

# **AFFAIRE DEPAKINE®**

*Rapport relatif au cours de Responsabilité du fait de l'activité médicale*

*Dossier élaboré par*

*Mesdames Cécile BOUCHAYA et Valérie BAUDUFFE,*

*&*

*Messieurs Hugo RICCI et Jean-Baptiste AMINE-MOTILVA*

*Exposé du 12 décembre 2017*



*REMERCIEMENTS À :*

*Marine MARTIN,*

*Présidente de l'Association des Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant (APESAC), pour l'entretien qu'elle nous a accordé, le 8 novembre 2017, qui nous a permis de recueillir des informations utiles à la préparation de ce sujet et de dresser la chronologie de l'affaire DEPAKINE.*

## Sommaire

LES FAITS ET LE CONTEXTE .....	4
I. LES PRECEDENTS : PROCEDURES A L'ETRANGER.....	6
A. LE CAS DES ETATS-UNIS.....	6
B. EN EUROPE .....	8
II. LA MISE EN ŒUVRE FRANÇAISE DE L'ACTION CONTRE SANOFI.....	10
A. PROCEDURE ET FONDEMENT .....	10
1. LA LANCEUSE D'ALERTE .....	10
2. LE DEFAUT D'INFORMATION .....	12
B. LA REPONSE DE L'ETAT ET DE LA JUSTICE.....	13
1. CREATION D'UN FONDS D'INDEMNISATION .....	13
2. LA JUSTICE : UNE REPONSE ATTENDUE .....	14
BIBLIOGRAPHIE.....	19
ANNEXES .....	21

## LES FAITS ET LE CONTEXTE

Le valproate de sodium (ou acide valproïque) et ses dérivés sont utilisés principalement pour le traitement préventif de l'épilepsie<sup>1</sup>, ainsi que pour le suivi des personnes souffrant de troubles bipolaires. Commercialisé en France par le laboratoire Sanofi<sup>2</sup> depuis 1967, sous la marque Dépakine dans un premier temps, ce médicament a ensuite changé de nom, de forme et de dosage, multipliant les appellations sans changer la substance active ; ainsi, apparaît en 1977 la Dépamine, en 1985 la Depakote, en 1987 la Dépakine Chrono, et en 2002 la Micropakine<sup>3</sup>.

Sanofi n'a pas été le seul laboratoire pharmaceutique à commercialiser des antiépileptiques, le laboratoire *GlaxoSmithKline France* (GSK) a commercialisé le Trobalt, dont la fabrication est aujourd'hui interrompue à la suite des effets indésirables produits<sup>4</sup>. Le Laboratoire *Union Chimique Belge* (UCB) commercialisera aussi des médicaments pour le traitement de l'épilepsie partielle chez l'adulte. En 2009, elle commercialise ce médicament sous le nom de VIMPAT<sup>®</sup> avec la molécule « lacosamide » en comprimé et solution pour perfusion en intraveineuse (IV). En janvier 2016, la Commission Européenne donne son approbation pour la mise sur le marché d'une nouvelle entité moléculaire<sup>5</sup> « brivaracetam » commercialisée par UCB sous le nom de BRIVIACT<sup>®</sup> pour le traitement de l'épilepsie qui, par ailleurs, est déjà commercialisée aux Etats-Unis.

Le valproate de sodium présente l'avantage de traiter par large spectre. Cette caractéristique ainsi que sa facilité de prise, en font un remède reconnu pour traiter l'épilepsie.

