



# Synthèse

Les statistiques de la MSA



Mai 2025

## Risque de malformations congénitales et de troubles du neurodéveloppement associé à la prise des médicaments à base de valproate en cours de grossesse :

### Bilan et impact de l'action menée par la MSA dans le cadre de l'alerte sanitaire

---

Nélia VALLÉE, Dr Sandrine FARÉ, Emmanuel TOURNEUX

Les médicaments à base de valproate ont fait l'objet d'attentions particulières en raison du risque que ces traitements peuvent avoir sur la santé à savoir risque de malformation congénitale pour les médicaments à base de valproate.

L'objectif principal est d'alerter les médecins sur les risques associés à l'utilisation de ces médicaments pendant la grossesse. Les actions conjuguées des pouvoirs publics et de la MSA ont permis de réduire fortement les initiations de traitement chez les femmes en âge de procréer.

## Médicaments à base de valproate

### Objectif de l'action MSA

Le valproate de sodium et ses dérivés sont des médicaments principalement utilisés dans le traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires. Ils agissent pour prévenir les crises épileptiques et les épisodes

**CCMSA - Direction des Statistiques, des Études et des Fonds**  
19, rue de Paris - CS 50070 - 93013 BOBIGNY Cedex  
Site internet : [Statistiques.msa.fr](http://Statistiques.msa.fr)

- Directrice de la publication : Nadia Joubert - [joubert.nadia@ccmsa.msa.fr](mailto:joubert.nadia@ccmsa.msa.fr)
- Rédacteur en chef : David Foucaud - [foucaud.david@ccmsa.msa.fr](mailto:foucaud.david@ccmsa.msa.fr)
- Département études et évaluation : Nourry Annie, [nourry.annie@ccmsa.msa.fr](mailto:nourry.annie@ccmsa.msa.fr)
- Direction du contrôle médical, de la gestion du risque et de l'organisation des soins : Dr. Philippe Labatut – [labatut.philippe@ccmsa.msa.fr](mailto:labatut.philippe@ccmsa.msa.fr)
- Auteurs : Nélia Vallée, Dr Sandrine Faré, Emmanuel Tourneux,
- Diffusion : Claudine Gaillard - [gaillard.claudine@ccmsa.msa.fr](mailto:gaillard.claudine@ccmsa.msa.fr)



maniaques. Toutefois, leur usage expose à un risque élevé de malformations congénitales et de troubles du développement neurologique chez l'enfant en cas d'exposition in utero.

Depuis 2015, la prescription initiale annuelle des spécialités à base de valproate est réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie et leur délivrance est conditionnée à la présentation d'un accord de soins de l'assurée. Un pictogramme alertant sur les dangers de la prise de ces médicaments pendant la grossesse est apposé sur les boîtes des médicaments concernés depuis le 1er mars 2017. Depuis juillet 2017 leur utilisation est formellement contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer dans le traitement des épisodes maniaques des troubles bipolaires. En juin 2018, le valproate est interdit pendant la grossesse et ne doit plus être prescrit aux filles, adolescentes et femmes en âge de procréer (sauf circonstances exceptionnelles). Différents outils d'information sur le risque malformatif sont mis à disposition des professionnels de santé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Enfin, un dispositif d'indemnisation national des victimes de la Dépakine, géré par l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (ONIAM) a été créé en 2017.

Dans le cadre du suivi de l'exposition aux médicaments contenant du valproate ou un dérivé l'ANSM a publié<sup>1</sup>, début 2020, des données portant sur la période de 2013 à 2019. Ce suivi montre que l'exposition au valproate parmi les femmes en âge de procréer et pendant la grossesse a fortement diminué. Cependant, des naissances d'enfants issus de mères exposées au valproate pendant la grossesse continuent d'être observées : le nombre estimé d'enfants nés vivants exposés in utero au valproate en France en 2018 est de 124.

Par conséquent, l'ANSM - en association avec les organismes d'assurance maladie - a mis en œuvre une opération de communication sur le risque de malformations congénitales et de troubles du neuro-développement associé à la prise des médicaments à base de valproate (Dépakine<sup>®</sup> et ses génériques, Dépakote<sup>®</sup>, Dépamide<sup>®</sup> et Micropakine<sup>®</sup>) en cours de grossesse.

Des courriers ont été adressés en novembre 2022 par les organismes d'assurance maladie aux médecins prescripteurs de médicaments à base de valproate chez les femmes en âge de procréer, comportant la liste de leurs patientes concernées.

