

néosanté

Le sens des maux, les solutions bio

n°50

Revue internationale de santé globale

Mensuel - 5^e année - 5 € (Belgique) - 6 € (France + UE) - 8 CHF (Suisse) - 10 \$ (Canada)

novembre 2015

DÉCODAGES

Maladie de Crohn
Orgasme
Hyperacousie

SCANDALE SANITAIRE



Les bébés Depakine

BIEN-ÊTRE
La gymnastique
oculaire

THÉRAPIE
Le Rolfing

ZOOM
Marcher dans la nature,
la meilleure des cures

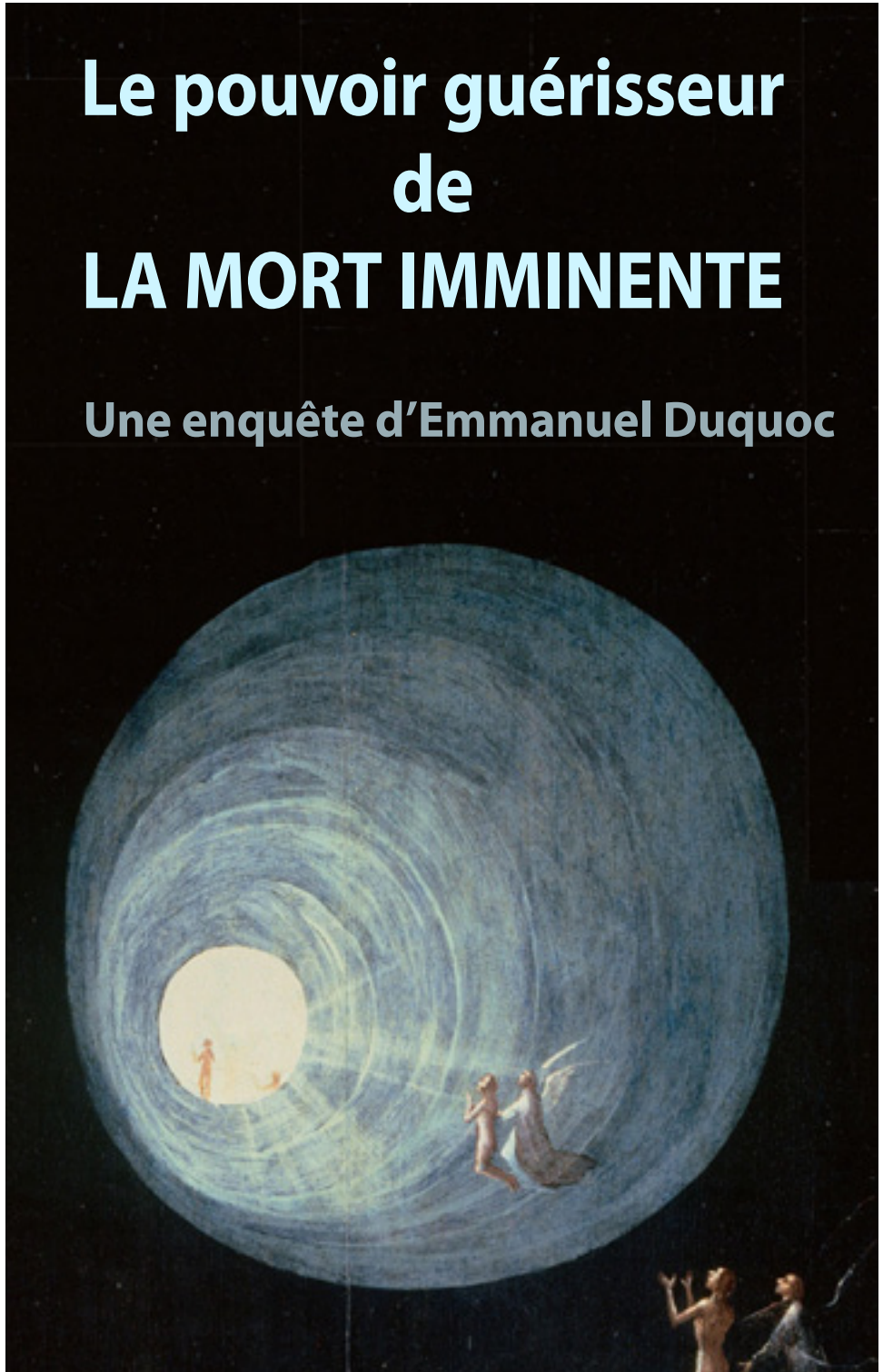
Interview



JEAN CLOSON
Se guérir des maladresses parentales

Le pouvoir guérisseur de LA MORT IMMINENTE

Une enquête d'Emmanuel Duquoc



ISSN 2295-9351



9 772264 935107

50

SCANDALE DÉPAKINE: des milliers de bébés malformés !

Un scandale sanitaire chasse l'autre : après l'affaire du Mediator, la Dépakine. Ce médicament, dont le principe actif est le valproate de sodium, a été prescrit à des femmes enceintes sans réel consentement éclairé. Or, depuis 1967, la littérature médicale n'a cessé d'étayer la liste des effets secondaires effrayants de cette « molécule miracle » prescrite contre l'épilepsie ou certains troubles bipolaires. Aujourd'hui, des milliers de familles en payent le prix fort. Comme le Distilbène¹ ou le thalidomide², la Dépakine provoque notamment des malformations congénitales.

ARTICLE N° 86

Par Pryska Duceœurjoly

Grenoble, 1962 : trois chercheurs français découvrent l'effet anti-convulsivant du valproate de sodium, une molécule jusqu'ici utilisée comme solvant. L'arrivée de la Dépakine dès 1967 en France, commercialisée par le laboratoire Labaz (racheté plus tard par Sanofi), est accueillie avec enthousiasme et soulagement par les médecins et les patients. À l'époque, peu de traitements efficaces existent contre l'épilepsie. Le valproate de sodium va vite se hisser au premier rang. Malheureusement, l'utilité thérapeutique de cet anti-convulsivant à large spectre va reléguer au second plan – et pour de longues années – la question de sa sécurité d'emploi, notamment chez la femme enceinte.

Novembre 2014 : l'Agence européenne du médicament émet une mise en garde pour la prescription de la Dépakine. Désormais, si vous êtes épileptique,

