Exclusion des enfants de mère atteinte d'épilepsie	42 / 1354	157 / 4748	2,7 [1,9 - 3,5]	2,8 [2,4 - 3,3]	1,03 [0,80 - 1,33]	1,06 [0,81 - 1,39]
Restriction aux enfants de mère résidant en France métropolitaine	43 / 1323	157 / 4587	2,8 [2,0 - 3,7]	2,9 [2,5 - 3,4]	1,05 [0,75 - 1,47]	1,11 [0,76 - 1,65]

Tableau S 8. Comparaison du risque de TND entre les enfants exposés et les enfants de père non traité par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam pendant la spermatogenèse : Analyses de sensibilité

Événement / 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
Tous TND						
Analyse principale	470 / 4055	583 / 4773	10,6 [9,6 - 11,5]	11,0 [10,1 - 11,9]	1,05 [0,93 - 1,19]	1,06 [0,94 - 1,20]
Variations de méthodologie statistique						
Appariement sur l'année de naissance	561 / 4770	583 / 4770	10,6 [9,2 - 11,9]	11,0 [10,1 - 11,9]	1,05 [0,90 - 1,25]	1,07 [0,92 - 1,26]
Ajustement sur l'épilepsie du père	470 / 4055	583 / 4773	10,6 [9,6 - 11,5]	11,0 [10,1 - 11,9]	1,05 [0,93 - 1,19]	1,24 [1,07 - 1,45]
Variations de définition de l'exposition						
Au moins 3 délivrances dans les 4 mois avant conception	470 / 4055	376 / 3200	10,6 [9,6 - 11,5]	10,5 [9,5 - 11,6]	1,01 [0,88 - 1,16]	1,03 [0,89 - 1,18]
Au moins 1 délivrance dans les 2 mois avant conception	470 / 4055	517 / 4242	10,6 [9,6 - 11,5]	11,0 [10,0 - 11,9]	1,05 [0,93 - 1,19]	1,06 [0,94 - 1,21]
Restriction à la monothérapie	470 / 4055	414 / 3484	10,6 [9,6 - 11,5]	10,7 [9,6 - 11,7]	1,02 [0,90 - 1,17]	1,03 [0,90 - 1,19]
Inclusion de valpromide et acide divalproïque	470 / 4055	968 / 7720	10,6 [9,6 - 11,5]	11,3 [10,6 - 12,0]	1,09 [0,97 - 1,21]	1,04 [0,92 - 1,19]
Variations de définition de la population d'étude						
Extension à la période 2010-2018	620 / 6085	712 / 6692	10,6 [9,7 - 11,4]	10,7 [9,9 - 11,4]	1,02 [0,91 - 1,13]	1,02 [0,91 - 1,14]
Restriction aux enfants de père atteint d'épilepsie	470 / 4055	288 / 2049	10,6 [9,6 - 11,5]	12,9 [11,4 - 14,4]	1,24 [1,07 - 1,43]	1,20 [1,03 - 1,39]
Exclusion des enfants atteints d'épilepsie	452 / 4001	531 / 4607	10,3 [9,3 - 11,2]	10,3 [9,4 - 11,2]	1,02 [0,90 - 1,16]	1,03 [0,90 - 1,17]
Exclusion des enfants avec une malformation congénitale majeure	456 / 3978	572 / 4687	10,4 [9,5 - 11,4]	11,0 [10,1 - 11,9]	1,06 [0,94 - 1,20]	1,08 [0,95 - 1,22]
Exclusion des enfants de père ou mère atteint de troubles de santé mentale	396 / 3531	492 / 4325	10,2 [9,2 - 11,2]	10,2 [9,3 - 11,1]	1,01 [0,88 - 1,15]	1,00 [0,88 - 1,15]
Exclusion des enfants de mère atteinte d'épilepsie	463 / 4006	577 / 4748	10,5 [9,6 - 11,5]	10,9 [10,0 - 11,8]	1,05 [0,93 - 1,19]	1,06 [0,93 - 1,20]
Restriction aux enfants de mère résidant en France métropolitaine	447 / 3896	568 / 4587	10,5 [9,5 - 11,4]	11,2 [10,2 - 12,1]	1,08 [0,96 - 1,22]	1,09 [0,96 - 1,24]

Tableau S 8. (Suite)