L'objectif est d'alerter les médecins sur les risques associés à l'utilisation de ces médicaments pendant la grossesse, qui peut entraîner des malformations congénitales (dans 11 % des cas) et des troubles du neuro-développement (30 à 40 %) chez les enfants à naître<sup>2</sup>.

## Impact des alertes sur l'utilisation des médicaments à base de valproate chez les femmes en âge de procréer (15 à 43 ans) : diminution des initiations de traitement sur la période 2016-2023

Au régime agricole, de janvier 2016 à septembre 2023 le nombre d'assurées âgées de 15 à 43 ans ayant initié un traitement par médicament à base de valproate a diminué progressivement : au 3<sup>ème</sup> trimestre 2023, 16 femmes ont initié un traitement contre 45 au 3<sup>ème</sup> trimestre 2016, soit une diminution de 64 % (*Graphique 1*).

La diminution la plus marquée s'observe entre 2016 et 2017, suivie d'une stabilisation jusqu'à 2023. Au total, elles sont 969 assurées à avoir initié un traitement sur la période.

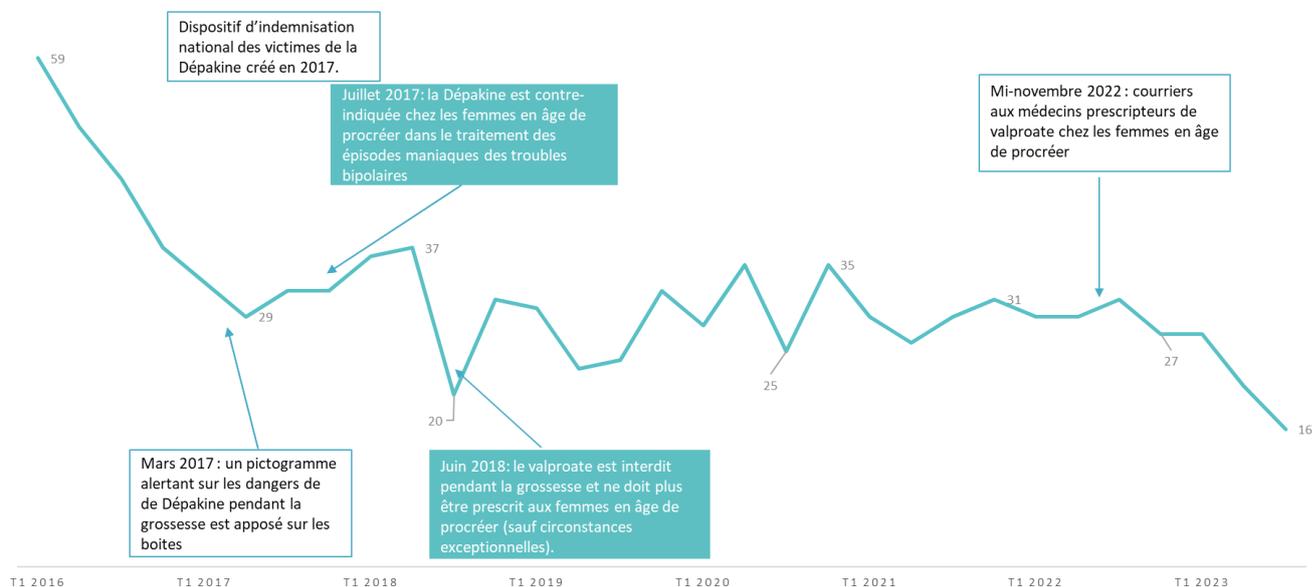
<sup>1</sup> - <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/23/20201023-presentation-epiphare-valproate.pdf>

<sup>2</sup> - <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/11/29/20231129-rapport-antiepileptiques-et-grossesse-2023.pdf>



### Graphique 1

Nombre d'assurées âgées de 15 à 43 ans ayant initié un traitement entre janvier 2016 et septembre 2023