Pour Marine Martin, présidente de l'Association française d'aide aux victimes, pas moins de 30.000 Français seraient des « bébés Dépakine ».

bipolaire, migraineuse et que vous envisagez une grossesse, on ne vous prescrira plus de valproate de sodium. En France, où 80 000 femmes en âge de pro-

créer prennent ce médicament, le protocole de prescription vient donc d'être renforcé. Les généralistes n'y ont plus accès. Le spécialiste doit faire signer un accord de soin et fournir un livret d'information de 30 pages...

Pour les familles de victimes, ces précautions arrivent trop tardivement. Entre 1970 et 2014, des centaines de milliers de mères n'ont pas eu droit à de telles précautions. Pourtant dès 1982, des malformations physiques (spina bifida³ entre autres) sont évoquées, puis dès 1994 des troubles du développement (retard du langage, autisme...).

Aujourd'hui, on recense des dizaines de milliers de « bébés valproate » un peu partout dans le monde. Beaucoup souffrent de malformations, de retard de développement et/ou de troubles du comportement. La proportion du risque est telle – 30 à 40% des enfants exposés (voir notre encadré sur le syndrome du valproate) – qu'on a bien du mal à comprendre pourquoi ce médicament n'a pas fait l'objet plus tôt d'une mise en garde des autorités sanitaires.

Pression des associations de victimes

« Sans l'action commune de plusieurs associations de victimes britanniques, belges, françaises, qui ont porté le problème au niveau européen, le scandale serait peut-

être encore dans les cartons », explique Christine Audibert, vice-présidente de l'Association française d'aide aux parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anti-convulsivant (Apesac⁴). Fondée en 2011, l'Apesac compte maintenant plus de 500 familles de victimes, soit environ 1 000 enfants. Son objectif : informer les patients des risques encourus, leur porter assistance pour la prise en charge, et faire pression sur les pouvoirs publics afin qu'ils reconnaissent la dangerosité du valproate.