Événement / 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
TDH						
Analyse principale	126 / 4055	149 / 4773	2,7 [2,2 - 3,2]	2,7 [2,2 - 3,1]	0,98 [0,77 - 1,24]	0,97 [0,76 - 1,23]
Variations de méthodologie statistique						
Appariement sur l'année de naissance	150 / 4770	149 / 4770	2,7 [2,1 - 3,4]	2,7 [2,3 - 3,1]	1,00 [0,76 - 1,34]	1,00 [0,75 - 1,33]
Ajustement sur les TND co-occurents	126 / 4055	149 / 4773	2,7 [2,2 - 3,2]	2,7 [2,2 - 3,1]	0,98 [0,77 - 1,24]	0,96 [0,75 - 1,23]
Ajustement sur l'épilepsie du père	126 / 4055	149 / 4773	2,7 [2,2 - 3,2]	2,7 [2,2 - 3,1]	0,98 [0,77 - 1,24]	1,10 [0,82 - 1,48]
Variations de définition de l'exposition						
Au moins 3 délivrances dans les 4 mois avant conception	126 / 4055	100 / 3200	2,7 [2,2 - 3,2]	2,7 [2,1 - 3,2]	0,98 [0,75 - 1,27]	0,98 [0,74 - 1,28]
Au moins 1 délivrance dans les 2 mois avant conception	126 / 4055	130 / 4242	2,7 [2,2 - 3,2]	2,6 [2,2 - 3,1]	0,96 [0,75 - 1,23]	0,95 [0,74 - 1,22]
Restriction à la monothérapie	126 / 4055	104 / 3484	2,7 [2,2 - 3,2]	2,6 [2,1 - 3,0]	0,93 [0,72 - 1,21]	0,91 [0,70 - 1,19]
Inclusion de valpromide et acide divalproïque	126 / 4055	240 / 7720	2,7 [2,2 - 3,2]	2,7 [2,3 - 3,0]	0,98 [0,79 - 1,22]	1,00 [0,78 - 1,28]
Variations de définition de la population d'étude						
Extension à la période 2010-2018	139 / 6085	170 / 6692	2,3 [1,9 - 2,6]	2,4 [2,1 - 2,8]	1,04 [0,83 - 1,30]	1,02 [0,81 - 1,28]
Restriction aux enfants de père atteint d'épilepsie	126 / 4055	72 / 2049	2,7 [2,2 - 3,2]	3,0 [2,3 - 3,7]	1,12 [0,84 - 1,49]	1,05 [0,78 - 1,42]
Exclusion des enfants atteints d'épilepsie	120 / 4001	129 / 4607	2,6 [2,1 - 3,1]	2,4 [2,0 - 2,8]	0,91 [0,71 - 1,16]	0,89 [0,69 - 1,15]
Exclusion des enfants avec une malformation congénitale majeure	121 / 3978	146 / 4687	2,6 [2,2 - 3,1]	2,7 [2,2 - 3,1]	1,00 [0,78 - 1,27]	1,00 [0,78 - 1,28]
Exclusion des enfants de père ou mère atteint de troubles de santé mentale	106 / 3531	114 / 4325	2,6 [2,1 - 3,1]	2,2 [1,8 - 2,7]	0,85 [0,65 - 1,11]	0,85 [0,65 - 1,12]
Exclusion des enfants de mère atteinte d'épilepsie	124 / 4006	149 / 4748	2,7 [2,2 - 3,2]	2,7 [2,3 - 3,1]	0,99 [0,78 - 1,25]	0,97 [0,76 - 1,24]
Restriction aux enfants de mère résidant en France métropolitaine	122 / 3896	147 / 4587	2,7 [2,2 - 3,2]	2,7 [2,3 - 3,2]	1,00 [0,78 - 1,27]	0,99 [0,77 - 1,27]

Tableau S 8. (Suite)

Événement / 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
TDI						
Analyse principale	17 / 4055	42 / 4773	0,4 [0,2 - 0,5]	0,7 [0,5 - 1,0]	2,23 [1,25 - 3,96]	2,10 [1,17 - 3,76]
Variations de méthodologie statistique						
Appariement sur l'année de naissance	20 / 4770	42 / 4770	0,4 [0,2 - 0,6]	0,7 [0,5 - 1,0]	2,23 [1,14 - 5,56]	2,17 [1,14 - 5,44]
Ajustement sur les TND co-occurents	17 / 4055	42 / 4773	0,4 [0,2 - 0,5]	0,7 [0,5 - 1,0]	2,23 [1,25 - 3,96]	2,08 [1,15 - 3,76]
Ajustement sur l'épilepsie du père	17 / 4055	42 / 4773	0,4 [0,2 - 0,5]	0,7 [0,5 - 1,0]	2,23 [1,25 - 3,96]	2,56 [1,34 - 4,92]
Variations de définition de l'exposition						
Au moins 3 délivrances dans les 4 mois avant conception	17 / 4055	29 / 3200	0,4 [0,2 - 0,5]	0,8 [0,5 - 1,1]	2,29 [1,25 - 4,22]	2,22 [1,19 - 4,13]
Au moins 1 délivrance dans les 2 mois avant conception	17 / 4055	33 / 4242	0,4 [0,2 - 0,5]	0,7 [0,4 - 0,9]	1,97 [1,08 - 3,57]	1,86 [1,02 - 3,41]
Restriction à la monothérapie	17 / 4055	25 / 3484	0,4 [0,2 - 0,5]	0,6 [0,4 - 0,8]	1,82 [0,97 - 3,40]	1,81 [0,96 - 3,43]
Inclusion de valpromide et acide divalproïque	17 / 4055	63 / 7720	0,4 [0,2 - 0,5]	0,7 [0,5 - 0,9]	2,06 [1,19 - 3,56]	2,33 [1,33 - 4,07]
Variations de définition de la population d'étude						
Extension à la période 2010-2018	29 / 6085	49 / 6692	0,5 [0,3 - 0,6]	0,7 [0,5 - 0,9]	1,54 [0,96 - 2,45]	1,48 [0,92 - 2,38]
Restriction aux enfants de père atteint d'épilepsie	17 / 4055	22 / 2049	0,4 [0,2 - 0,5]	0,9 [0,5 - 1,3]	2,72 [1,43 - 5,17]	2,34 [1,21 - 4,52]
Exclusion des enfants atteints d'épilepsie	12 / 4001	31 / 4607	0,3 [0,1 - 0,4]	0,6 [0,4 - 0,8]	2,44 [1,23 - 4,85]	2,30 [1,15 - 4,60]
Exclusion des enfants avec une malformation congénitale majeure	16 / 3978	37 / 4687	0,3 [0,2 - 0,5]	0,7 [0,5 - 0,9]	1,96 [1,09 - 3,52]	1,86 [1,03 - 3,37]
Exclusion des enfants de père ou mère atteint de troubles de santé mentale	15 / 3531	37 / 4325	0,4 [0,2 - 0,6]	0,7 [0,5 - 1,0]	2,15 [1,17 - 3,98]	2,12 [1,14 - 3,95]
Exclusion des enfants de mère atteinte d'épilepsie	17 / 4006	41 / 4748	0,4 [0,2 - 0,5]	0,7 [0,5 - 1,0]	2,16 [1,21 - 3,85]	2,04 [1,14 - 3,66]
Restriction aux enfants de mère résidant en France métropolitaine	16 / 3896	40 / 4587	0,4 [0,2 - 0,5]	0,7 [0,5 - 1,0]	2,26 [1,25 - 4,10]	2,15 [1,18 - 3,94]