Source : SNDS - exploitation MSA

## Depuis les alertes peu de femmes enceintes exposées à des traitements à base de valproate

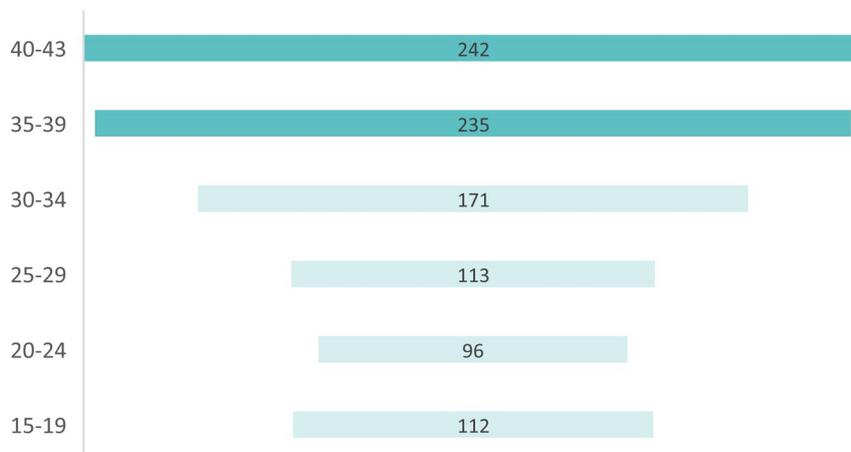
Depuis 2016, 39 femmes enceintes<sup>3</sup> assurées MSA ont été identifiées comme ayant pu être exposées à un médicament à base de valproate.

La population à risque est constituée de femmes âgées de 15 à 43 ans. Parmi elles, la moitié a initié son traitement après l'âge de 35 ans (*Graphique 2*).

<sup>3</sup> - Pour identifier les femmes enceintes, la date présumée de grossesse et le risque maternité ont été utilisés.



**Graphique 2**  
Répartition par classe d'âge des femmes ayant initié un traitement  
entre janvier 2016 et septembre 2023



Source : SNDS - exploitation MSA

### Impact positif de l'action MSA sur l'initiation de traitement par médicament à base de valproate

#### Femmes prévalentes et arrêt :

Entre juillet 2021 et juin 2022, 576 femmes âgées de 15 à 43 ans ont reçu une délivrance de médicament à base de valproate, contre 572 un an auparavant (*Graphiques 4 et A1*).

Après l'action de la MSA, entre décembre 2022 et novembre 2023, 548 femmes ont reçu une délivrance de médicament à base de valproate, soit une diminution de 5 %.

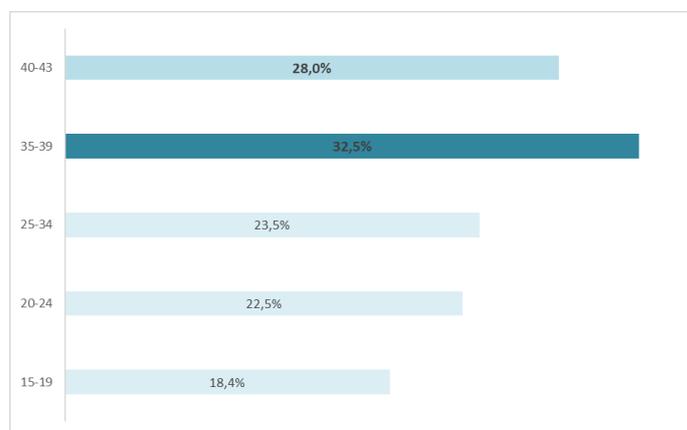
Parmi les femmes ayant eu une délivrance entre juillet 2021 et juin 2022, 148 ont arrêté leur traitement dans les mois suivant l'envoi du courrier de la MSA entre décembre 2022 et septembre 2023, ce qui représente un quart d'entre elles. Ce taux d'arrêt est comparable à celui mesuré l'année précédente.

La proportion d'arrêt de traitement augmente légèrement en fonction de l'âge des assurées, passant de 22 % pour les moins de 34 ans à 30 % pour les femmes âgées de 35 à 43 ans (*Graphique 3*).



### Graphique 3

Taux d'arrêt entre décembre 2022 et septembre 2023 selon la classe d'âge parmi les femmes ciblées par les courriers