« En 2014 à Londres, dans les locaux de l'Agence européenne du médicament, nous avons fait des propositions de modifications de la notice, insistant sur la nécessité d'afficher les pourcentages des différents risques, et réclamé que soit remis à toute patiente un livret d'information, relate Marine Martin, la présidente de l'Apesac. Nous avons réussi à obtenir cette réévaluation de l'Europe fin 2014. Début 2015, les pays ont été obligés de mettre à jour l'information délivrée aux patients ».

Officiellement, dans l'hexagone, selon l'Agence française du médicament, le valproate a fait 377 victimes souffrant de malformations, et 55 décès (fausses couches, mort du nourrisson). Des chiffres en-dessous de la réalité. D'après le Figaro⁵, rien qu'entre 2006 et 2014, 425 naissances « anormales » auraient pu être évitées. Pour Marine Martin, la présidente, 30 000 Français seraient des bébés Dépakine.

En Belgique, l'Association des victimes du syndrome du valproate⁶ recense quant à elle 2 500 enfants. En Grande-Bretagne et en Irlande, une association pionnière créée dès 1999, l'OAC⁷, mène un combat judiciaire pour 600 familles. Le problème touche aussi la Nouvelle-Zélande et les États-Unis. Au pays de l'oncle Sam, où le laboratoire Abbott a commercialisé le valproate bien plus tard, quelque 200 procédures judiciaires sont déjà en cours.

Qui savait et depuis quand ?

Les familles dénoncent l'omerta pendant vingt ans sur un médicament certes utile mais dangereux. Selon elles, on leur a caché la vérité avant, pendant et après la conception de leur(s) enfant(s), les confrontant à plusieurs grossesses à risque, puis à un parcours éducatif du combattant. Elles demandent aujourd'hui pourquoi ces données scientifiques n'ont pas inquiété les experts sanitaires avant fin 2014. Elles ne veulent pas en rester là.

En France, depuis mai 2015, trois plaintes contre X ont été déposées. Le volet judiciaire ne fait que débiter avec l'appui de l'avocat de l'association, Me Joseph-



Oudin, qui a aussi défendu des victimes du... Mediator. Sur son bureau, 200 dossiers sont en cours de constitution.

« Aujourd'hui, on sait. Même le laboratoire Sanofi l'écrit et le reconnaît depuis fin 2014. En fait, la question cruciale est surtout de savoir « depuis quand » le laboratoire et les autorités sanitaires auraient dû avertir les patientes, notamment via la notice », explique l'avocat. « Nous considérons que le seul problème des malformations fœtales est connu depuis 1982, avec un article important paru dans *The Lancet*⁸ qui a montré que les enfants de femmes traitées au premier trimestre de leur grossesse avaient un risque de spina-bifida multiplié par 30. D'autres publications⁹ ont rapidement suivi et décrit un « syndrome du valproate ».

Outre les malformations physiques possibles, il faudra éclaircir le problème des troubles neuro-comportementaux, après la naissance. A partir de 1989, deux études¹⁰ vont dresser une première liste de dégâts psychomoteurs (langage, marche, somnolence, hyperexcitabilité). « À partir de 1994, des troubles autistiques sont décrits dans une publication¹¹ portée à la connaissance du laboratoire Sanofi-Aventis, qui en fait mention dans son rapport annuel de pharmacovigilance sur la Dépakine, publié en mars 1995 », assure Me Joseph-Oudin.

Et les autorités sanitaires alors ? Au printemps 2015, la ministre française de la santé, Marisol Touraine, a saisi l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) dans le but de reconstituer le fil des événements côté administration. Ce qui s'est passé réellement chez les experts français, « personne ne le sait encore, explique Me Joseph-Oudin. L'IGAS va récupérer les procès-verbaux des réunions de réévaluations. À partir de ses conclusions, nous y verrons un peu plus clair ».