Tableau S 8. (Suite)

Événement / 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
TSA						
Analyse principale	61 / 4055	77 / 4773	1,3 [1,0 - 1,6]	1,4 [1,1 - 1,7]	1,08 [0,77 - 1,51]	1,09 [0,77 - 1,54]
Variations de méthodologie statistique						
Appariement sur l'année de naissance	72 / 4770	77 / 4770	1,3 [0,9 - 1,8]	1,4 [1,1 - 1,7]	1,12 [0,72 - 1,77]	1,12 [0,74 - 1,77]
Ajustement sur les TND co-occurents	61 / 4055	77 / 4773	1,3 [1,0 - 1,6]	1,4 [1,1 - 1,7]	1,08 [0,77 - 1,51]	0,94 [0,64 - 1,36]
Ajustement sur l'épilepsie du père	61 / 4055	77 / 4773	1,3 [1,0 - 1,6]	1,4 [1,1 - 1,7]	1,08 [0,77 - 1,51]	1,59 [1,08 - 2,35]
Variations de définition de l'exposition						
Au moins 3 délivrances dans les 4 mois avant conception	61 / 4055	50 / 3200	1,3 [1,0 - 1,6]	1,3 [1,0 - 1,7]	1,04 [0,72 - 1,51]	1,06 [0,72 - 1,56]
Au moins 1 délivrance dans les 2 mois avant conception	61 / 4055	67 / 4242	1,3 [1,0 - 1,6]	1,4 [1,0 - 1,7]	1,05 [0,74 - 1,49]	1,09 [0,76 - 1,56]
Restriction à la monothérapie	61 / 4055	53 / 3484	1,3 [1,0 - 1,6]	1,3 [0,9 - 1,6]	1,01 [0,70 - 1,47]	1,05 [0,72 - 1,55]
Inclusion de valpromide et acide divalproïque	61 / 4055	141 / 7720	1,3 [1,0 - 1,6]	1,6 [1,3 - 1,8]	1,22 [0,90 - 1,65]	1,09 [0,76 - 1,56]
Variations de définition de la population d'étude						
Extension à la période 2010-2018	80 / 6085	100 / 6692	1,3 [1,0 - 1,6]	1,4 [1,2 - 1,7]	1,12 [0,83 - 1,50]	1,11 [0,82 - 1,50]
Restriction aux enfants de père atteint d'épilepsie	61 / 4055	48 / 2049	1,3 [1,0 - 1,6]	2,0 [1,4 - 2,6]	1,58 [1,08 - 2,31]	1,45 [0,98 - 2,15]
Exclusion des enfants atteints d'épilepsie	58 / 4001	66 / 4607	1,3 [0,9 - 1,6]	1,2 [0,9 - 1,5]	0,99 [0,70 - 1,41]	1,00 [0,69 - 1,44]
Exclusion des enfants avec une malformation congénitale majeure	58 / 3978	73 / 4687	1,3 [0,9 - 1,6]	1,3 [1,0 - 1,6]	1,07 [0,76 - 1,52]	1,09 [0,76 - 1,56]
Exclusion des enfants de père ou mère atteint de troubles de santé mentale	47 / 3531	55 / 4325	1,2 [0,8 - 1,5]	1,1 [0,8 - 1,4]	0,94 [0,64 - 1,40]	1,01 [0,68 - 1,50]
Exclusion des enfants de mère atteinte d'épilepsie	61 / 4006	76 / 4748	1,3 [1,0 - 1,7]	1,4 [1,1 - 1,7]	1,05 [0,75 - 1,48]	1,07 [0,76 - 1,52]
Restriction aux enfants de mère résidant en France métropolitaine	57 / 3896	75 / 4587	1,3 [0,9 - 1,6]	1,4 [1,1 - 1,7]	1,12 [0,80 - 1,59]	1,16 [0,81 - 1,66]

Tableau S 8. (Suite)

Événement / 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
TCo						
Analyse principale	223 / 4055	294 / 4773	4,9 [4,3 - 5,5]	5,4 [4,8 - 6,0]	1,12 [0,94 - 1,34]	1,12 [0,94 - 1,35]
Variations de méthodologie statistique						
Appariement sur l'année de naissance	266 / 4770	293 / 4770	4,9 [4,0 - 5,8]	5,4 [4,8 - 6,0]	1,11 [0,89 - 1,38]	1,12 [0,90 - 1,41]
Ajustement sur les TND co-occurents	223 / 4055	294 / 4773	4,9 [4,3 - 5,5]	5,4 [4,8 - 6,0]	1,12 [0,94 - 1,34]	1,11 [0,92 - 1,33]
Ajustement sur l'épilepsie du père	223 / 4055	294 / 4773	4,9 [4,3 - 5,5]	5,4 [4,8 - 6,0]	1,12 [0,94 - 1,34]	1,37 [1,11 - 1,69]
Variations de définition de l'exposition						
Au moins 3 délivrances dans les 4 mois avant conception	223 / 4055	188 / 3200	4,9 [4,3 - 5,5]	5,1 [4,4 - 5,9]	1,07 [0,88 - 1,30]	1,08 [0,88 - 1,32]
Au moins 1 délivrance dans les 2 mois avant conception	223 / 4055	259 / 4242	4,9 [4,3 - 5,5]	5,4 [4,7 - 6,0]	1,11 [0,93 - 1,33]	1,12 [0,93 - 1,34]
Restriction à la monothérapie	223 / 4055	213 / 3484	4,9 [4,3 - 5,5]	5,4 [4,6 - 6,1]	1,11 [0,92 - 1,34]	1,13 [0,93 - 1,37]
Inclusion de valpromide et acide divalproïque	223 / 4055	511 / 7720	4,9 [4,3 - 5,5]	5,8 [5,3 - 6,4]	1,21 [1,03 - 1,42]	1,16 [0,96 - 1,39]
Variations de définition de la population d'étude						
Extension à la période 2010-2018	342 / 6085	384 / 6692	5,7 [5,1 - 6,3]	5,6 [5,1 - 6,2]	1,01 [0,88 - 1,17]	1,02 [0,88 - 1,18]
Restriction aux enfants de père atteint d'épilepsie	223 / 4055	152 / 2049	4,9 [4,3 - 5,5]	6,6 [5,6 - 7,7]	1,36 [1,11 - 1,68]	1,32 [1,07 - 1,63]
Exclusion des enfants atteints d'épilepsie	217 / 4001	275 / 4607	4,8 [4,2 - 5,5]	5,2 [4,6 - 5,9]	1,10 [0,92 - 1,32]	1,10 [0,92 - 1,33]
Exclusion des enfants avec une malformation congénitale majeure	214 / 3978	291 / 4687	4,8 [4,1 - 5,4]	5,4 [4,8 - 6,1]	1,16 [0,97 - 1,38]	1,16 [0,97 - 1,39]
Exclusion des enfants de père ou mère atteint de troubles de santé mentale	191 / 3531	253 / 4325	4,8 [4,1 - 5,5]	5,1 [4,5 - 5,8]	1,08 [0,90 - 1,30]	1,07 [0,88 - 1,29]
Exclusion des enfants de mère atteinte d'épilepsie	217 / 4006	291 / 4748	4,8 [4,2 - 5,5]	5,4 [4,8 - 6,0]	1,13 [0,95 - 1,35]	1,13 [0,94 - 1,35]
Restriction aux enfants de mère résidant en France métropolitaine	213 / 3896	284 / 4587	4,9 [4,2 - 5,5]	5,4 [4,8 - 6,1]	1,14 [0,95 - 1,36]	1,15 [0,95 - 1,38]