Source : SNDS - exploitation MSA

#### Femmes initiantes et arrêt :

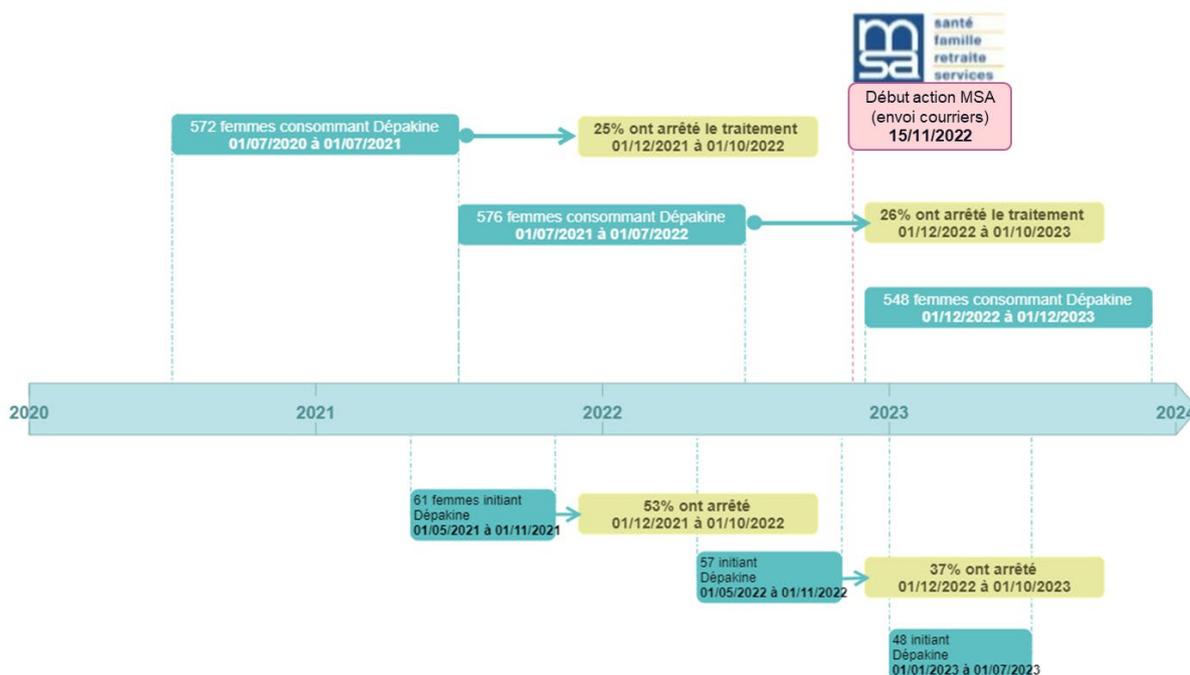
De mai à octobre 2022, c'est-à-dire avant l'action de la MSA, 57 femmes, ont commencé un traitement par médicament à base de valproate, (contre 61 un an auparavant). Parmi elles, 37 % n'ont pas reçu de délivrance de ces produits entre décembre 2022 et septembre 2023 (contre 53 % un an auparavant) (*Graphique 3*). Cette proportion est plus élevée pour les femmes de plus de 35 ans, avec 54 % ayant arrêté leur traitement.

Dans les six mois qui ont suivi l'envoi du courrier MSA, seules 48 assurées ont initié un traitement, soit une diminution de 17 % du nombre de femmes par rapport à la même période de l'année précédente.

Peu d'impacts sont observables sur les taux d'arrêts pour les femmes consommant ou initiant des traitements à base de valproate. S'observe tout de même, une légère baisse du nombre de femmes consommant et initiant ce type de traitement.



**Graphique 4**  
Taux d'arrêts des traitements à base de valproate chez les femmes âgées de 15 à 43 ans



En conclusion, après une période de stabilité des populations initiantes et prévalentes, on peut à nouveau observer une diminution du nombre de femmes en âge de procréer traitées par médicament à base de valproate après l'action d'envoi des courriers, à la fois chez les femmes prévalentes (- 5 %<sup>4</sup>) et les femmes initiantes (-17 %<sup>5</sup>).

<sup>4</sup> - Nombre de femmes ayant reçu une délivrance de traitement à base de valproate entre décembre 2022 et novembre 2023/Nombre de femmes ayant reçu une délivrance de traitement à base de valproate entre décembre 2021 et novembre 2022-1

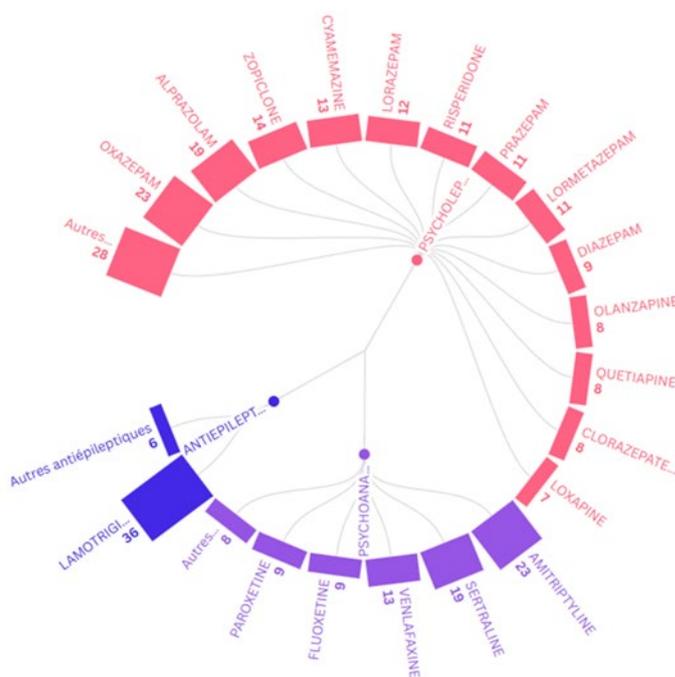
<sup>5</sup> - Nombre ayant initié un traitement entre janvier 2023 et juin 2023/ Nombre ayant initié un traitement entre janvier 2022 et juin 2022-1