Pour autant, des effets indésirables existent, et le caractère tératogène du valproate de sodium a été démontré en 1980 sur les animaux<sup>6</sup> puis chez l'homme en 1982, mettant en évidence les risques de survenu de spina-bifida<sup>7</sup> ; cette maladie se caractérise par l'absence de fermeture postérieure de la colonne vertébrale dans laquelle se trouve la moelle épinière<sup>8</sup>. Le degré d'anomalie est variable mais permet de mettre en évidence deux types : spina-bifida fermé (ou occulte) et, spina-bifida ouvert. Dans le premier cas, de manière générale, un suivi sera nécessaire ; pour le dernier cas, on est en présence d'une tuméfaction qui expose à des complications, aux conséquences neurologiques graves et dont

---

<sup>1</sup> Maladie chronique survenant par crises, liée à une anomalie de l'activité électrique d'un groupe de cellules cérébrales. Ses manifestations, d'intensité variable, vont de la chute brutale de l'attention à la perte de conscience accompagnée de mouvements musculaires anormaux. Voir en ce sens Lexique Médical [en ligne] disponible sur [vidal.fr](http:// Vidal.fr)

<sup>2</sup> Société Anonyme Sanofi Aventis France

<sup>3</sup> Autorisation de mise sur le marché le 22 juillet 2002 et retiré du marché le 12 décembre 2005.

<sup>4</sup> Isabelle COCHOIS, « Trobalt, arrêt de commercialisation en juin 2017 », 20 septembre 2016, Vidal

<sup>5</sup> Source UCB News, Nouvelle entité moléculaire, [en ligne] disponible sur [www.ucb.com](http:// www.ucb.com)

<sup>6</sup> Brown, Kao, FAbro, « Teratogenic potential of valproic acid », *The Lancet*, 22 mars 1980

<sup>7</sup> Robert E, Guibaud P., « Maternal valproic acid and congenital neural-tube defects », *Lancet*, 1982; ref. 2/937

<sup>8</sup> Annexe 1 : spina-bifida anomalie

le recours à des médecins spécialisés est essentiel pour le traitement. Ce risque sera confirmé par plusieurs études publiées en 1984, 1985 et 1987.

La cause est à l'époque inconnue, mais il existerait une prédisposition familiale. Par ailleurs, il est rapidement mis en évidence qu'une carence en acide folique en début de grossesse peut favoriser cette anomalie. Par mesure de prévention, une association de la Dépakine et de l'acide folique est recommandée et, des restrictions de prescription de la Dépakine sont entrées en vigueur pour les femmes en âge de procréer.

Dans le même temps, des études scientifiques sont réalisées, et en 1984, les malformations physiques sont parfaitement décrites<sup>9</sup>, ce qui donnera lieu à de très nombreuses publications, notamment en 1987<sup>10</sup> et en 1988<sup>11</sup>. En 1994, les scientifiques analysent l'autisme et la corrélation avec la prise de valproate de sodium est établie<sup>12</sup>, puis confirmée en 1996, 2000 et 2001<sup>13</sup> ; des anomalies neurologiques sont ainsi décrites chez 50% des enfants de six ans exposés à l'acide valproïque<sup>14</sup>.

Les médecins généralistes, ainsi que les neurologues, ont vu dans la Dépakine une « molécule miracle », permettant de traiter très efficacement la maladie, et avec peu d'effets secondaires, puisque ceux-ci ne concernent que les femmes qui souhaitent procréer.

Les laboratoires par ailleurs, ne mentionnent pas sur la notice avant 2010, le risque de malformations, d'autisme et de troubles du développement chez le fœtus, alors que le Vidal<sup>15</sup> mentionne ces risques en 2006. Etonnant également, puisqu'en 2003, face aux indices inquiétants, SANOFI a demandé une modification de notice mais sans argumenter sa demande. Le dossier n'était ni étayé, ni documenté et ne précisait en rien le rôle de la DEPAKINE par rapport aux autres antiépileptiques. De plus, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) mentionne pour la première fois, en 2006 des retards de langage sans faire la moindre communication.