Tableau S 8. (Suite)

Événement / 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
TAp						
Analyse principale	137 / 4055	160 / 4773	3,0 [2,5 - 3,4]	2,9 [2,4 - 3,3]	0,98 [0,78 - 1,24]	1,00 [0,79 - 1,27]
Variations de méthodologie statistique						
Appariement sur l'année de naissance	165 / 4770	160 / 4770	3,0 [2,3 - 3,7]	2,9 [2,5 - 3,3]	0,97 [0,74 - 1,29]	0,99 [0,76 - 1,34]
Ajustement sur les TND co-occurents	137 / 4055	160 / 4773	3,0 [2,5 - 3,4]	2,9 [2,4 - 3,3]	0,98 [0,78 - 1,24]	0,98 [0,78 - 1,25]
Ajustement sur l'épilepsie du père	137 / 4055	160 / 4773	3,0 [2,5 - 3,4]	2,9 [2,4 - 3,3]	0,98 [0,78 - 1,24]	1,17 [0,89 - 1,56]
Variations de définition de l'exposition						
Au moins 3 délivrances dans les 4 mois avant conception	137 / 4055	109 / 3200	3,0 [2,5 - 3,4]	2,9 [2,4 - 3,5]	1,00 [0,78 - 1,29]	1,04 [0,80 - 1,35]
Au moins 1 délivrance dans les 2 mois avant conception	137 / 4055	147 / 4242	3,0 [2,5 - 3,4]	3,0 [2,5 - 3,5]	1,02 [0,81 - 1,28]	1,05 [0,82 - 1,33]
Restriction à la monothérapie	137 / 4055	112 / 3484	3,0 [2,5 - 3,4]	2,8 [2,2 - 3,3]	0,94 [0,74 - 1,21]	0,96 [0,74 - 1,25]
Inclusion de valpromide et acide divalproïque	137 / 4055	243 / 7720	3,0 [2,5 - 3,4]	2,7 [2,4 - 3,0]	0,92 [0,75 - 1,14]	0,86 [0,67 - 1,09]
Variations de définition de la population d'étude						
Extension à la période 2010-2018	146 / 6085	164 / 6692	2,4 [2,0 - 2,8]	2,4 [2,0 - 2,7]	0,97 [0,77 - 1,21]	0,98 [0,78 - 1,23]
Restriction aux enfants de père atteint d'épilepsie	137 / 4055	80 / 2049	3,0 [2,5 - 3,4]	3,4 [2,6 - 4,1]	1,15 [0,88 - 1,52]	1,12 [0,85 - 1,49]
Exclusion des enfants atteints d'épilepsie	133 / 4001	152 / 4607	2,9 [2,4 - 3,4]	2,8 [2,4 - 3,3]	0,98 [0,78 - 1,24]	1,00 [0,79 - 1,27]
Exclusion des enfants avec une malformation congénitale majeure	133 / 3978	160 / 4687	2,9 [2,4 - 3,4]	2,9 [2,5 - 3,4]	1,01 [0,80 - 1,27]	1,03 [0,82 - 1,31]
Exclusion des enfants de père ou mère atteint de troubles de santé mentale	114 / 3531	142 / 4325	2,8 [2,3 - 3,3]	2,8 [2,3 - 3,3]	1,01 [0,79 - 1,29]	0,97 [0,75 - 1,25]
Exclusion des enfants de mère atteinte d'épilepsie	137 / 4006	157 / 4748	3,0 [2,5 - 3,5]	2,8 [2,4 - 3,3]	0,96 [0,76 - 1,20]	0,98 [0,78 - 1,24]
Restriction aux enfants de mère résidant en France métropolitaine	126 / 3896	157 / 4587	2,8 [2,3 - 3,3]	2,9 [2,5 - 3,4]	1,05 [0,83 - 1,33]	1,08 [0,85 - 1,37]

Figures supplémentaires

Figure S 1. Nombre annuel de personnes avec au moins un remboursement de médicament contenant du valproate dans l'année en France entre 2013 et 2022, selon le sexe (Source : SNDS/DCIR)