## Principales classes de médicaments délivrés aux femmes ayant arrêté le traitement par médicament à base de valproate

Les principales classes de médicaments délivrées aux femmes ayant arrêté leur traitement par médicament à base de valproate suite à l'action de la MSA, comprennent les psychoanaleptiques, les psycholéptiques et les antiépileptiques. Les psychoanaleptiques les plus couramment utilisés comprennent l'amitriptyline, la sertraline, la venlafaxine, tandis que les psycholéptiques les plus couramment utilisés comprennent l'oxazépam, l'alprazolam et la zopiclone. L'antiépileptique le plus couramment utilisés est la lamotrigine (*Graphique 5*).

**Graphique 5**  
Principales classes de médicaments initiées après l'arrêt du valproate (en nombre de délivrances)



Source : SNDS - exploitation MSA

## Une majorité des femmes en ALD continuant leur traitement par médicament à base de valproate

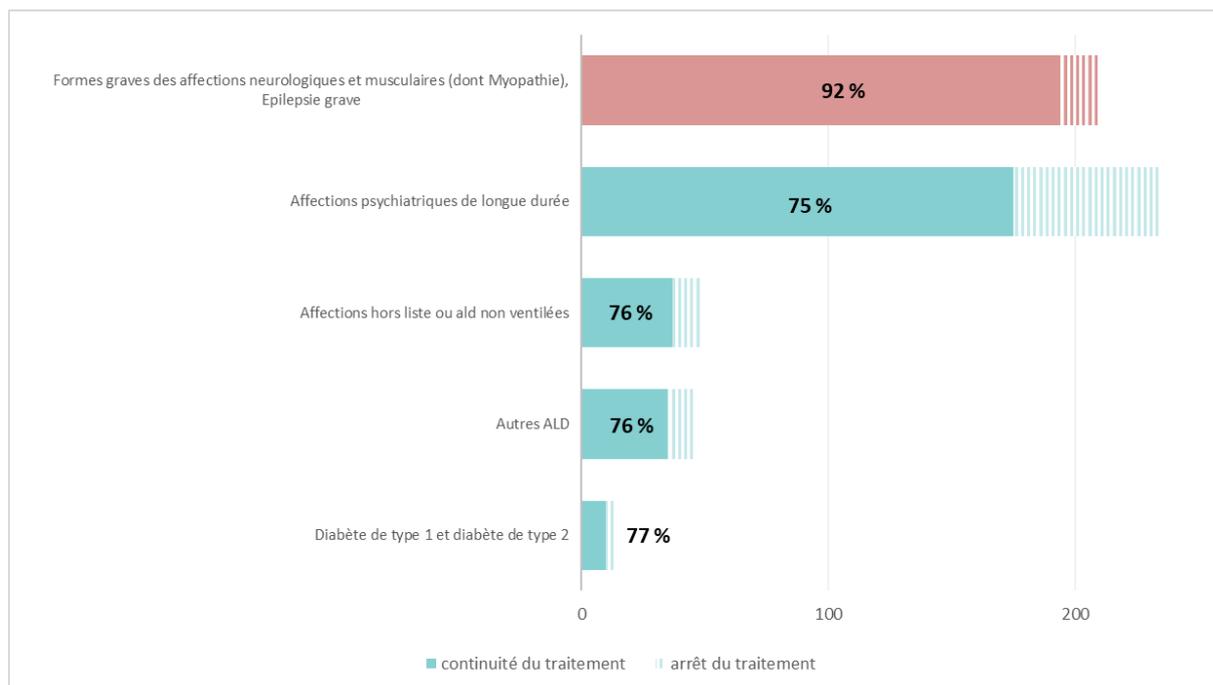
Indépendamment du maintien ou de l'interruption du traitement par médicament à base de valproate, les affections de longue durée (ALD) les plus courantes parmi les assurées sont les formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), l'épilepsie grave ainsi que les troubles psychiatriques de longue durée (*Graphique 6*).

Parmi les 428 assurées ayant poursuivi leur traitement, 81 % présentent au moins une ALD (contre 56 % parmi celles qui l'ont arrêté).