Un précédent judiciaire, le Mediator

Les familles des victimes de la Dépakine peuvent-elles espérer justice et indemnisations ? L'affaire du Mediator, le coupe-faim de la mort retiré du marché fin 2009, pourrait les y aider. Sur ce dossier, l'enquête IGAS s'était montrée particulièrement critique, dévoilant les carences de l'État. Une faute confirmée par la cour administrative d'Appel, en août 2015. La décision de retrait du marché du médicament des laboratoires Servier aurait dû intervenir « au plus tard » le 7 juillet 1999, et non 10 ans après. En effet, l'Agence du médicament (Afsaps à l'époque) s'était vue signaler via la pharmacovigilance quelques cas d'hypertension et de valvulopathies cardiaques. Cela fera-t-il jurisprudence ?

« Dans le dossier Dépakine, nous avons toute une série d'études d'une part, et d'autre part des cas de pharmacovigilance où, dès 1994, sont signalés les troubles neuro-comportementaux. Pour nous, c'est bien cette date qu'il faut retenir pour établir la responsabilité du laboratoire et des autorités sanitaires, particulièrement en ce qui concerne le volet des troubles neuro-comportementaux », plaide Me Joseph-Oudin.

À partir de quand les décideurs publics doivent-ils agir ? « C'est plus complexe qu'il n'y paraît. La littérature regorge de cas cliniques et il faut du temps avant de pouvoir établir les liens de causalité », assure Elisabeth Robert-Gnansia. Ancienne directrice scientifique de l'Institut européen des Génomutations à Lyon, on lui doit la fameuse étude de 1982 parue dans *The Lancet*⁸. Elle a aussi exercé des fonctions au sein de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset). Cette chercheuse spécialiste des malformations congénitales connaît très bien le dossier du valproate et le fonctionnement des agences sanitaires. Son témoignage sera sans doute très écouté.

« Depuis plus de 20 ans, tout le monde sait qu'il y a un risque de spina bifida. Mais concernant les troubles de type autistique et neuro-comportementaux, cela a nécessité plus de temps à la recherche. L'année 2000 est sans doute une année-clé. Une vaste étude¹² portant sur une soixantaine d'enfants présentant des troubles du comportement est alors publiée. On ne peut plus parler de cas isolés¹³. Dès l'année 2000 et certainement bien avant 2014, on aurait attendu des prises de décision de la part de l'autorité sanitaire », explique Elisabeth Robert-Gnansia.

Des notices successives peu alarmantes

Malgré des études de plus en plus précises, la notice de la Dépakine en date de juin 2000 ne mentionne pas les risques de malformations ou de troubles neuro-comportementaux. Elle reste d'ailleurs inchangée jusqu'au mois de juillet 2004. La nouvelle notice 2004 invite surtout à ne pas arrêter son traitement. « En cas de grossesse, votre traitement devra éventuellement être adapté. Il est important de ne pas arrêter le traitement car il existe un risque de réapparition de crises pouvant avoir des conséquences pour vous ou votre enfant. Au moment de la naissance, une surveillance attentive du nouveau-né sera nécessaire ».

Et pourtant, entre 2000 et 2004, on assiste à un nouveau cru d'études et de cas de pharmacovigilance, aussi bien pour les malformations physiques que pour les troubles neuro-comportementaux. Si on sait lire entre les lignes du laboratoire, le RCP de 2004 (Résumé des caractéristiques du produit) en témoigne : « Les données épidémiologiques actuelles n'ont pas mis en évidence de diminution

Le syndrome du valproate

c'est quoi?

Tous les anti-convulsivants sont dangereux pour le fœtus¹⁵, le valproate en premier lieu, principalement pendant le premier trimestre de la grossesse.

- **Atteintes neurologiques** : chez 30 à 40% des enfants exposés à l'acide valproïque. Un risque supérieur de déficience cognitive (42% ont un QI inférieur à 80), troubles du langage de type dysphasie, troubles psychomoteurs, troubles visuels, troubles de l'attention TDHA avec ou sans hyperactivité.