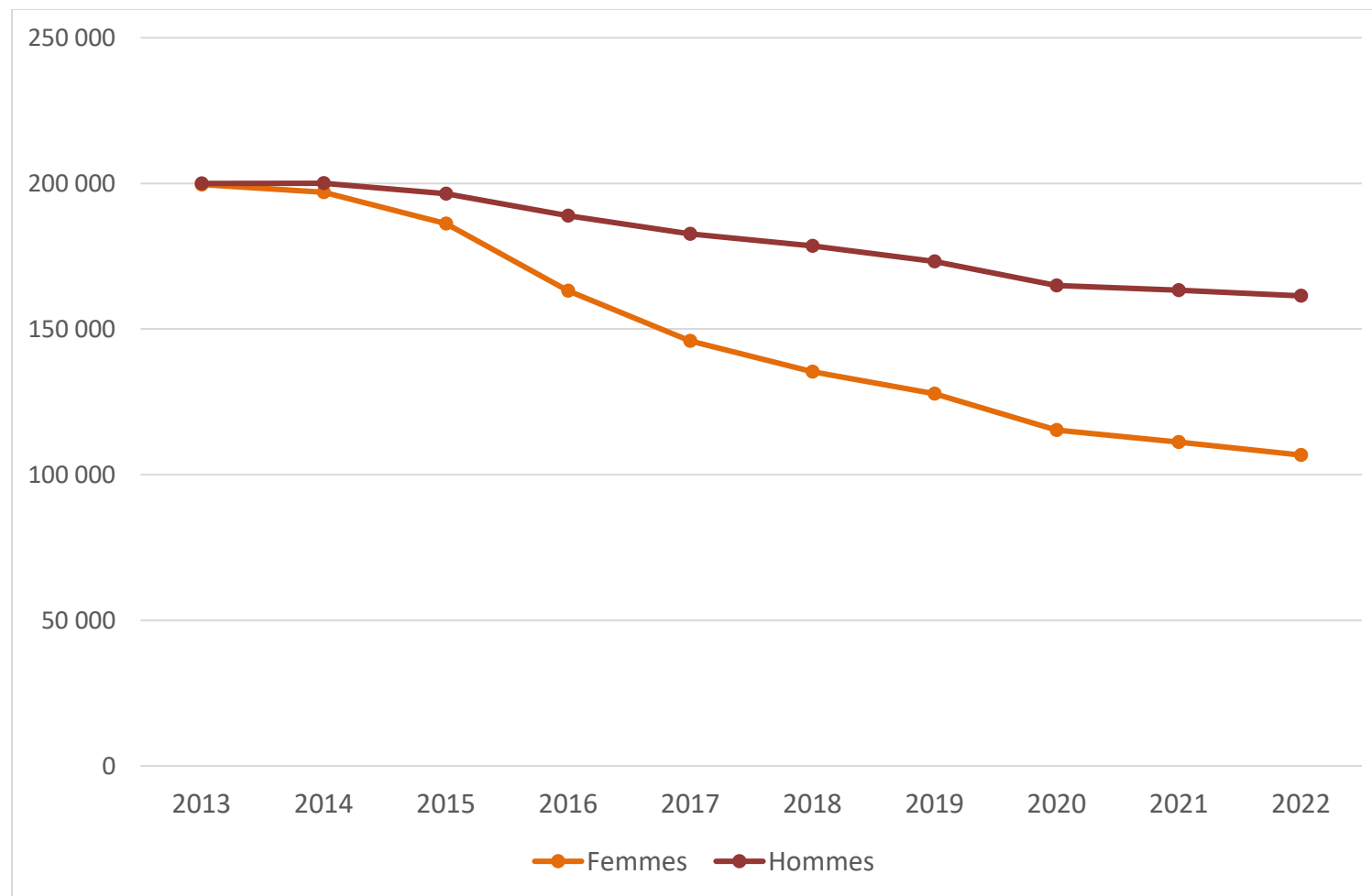


Figure S 2. Différences de moyennes standardisées (en valeur absolue), avant et après pondération par SMR