Parmi les femmes exonérées du ticket modérateur au titre d'une ALD pour les formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie) ou épilepsie grave, 92 % ont maintenu leur traitement. Les femmes en âge de procréer atteintes d'autres ALD ont moins souvent prolongé leur traitement par médicament à base de valproate, notamment dans le cas des affections psychiatriques de longue durée, où l'arrêt du traitement a été constaté dans 25% des cas.

**Graphique 6**  
**Suite donnée au traitement selon le type d'ALD**



Source : SNDS - exploitation MSA

## Des médicaments à base de valproate principalement prescrits par des médecins salariés des établissements publics et des médecins généralistes libéraux

Les médecins salariés des établissements publics (toutes spécialités confondues) et les médecins généralistes sont les principaux prescripteurs en nombre de délivrances pour les femmes en âge de procréer poursuivant leur traitement par médicament à base de valproate (respectivement 40 % et 38 % des cas). Les neurologues sont prescripteurs dans 12 % des cas, et les psychiatres dans 8 % des cas ([Tableau 1](#)).



**Tableau 1**  
**Nombre de délivrances de médicament à base de valproate par spécialité de prescripteurs chez les femmes poursuivant leur traitement**

PRESCRIPTEUR	Nombre de délivrances	Part
MEDECINE GENERALE	1 210	38%
NEUROLOGIE	378	12%
PSYCHIATRIE GENERALE	245	8%
PEDIATRIE	27	1%
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE	9	0%
REANIMATION INTENSIVE MEDICALE	9	0%
NEUROPSYCHIATRIE	7	0%
Autres	13	0%
LIBERAL	1 898	60%
SALARIE	1 266	40%
<b>ENSEMBLE</b>	<b>3 164</b>	<b>100%</b>

Source : SNDS - exploitation MSA



## Méthodologies

### Populations d'étude pour médicaments à base de valproate

- Personnes « incidentes »

Il s'agit des femmes âgées entre 15 ans et 43 ans inclus, affiliées au régime agricole ayant initié un traitement – au moins une délivrance de médicament à base de valproate –, à partir de 2016. L'âge est calculé à partir de la date de soins initiale et exprimé en année révolue.

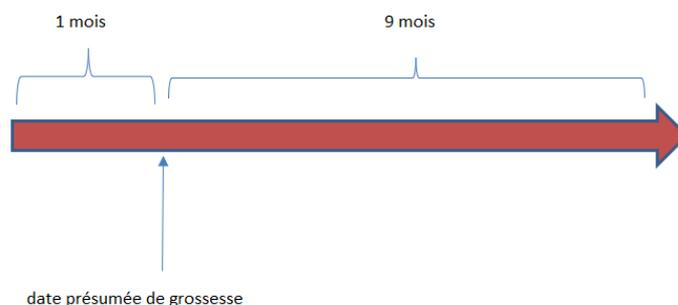
- Assurées répondant aux critères de ciblage pour l'envoi d'un courrier par les caisses de MSA :
  - Sexe féminin,
  - Droits ouverts à la MSA,
  - Non décédée,
  - Âge entre 15 et 43 ans inclus,
  - Ayant bénéficié d'au moins un remboursement d'un produit identifié par l'un des codes CIP listés, sur les 12 mois précédents la date index (30/06/2022).

### Méthodologie concernant les femmes enceintes potentiellement exposées à un médicament à base de valproate.

Sont potentiellement exposées :

- Les femmes affiliées au régime agricole ayant eu une délivrance de médicament à base de valproate sur la période allant de 1 mois avant la date présumée de grossesse à 9 mois après cette date. La date présumée de grossesse est recherchée à partir de l'ensemble des remboursements en soins de ville depuis 2016.

Schéma 1 : Période de risque liée à l'exposition à un médicament à base de valproate :