- **Atteintes malformatives** : chez 11% des enfants exposés. Dysmorphies faciales modérées à sévères (44%), malformations rénales/urogénitales, problèmes ORL, malformations des membres, craniosténoses, malformations cardiaques, malformations des artères et des vaisseaux sanguins, spina bifida, défauts de l'enveloppe de la moelle épinière, déformations des os...

- **Trouble autistique** : un risque 5 fois plus élevé chez les enfants exposés.

- **Autres conséquences génétiques**. On soupçonne maintenant une modification du niveau d'expression de certains gènes, pouvant faire craindre des conséquences sur les générations futures.



du quotient intellectuel global chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. Cependant une légère diminution des capacités verbales et/ou une augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire ont été décrites chez ces enfants ».

En 2006, la notice déconseille pour la première fois l'utilisation de la Dépakine pendant la grossesse, sauf avis contraire du médecin. Malheureusement, certains médecins vont continuer à se sentir rassurés pour les patientes. Et pour cause, dans le RCP de 2006, le risque est minimisé : « Quelques cas isolés d'autisme et de troubles apparentés ont été rapportés chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer l'ensemble

de ces résultats ». Pourtant, entre 2000 et 2006, la littérature et la pharmacovigilance ont continué à confirmer les risques de troubles autistiques.

Les associations dédiées à l'épilepsie se sont tuées, de grandes figures de la neurologie ont minimisé les risques : il faudra qu'elles s'expliquent !

Le 8 juin 2010, la notice aborde pour la première fois les risques pour le fœtus : « La prise de ce médicament au cours de la grossesse est susceptible d'entraîner des malformations du fœtus, des troubles de la coagulation chez le nouveau-né, des troubles du développement et des troubles autistiques chez l'enfant ».

À la lecture des notices successives, on peut noter la progression récalcitrante du laboratoire, qui semble surtout appliquer le principe de précaution à la reconnaissance des risques... Le 17 avril 2015 enfin, de réelles précisions sont apportées concernant le pourcentage d'enfants exposés touchés. La prescription devient fortement encadrée un peu partout en Europe.

Quid de la responsabilité des prescripteurs ?

Les médecins généralistes et les spécialistes ne devaient-ils pas se tenir informés de la littérature scientifique ? « Certains médecins l'étaient et n'ont pas hésité à signaler des cas à la pharmacovigilance. Plusieurs chercheurs ont aussi tiré la sonnette d'alarme, ainsi que le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Mais ces professionnels n'ont pas été entendus », déplore Marine Martin.

En 2005, Elisabeth Robert-Gnansia met à jour la fiche « Embryofœtopathie au valproate » sur le site de l'Orphanet¹⁴. Il s'agit d'un portail de référence sur les maladies rares et les médicaments orphelins, pour tous publics. Pour elle, c'est clair : « La tératogénicité prouvée de l'acide valproïque, la plausibilité biologique d'une relation avec l'autisme et les autres risques décrits posent la question d'une contre-indication chez les femmes désirant une grossesse ». Pourquoi, malgré cet avertissement public, et en possession d'autres traitements récents, les médecins ont-ils continué à prescrire le valproate pendant encore une décennie ?

Pour mieux comprendre le drame de la Dépakine côté médecine de ville, Elisabeth Robert-Gnansia avance une explication : « En épidémiologie, vous vous intéressez à la notion de « risque attribuable ». Par exemple, lorsque vous ne recevez que des parents dont les enfants sont opérés pour un spina bifida – ce qui était mon cas en neuro-chirurgie pédiatrique à Lyon avant que je ne détecte l'effet tératogène

du médicament, et qu'on vous dit, pour la neuvième fois, « Je suis épileptique, je prends de la Dépakine », le risque attribuable au valproate vous saute aux yeux. J'ai vu qu'il y avait un travail à faire en matière d'épidémiologie. Cela a abouti à la publication du Lancet en 1982. La vision des cliniciens est différente, poursuit l'épidémiologiste, ils sont plus sensibles à la notion de « risque individuel ». Dans leur patientèle, ils verront peut-être au maximum 100 femmes enceintes pendant leur carrière. Pour le spina bifida, le risque est de l'ordre de 1/1000 naissances dans la population générale. Même s'il est beaucoup plus élevé chez les patientes sous Dépakine, le praticien a finalement peu de chance de voir une grossesse avec spina bifida au cours de son exercice. La rareté des cas observés en cabinet peut expliquer une certaine confiance dans des notices peu alarmantes ».