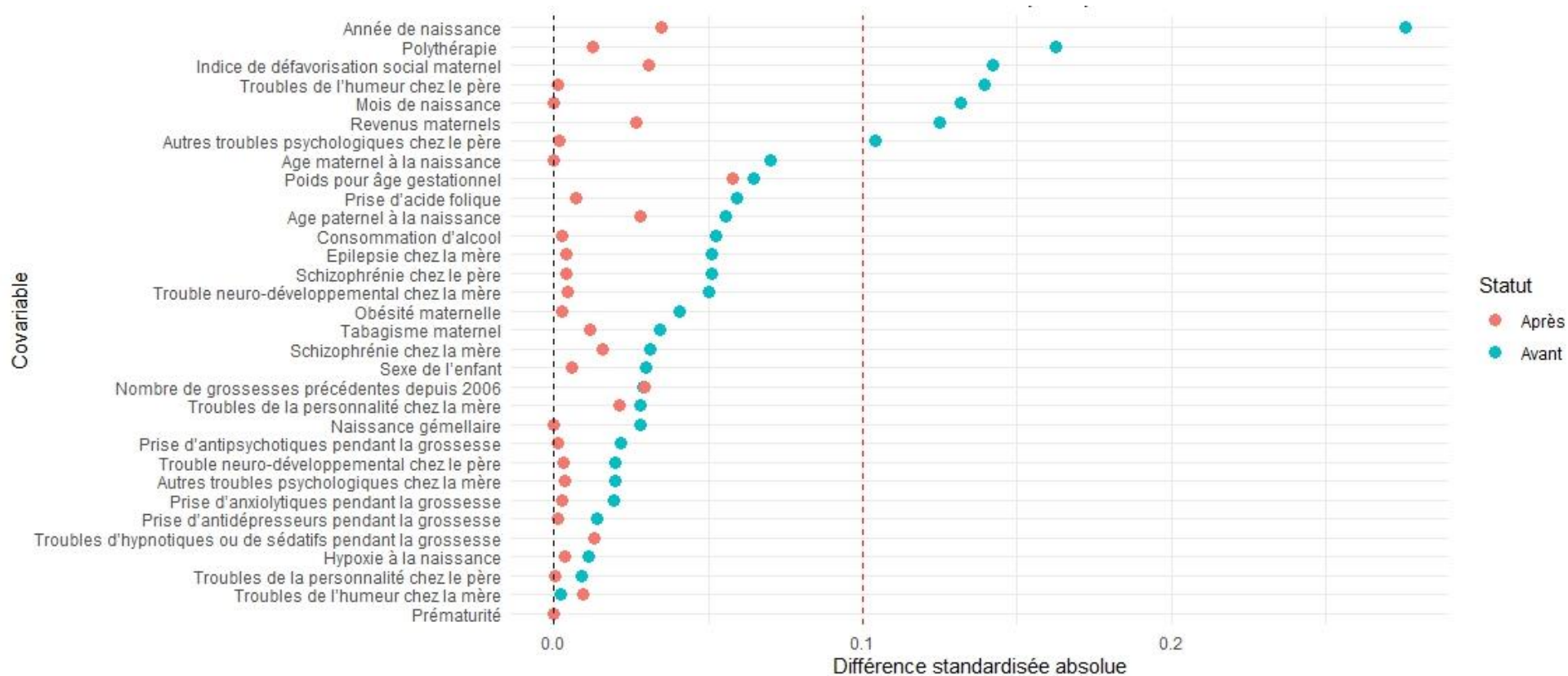


Figure S 3. Nombre annuel d'enfants par groupe d'exposition entre 2010 et 2015, selon l'année de naissance

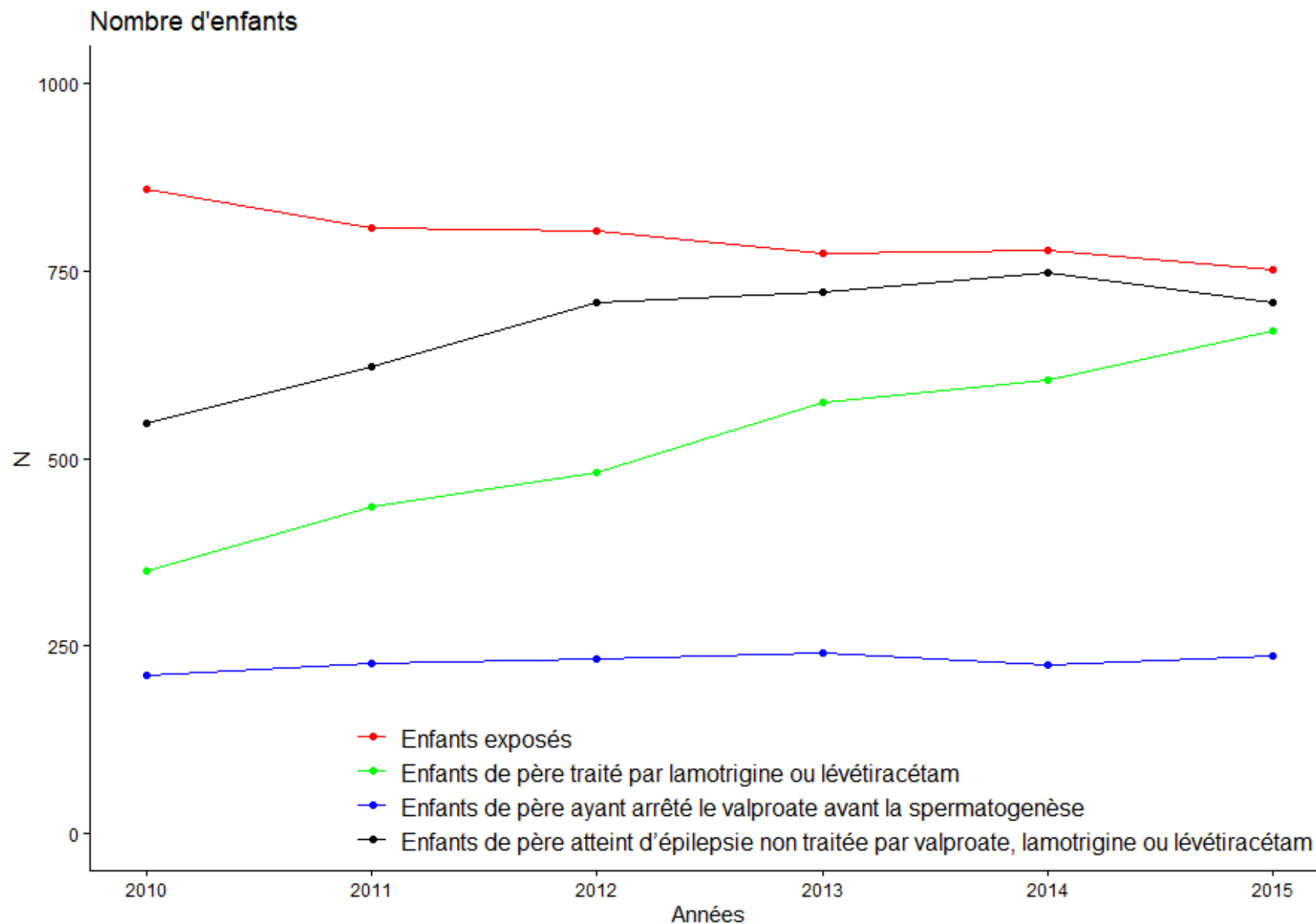
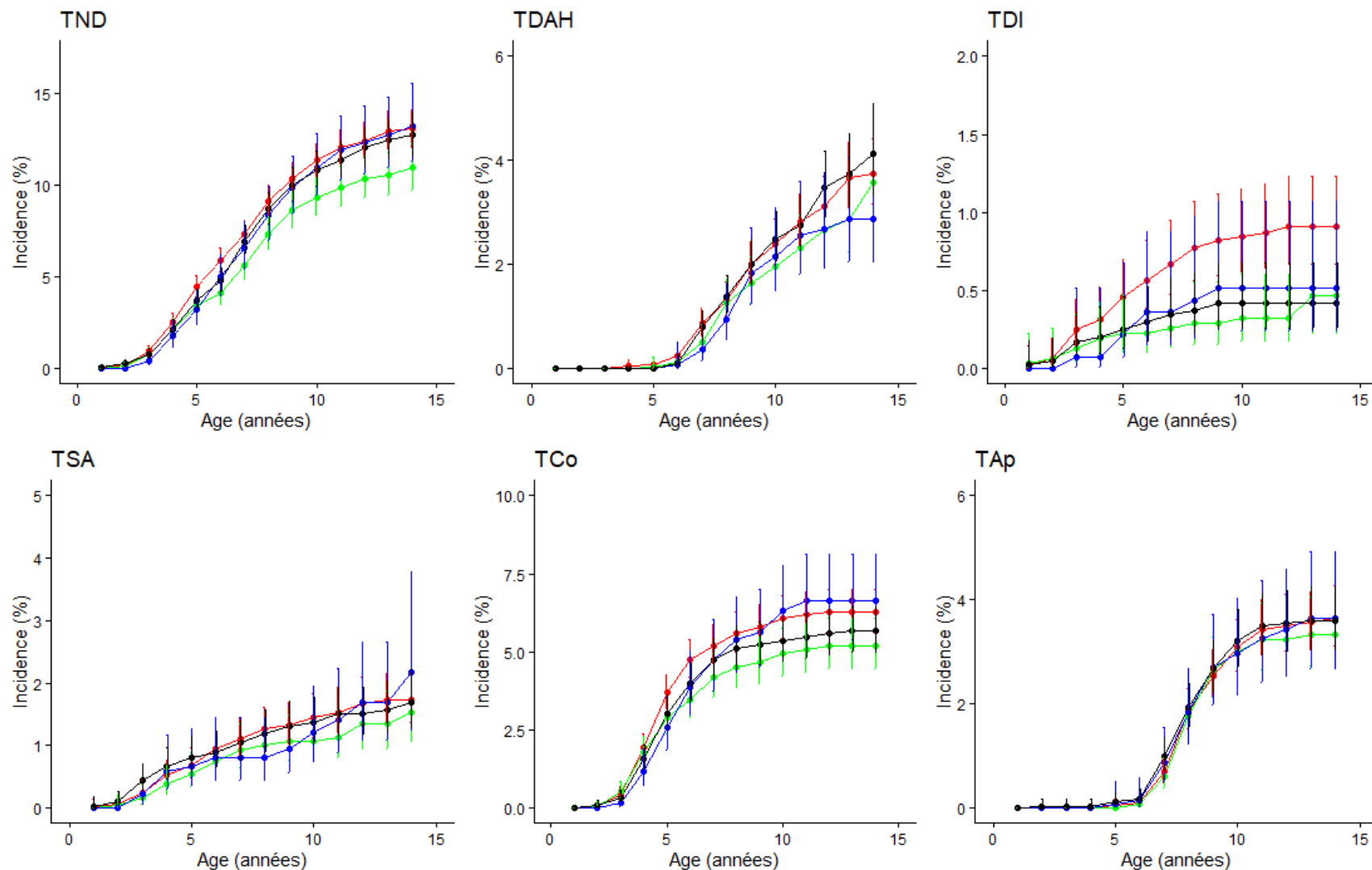