En 2015, le scandale éclate : plus de 14 000 femmes enceintes ont été exposées aux risques entre 2007 et 2014<sup>16</sup>, sans jamais en avoir été préalablement informées, et on

---

<sup>9</sup> Diliberti, Farndon, « *The Fetal Valproate Syndrome* », American Journal of Medical Genetics, 1984, 19:473-481

<sup>10</sup> RM WINTER, D DONNAI, « *Fetal valproate syndrome : is there a recognisable phenotype ?* », Journal of Medical Genetics, 1987, 24, 692-695

<sup>11</sup> Ardinger, Atkin, « *Verification of the fetal valproate syndrome phenotype* », Department of Pediatrics, University of Iowa, Iowa city, Am J Med Genet, 1988

<sup>12</sup> Christianson AL, Chesler N, Kromberg JG., « *Fetal valproate syndrome: clinical and neurodevelopmental features in two sibling pairs* », Dev Med Child Neurol 1994; 36: 361-9,

<sup>13</sup> M ESPINASSE, S MANOUVRIER, « *Embryofœtopathie au valproate* », 27 février 1996, Archives de Pédiatrie, Vol 3, Issue 9, sept 1996, page 896-899

Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A et al., « *A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndrome* », J Med Genet 2000, 37: 489-97

Williams G, King J, Cunningham M et al., « *Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association* », Dev Med Child Neurol 2001, 43: 202-6

<sup>14</sup> S. Koch, E Jäger-Roman, G. Lösche, « *Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome* »

<sup>15</sup> Le Dictionnaire Vidal est un ouvrage médical français, édité annuellement, qui rassemble des résumés des caractéristiques du produit de médicaments des laboratoires pharmaceutiques, leurs interactions, posologies et effets secondaires.

<sup>16</sup> Selon l'ANSM

estime à 2 500 victimes, dont 400 morts<sup>17</sup>. Le risque pouvant se porter jusqu'à trois générations, certains gènes étant modifiés lors de l'exposition à l'acide valproïque, les risques pour les générations futures restent incertains<sup>18</sup>.

Il conviendra de s'interroger sur ce scandale de la Dépakine, en étudiant les précédents (I) et la mise en œuvre des actions françaises contre les laboratoires (II).

## **I. LES PRECEDENTS : PROCEDURES A L'ETRANGER**

Cette affaire ne se limite pas à un seul pays puisque, la commercialisation du médicament est autorisée dans de nombreux pays. Il nous a semblé intéressant de retracer les précédents d'une part, aux Etats-Unis (A) et d'autre part, en Europe (B).

### **A. LE CAS DES ETATS-UNIS**

A partir de 2001, le laboratoire ABBOTT a commercialisé aux Etats-Unis, le médicament DEPAKOTE en association avec des antipsychotiques pour traiter la schizophrénie, alors que les deux études cliniques qu'il a financé, n'avaient pas démontré que l'ajout de DEPAKOTE était plus efficace qu'un antipsychotique atypique seul pour cette utilisation.

Les représentants des ventes d'ABBOTT ont vanté le fait que DEPAKOTE n'était pas assujéti à certaines dispositions de l'Omnibus Budget Reconciliation Act (OBRA) de 1987 et de ses règlements visant à empêcher que les médicaments soient utilisés inutilement dans les foyers de soins.

Exploitant le fait que certaines dispositions de l'OBRA ne s'appliquaient pas encore au DEPAKOTE, les représentants des ventes ABBOTT ont déclaré qu'en utilisant DEPAKOTE, les maisons de retraite pourraient éviter les charges administratives et les coûts de mise en conformité à l'OBRA.

Le 7 mai 2012, ABBOTT conclut un accord<sup>19</sup> avec le gouvernement fédéral et 45 Etats des Etats-Unis, pour payer 1,6 milliard de dollars dans le cadre de la commercialisation illégale du médicament antiépileptique DEPAKOTE.

Dans le cadre de cet accord, ABBOTT a annoncé payer 800 millions de dollars pour régler les affaires civiles intentées par les autorités fédérales et étatiques, 700 millions de dollars de pénalités criminelles et 100 millions de dollars pour les Etats au titre de la protection des consommateurs.