Le silence des associations contre l'épilepsie

En l'absence donc de recommandations claires du Vidal, du laboratoire, ou des autorités sanitaires, les praticiens ne prêtent finalement guère attention à la littérature médicale. Surtout que « de grands noms de la neurologie française ont minimisé les risques, assure Marine Martin, de l'Apesac. Ces pontes ont l'oreille de leurs confrères et des associations dédiées à l'épilepsie, où ils siègent. Ces associations, comme la Fondation française pour la recherche sur l'épilepsie, la Ligue française contre l'épilepsie ou encore Epilepsie-France sont partenaires des laboratoires ou reçoivent leur aide. Elles ne se sont pas illustrées dans la reconnaissance des risques sous valproate. Bien au contraire... Visiblement notre discours les gêne ». « On ne savait pas ! », ce sera sans doute la défense de base pour bon nombre de prescripteurs face aux patientes, comme pour les laboratoires et les autorités sanitaires face aux plaignants. Mais qui, depuis les années 2000, peut vraiment se défendre d'une ignorance dans le dossier de la Dépakine ? A priori personne dans le landerneau médical, excepté les patientes qui ignoraient tout de sa dangerosité pendant leur grossesse. Elles auront dû attendre 2015 pour bénéficier d'un consentement libre et éclairé. ■

Notes

- (1) Cet œstrogène de synthèse était utilisé dans le monde entier depuis la fin des années 40, pour prévenir les avortements spontanés. Il a été interdit aux femmes enceintes dès 1973 en Angleterre, en 1975 en Belgique et aux Pays-Bas, en 1977 en France.
- (2) Le thalidomide est un médicament utilisé entre 1950 et 1960 comme sédatif et anti-nauséux, notamment chez les femmes enceintes. Ces effets tératogènes furent au cœur d'un scandale qui aboutit au retrait du médicament du marché mondial à partir de 1961.
- (3) Le spina bifida est le développement incomplet de la colonne vertébrale. Il s'agit d'une malformation qui survient avant la naissance, causant la paralysie et la perte de sensibilité des membres inférieurs, entre autres anomalies.
- (4) www.apesac.org
- (5) « Dépakine : 425 cas de malformations à la naissance auraient pu être évités », *Le Figaro*, 17 Juin 2015.
- (6) www.valproate-syndrome.be
- (7) www.oacscharity.org
- (8) *Maternal valproic acid and congenital neural-tube defects*. ROBERT E, GUIBAUD P. *The Lancet* (1982).
- (9) Notamment, en 1984, le *Journal of Medical Genetics* décrit le phénotype des enfants qui ont été exposés à du valproate. Un retard de développement est aussi évoqué. *The Fetal Valproate Syndrome*, DILIBERTI, FARNDON, DENNIS, CURRY, *American Journal of Medical Genetics* (1984).
- (10) *Fœtopathie au valproate de sodium*. HADDAD, MESSER, WILLIARD. *Arch Fr Pédiatr* (1989). *Fœtopathie au valproate et développement somatique et psychomoteur*. CHEVALLIER, NÈGRE, BIDAT, LAGARDÈRE. *Arch Fr Pédiatr* (1989).
- (11) *Fetal valproate syndrome : clinical and neuro-developmental features in two sibling pairs*, CHRISTIANSON, CHESLER, *Developmental medicine and child neurology* (1994).
- (12) *A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes*. MOORE, TURNPENNY, QUINN, Glover. *J. Med. Genet* (2000).
- (13) En juillet 1997, le rapport de synthèse de tolérance du valproate de sodium réalisé par le laboratoire Sanofi relève déjà 6 cas de troubles neuro-développementaux sur des enfants exposés in utero.
- (14) www.orpha.net
- (15) *Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: A prospective population-based study*, VEIBY ET AL., *Epilepsia* (2013).