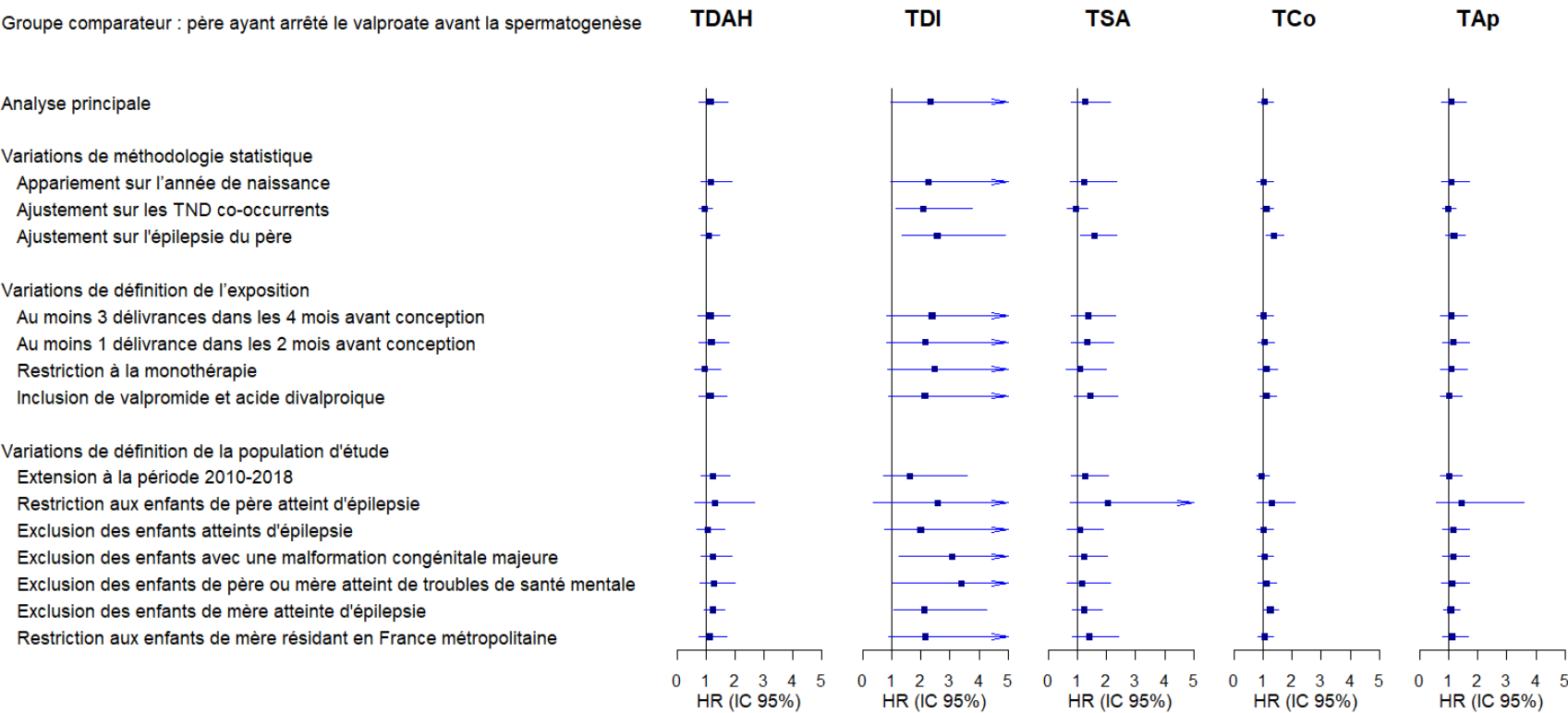
Figure S 4. Incidence cumulée de TND (pris dans leur ensemble ou séparément par type de TND) au cours du suivi selon les groupes d'exposition