---

<sup>17</sup> Selon l'Association des parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anti-convulsivant (APESAC)

<sup>18</sup> E. Boudadi, H. Stower, J. Halsall, C. Rutledge, M. Leeb, A. Wutz, L. O'Neill, K. Nightingale and B. Turner, «*The histone deacetylase inhibitor sodium valproate causes limited transcriptional change in mouse embryonic stem cells but selectively overrides Polycomb-mediated Hoxb silencing*», *Epigenetics & Chromat*, 1er Mai 2013, 2013-6:11

<sup>19</sup> Terry Frieden, CNN Justice Producer, and Tom Watkins, "Abbott Laboratories to pay \$1.6 billion over misbranding drug", updated 2229 GMT (0629 HKT) May 7, 2012, [en ligne] disponible sur [edition.cnn.com](http://edition.cnn.com)

ABBOTT a illégalement commercialisé DEPAKOTE contre la schizophrénie et la démence agitée, même si ce médicament a été approuvé uniquement pour le traitement des troubles épileptiques ou bipolaires.

Aux Etats-Unis, il est interdit aux entreprises pharmaceutiques de promouvoir des médicaments pour des symptômes qui ne sont pas approuvés par l'agence Food and Drug Administration (FDA)<sup>20</sup>.

Des études publiées<sup>21</sup> en 2006, faisant le lien entre la prise de DEPAKOTE et les malformations congénitales ont incité les organismes de réglementations fédéraux à exiger d'ABBOTT l'affichage d'un avertissement d'utilisation durant la grossesse sur la notice d'utilisation du médicament.

Un jury de Saint Louis<sup>22</sup>, en 2015, dans le Missouri (USA), a octroyé la somme de 38 millions de dollars à un groupe de 25 plaignants dont les enfants sont atteints de malformations congénitales, dont 23 millions de dollars en dommages-intérêts punitifs.

Le 9 juin 2017, un jury fédéral de l'Illinois<sup>23</sup> a estimé qu'ABBOTT n'avait pas averti correctement les médecins du risque de malformations congénitales sévères chez les bébés de femmes prenant du DEPAKOTE.

L'entreprise américaine AbbVie spécialisée dans la recherche pharmaceutique, issue d'une scission d'ABBOTT, est condamnée à payer 15 millions de dollars pour indemniser Stevie GONZALEZ, un garçon californien de 10 ans ayant une colonne vertébrale fendue. Il sera reproché à AbbVie de ne pas avoir averti correctement sa mère et ses médecins que le DEPAKOTE pouvait causer des malformations congénitales.

Le jury a estimé que les médecins, qui ont prescrit le médicament à la mère, ne savaient pas qu'elle avait plus de 10% de risques d'avoir un enfant atteint de spina-bifida ou d'autres malformations majeures.

Sa mère a pris du DEPAKOTE pour soigner une dépression bipolaire pendant la grossesse. Son enfant est né avec le spina-bifida, a subi 12 interventions chirurgicales et se déplace aujourd'hui en fauteuil roulant.

La mère a poursuivi ABBOTT en 2015. Elle soutenait que les médecins n'avaient pas toutes les informations nécessaires quand ils lui ont prescrit du DEPAKOTE pour traiter sa dépression bipolaire grave dans les mois qui ont précédé sa grossesse.

---

<sup>20</sup> MICHAEL S. SCHMIDT and KATIE THOMAS, New York Times, *"abbott-to-pay-1-6-billion-over-illegal-marketing"*, MAY 7, 2012, [en ligne] disponible sur [www.nytimes.com/2012/05/08/business](http://www.nytimes.com/2012/05/08/business)

<sup>21</sup> Medscape, *viewarticle 551514*, [en ligne] disponible sur [www.medscape.org](http://www.medscape.org)

<sup>22</sup> Meghan Quinlivan, Burgsimpson, *"jury-awards-38-million-to-girl-injured-by-abbotts-drug-depakote"*, mai 2015, [en ligne] disponible sur [www.burgsimpson.com](http://www.burgsimpson.com)

Samantha Liss, St. Louis Post-Dispatch, *"minnesota-girl-awarded-m-in-punitive-damages-in-depakote-suit"*, may 27, 2015, [en ligne] disponible sur [www.stltoday.com/business/local](http://www.stltoday.com/business/local)

<sup>23</sup> Tim Bross, Margaret Cronin Fisk and Jef Feeley, Bloomberg, *"abbvie-found-liable-over-depakote-drug-birth-defect-claim"*, June 9, 2017, [en ligne] disponible sur [www.bloomberg.com](http://www.bloomberg.com)

Les avocats de la famille GONZALEZ ont soutenu qu'ABBOTT a pris la décision de ne pas mettre à jour l'étiquette du DEPAKOTE pour y inclure le chiffre de 10% de risques.