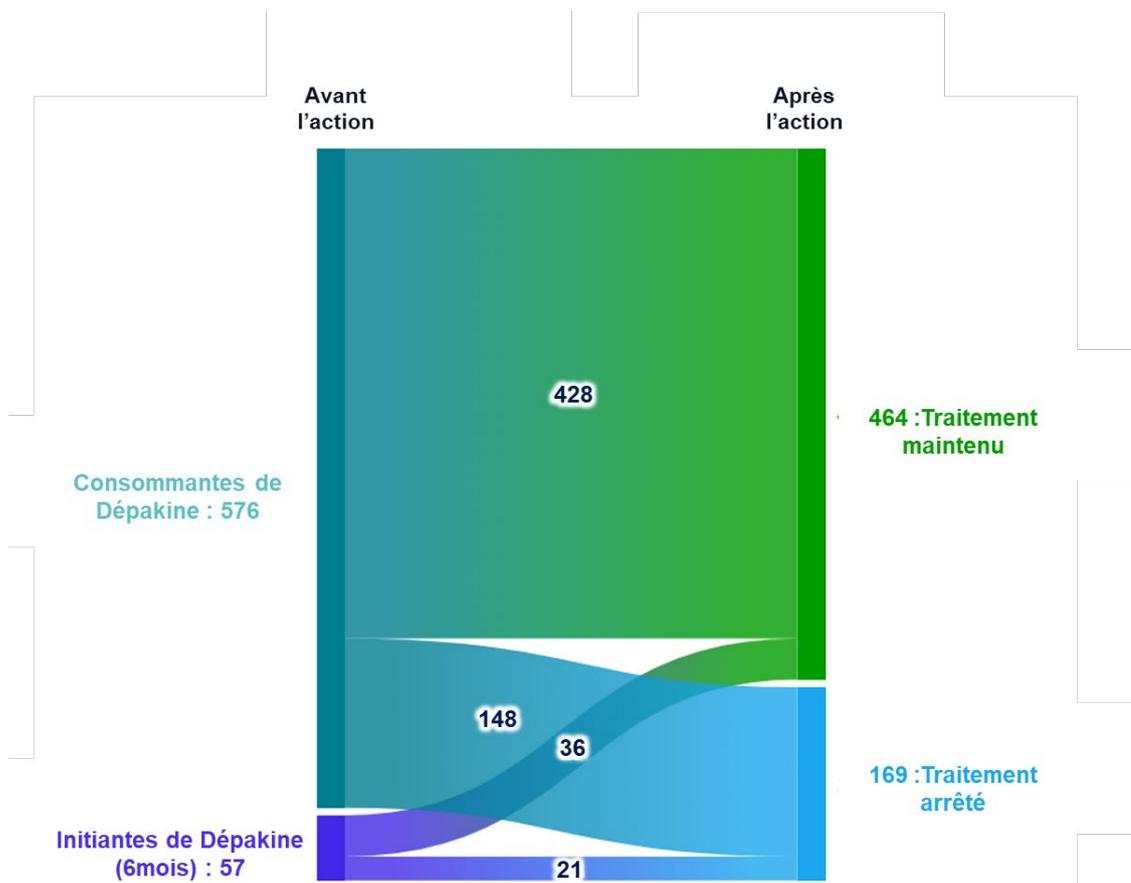




## Annexes

Graphique A1

Suites de traitements des consommanes de médicament à base de valproate



Source : SNDS - exploitation MSA



Liste des CIP médicaments à base de valproate

Les médicaments ciblés par l'évaluation sont les suivants :

Acide valproïque, Valpromide, Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Divalcote®, Micropakine®.