Les courbes en rouge correspondent aux **enfants exposés**, les courbes en vert aux **enfants de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam**, les courbes en bleu aux **enfants de père ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse** et les courbes en noir les **enfants de père avec épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam**

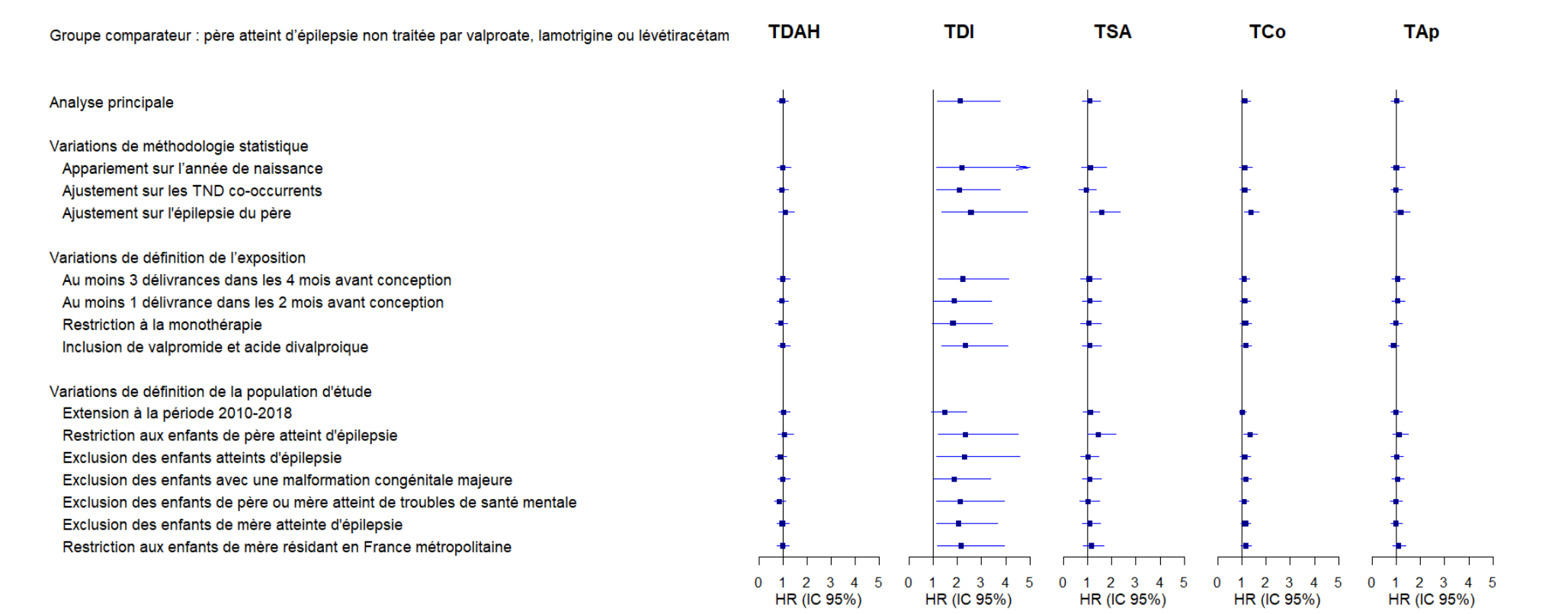
TND : Troubles neurodéveloppementaux ; TDAH : troubles déficit de l’attention avec ou sans hyperactivité ; TDI : troubles du développement intellectuel ; TSA : troubles du spectre de l’autisme ; TCo : trouble de la communication ; TAp : troubles des apprentissages

Figure S 5. Comparaison du risque de TND entre les enfants exposés et les enfants de père ayant arrêté le valproate avant la spermatogenèse : Analyses de sensibilité



TND : Troubles neurodéveloppementaux ; TDAH : troubles déficit de l’attention avec ou sans hyperactivité ; TDI : troubles du développement intellectuel ; TSA : troubles du spectre de l’autisme ; TCo : trouble de la communication ; TAp : troubles des apprentissages

Figure S 6. Comparaison du risque de TND entre les enfants exposés et les enfants de père atteint d'épilepsie non traitée par valproate, lamotrigine ou lévétiracétam : Analyses de sensibilité



TND : Troubles neurodéveloppementaux ; TDAH : troubles déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité ; TDI : troubles du développement intellectuel ; TSA : troubles du spectre de l'autisme ; TCo : trouble de la communication ; TAp : troubles des apprentissages