CIP	NOM	CLASSE ATC	MOLECULE
3400930292921	DEPAKINE 200MG CPR 40	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400930293003	DEPAKINE 200MG/ML SOL BUV FL 40ML 1	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400931922766	DEPAKINE 500MG CPR 40	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400932634507	DEPAKINE 57,64MG/ML SIROP FL 150ML 1	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400949000180	DEPAKINE CHRONO 500 MG CPR (AIP) 30	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400933018023	DEPAKINE CHRONO 500 MG CPR 30	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400949005086	DEPAKINE CHRONO 500 MG, COMPRIME PEL 1	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400949000685	DEPAKINE CHRONO 500MG CPR (AIP)(BBF) 30	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400949000616	DEPAKINE CHRONO 500MG CPR (AIP)(MWI) 30	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400934876233	DEPAKOTE 250MG CPR 30	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400934876691	DEPAKOTE 500MG CPR 60	N03AG01	VALPROIQUE ACIDE
3400935444271	DEPAKOTE 500MG CPR 90	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400949004386	DEPAMIDE 300 MG CPR (AIP)(BBF) 30	N03AG02	VALPROMIDE
3400949004898	DEPAMIDE 300 MG CPR (AIP)(DIF) 30	N03AG02	VALPROMIDE
3400932070619	DEPAMIDE 300MG CPR 30	N03AG02	VALPROMIDE
3400930195505	DIVALCOTE 250MG CPR GASTRO R 30	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400930212547	DIVALCOTE 250MG CPR GASTRO R 30	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400930195574	DIVALCOTE 500MG CPR GASTRO R 90	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400930212578	DIVALCOTE 500MG CPR GASTRO R 90	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400935956897	MICROPAKINE LP 0,33G/G 15G 1/15 G	N03AG01	VALPROIQUE ACIDE
3400935957030	MICROPAKINE LP 0,33G/G 45G GD 1/45 G	N03AG01	VALPROIQUE ACIDE
3400935956958	MICROPAKINE LP 0,33G/G 45G PT 1/45 G	N03AG01	VALPROIQUE ACIDE
3400936551732	MICROPAKINE LP 1000MG GRANULE SACHET 30	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400936551152	MICROPAKINE LP 100MG GRANULE SACHET 30	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400936551213	MICROPAKINE LP 250MG GRANULE SACHET 30	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400936551381	MICROPAKINE LP 500MG GRANULE SACHET 30	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400936551442	MICROPAKINE LP 750MG GRANULE SACHET 30	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400932822690	VALPROATE DE SODIUM GENEVAR 200 MG (VALPROATE DE S		
3400932822522	VALPROATE DE SODIUM GENEVAR 500 MG (VALPROATE DE S		
3400936966055	VALPROATE DE SODIUM QUALIMED LP 500 MG 1 BOITE DE	N03AG01	VALPROIQUE ACIDE
3400936107274	VALPROATE DE SODIUM WINTHROP 200 MG 1 BOITE DE 40,		
3400936107564	VALPROATE DE SODIUM WINTHROP 500 MG 1 BOITE DE 40,		
3400936966864	VALPROATE NA ALT LP 500MG CPR 30	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400930202289	VALPROATE NA ARL 200 MG/ML BUV 40ML 1	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400949980246	VALPROATE NA ARW 200 MG/ML BUV 40ML 1	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400937157452	VALPROATE NA ARW LP 500MG CPR 30	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400936966925	VALPROATE NA BGA LP 500MG CPR 30	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400934252723	VALPROATE NA DAK 200MG CPR 40	N03AG01	VALPROIQUE ACIDE
3400934252662	VALPROATE NA DAK 200MG/ML SOL 1/40 ML	N03AG01	VALPROIQUE ACIDE
3400934248061	VALPROATE NA DAK 500MG CPR 40	N03AG01	VALPROIQUE ACIDE
3400936965973	VALPROATE NA EG LP 500MG CPR 30	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400934647406	VALPROATE NA G GAM 200MG CPR 40	N03AG01	VALPROIQUE ACIDE
3400934647864	VALPROATE NA G GAM 200MG/ML SOL 1/40 ML	N03AG01	VALPROIQUE ACIDE
3400934647635	VALPROATE NA G GAM 500MG CPR 40	N03AG01	VALPROIQUE ACIDE
3400936966345	VALPROATE NA GNR LP 500MG CPR 0	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400935210302	VALPROATE NA IRX 200MG CPR 40	N03AG01	VALPROIQUE ACIDE
3400935210760	VALPROATE NA IRX 200MG/ML BUV 1/40 ML	N03AG01	VALPROIQUE ACIDE
3400935210531	VALPROATE NA IRX 500MG CPR 40	N03AG01	VALPROIQUE ACIDE
3400932525706	VALPROATE NA R MARIE 200MG CPR 40	N03AG01	VALPROIQUE ACIDE
3400932525935	VALPROATE NA R MARIE 200MG/ML 1/40 ML	N03AG01	VALPROIQUE ACIDE
3400932525874	VALPROATE NA R MARIE 500MG CPR 40	N03AG01	VALPROIQUE ACIDE
3400936966574	VALPROATE NA RPG LP 500MG CPR 30	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400939848532	VALPROATE NA SDZ LP 500MG CPR 30	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400936966406	VALPROATE NA TVC LP 500MG CPR 30	N03AG01	VALPROIQUE ACIDE
3400936966284	VALPROATE NA TVS LP 500MG CPR 30	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400936966116	VALPROATE NA TVS LP 500MG CPR 30	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400936967007	VALPROATE NA VIATRIS LP 500MG CPR 30	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400936738867	VALPROATE NA ZEN 200 MG/ML BUV 40ML 1	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400936738577	VALPROATE NA ZEN 200MG CPR 40	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400936738638	VALPROATE NA ZEN 500MG CPR 40	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
3400936934696	VALPROATE NA ZEN LP 500MG CPR 30	N03AG01	ACIDE VALPROIQUE



## Sigles :

ALD	: Affection de longue durée
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATC	: Le Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique (en anglais : Anatomical Therapeutic Chemical)
CIP	: Code Identifiant de Présentation
CNAM	: Caisse nationale d'assurance maladie
HAS	: Haute autorité de santé
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
MSA	: Mutualité Sociale Agricole
ONIAM	: Office national d'indemnisation des accidents médicaux
SNDS	: Système National des Données de Santé