Au moment de la conception de Stevie GONZALEZ, ABBOT n'avait pas mis à jour l'avertissement et l'alerte des médecins de l'augmentation de risque de malformations congénitales. Les dangers de malformations de naissance liées au DEPAKOTE étaient quatre fois plus élevés que ceux des concurrents.

La famille GONZALEZ a demandé au jury de leur accorder près de 40 millions de dollars pour couvrir les futurs frais de soins médicaux de l'enfant, ses salaires potentiels perdus et ses souffrances émotionnelles. La famille a présenté des preuves qui situaient le coût des soins médicaux de l'enfant entre 10,3 millions de dollars et 13,7 millions de dollars et, a estimé ses pertes de revenus potentiels à 1,8 millions de dollars.

A ce jour, il y a environ 700 procédures en cours aux Etats-Unis contre le fabricant du DEPAKOTE.

Malgré son détachement d'ABBOTT, AbbVie a conservé sa responsabilité dans les poursuites liées au DEPAKOTE. Il s'avère que les responsables d'ABBOTT savaient que le DEPAKOTE était l'un des médicaments les plus toxiques pour le bébé humain et ont minimisé les risques de malformations congénitales.

Par ailleurs, AbbVie a remporté trois procès devant des tribunaux fédéraux, où les jurys ont trouvé que l'étiquette de DEPAKOTE permettait aux médecins de prendre des décisions éclairées sur les avantages démontrés du médicament et, révélait clairement le risque de malformations congénitales.

Pour autant, ABBOTT n'a jamais averti les médecins que le risque global de malformations congénitales dues à l'utilisation de DEPAKOTE était de 10,7 %. La société ne pensait pas que les données des études, qui exposent le risque à plus de 10%, justifiaient d'être mentionnées sur l'étiquette. ABBOTT était au courant depuis mai 2004 que le risque signalé de malformations congénitales associé au DEPAKOTE avait nettement augmenté au-dessus de ce qui était imprimé sur l'étiquette d'avertissement.

## **B. EN EUROPE**

En Suisse, une procédure civile a été formée, le 22 Janvier 2017, devant le Tribunal de première instance de Genève contre le Centre hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) et le groupe Sanofi Aventis Suisse SA, domicilié à Vernier<sup>24</sup>.

La plaignante, Natascha Allenbach, est épileptique et a pris de la Dépakine pendant sa grossesse. En 2001, elle a mis au monde un enfant atteint du syndrome du valproate, une maladie directement liée à la prise de cet antiépileptique.

---

<sup>24</sup> ma rts, « Première plainte suisse liée à la Depakine médicament contre l'épilepsie », 22 janvier 2017, [en ligne] disponible sur [www.rts.ch/info/suisse](http://www.rts.ch/info/suisse)

Depuis 2015, la notice de la Dépakine indique clairement les risques : "Le risque de malformations touche en moyenne 10 enfants sur 100 naissances lorsque la mère a reçu de la Dépakine au cours de sa grossesse. On estime que 30 à 40% des enfants d'âge préscolaire, dont la mère a pris de la Dépakine pendant la grossesse, ont des problèmes de développement".

Au début des années 2000, aucun médecin n'avait alerté cette maman. La famille, représentée par l'avocat Pierre Gabus, reproche à Sanofi de ne pas avoir mis à jour assez vite la notice de son antiépileptique pour informer les patientes. Les médecins du CHUV sont quant à eux accusés de ne pas avoir averti la jeune mère des risques pour son fœtus et d'avoir même augmenté sa dose de Dépakine au cours du second trimestre de sa grossesse.

L'avocat de la famille réclame 3,5 millions de francs de dommages et intérêts. En cas de condamnation, cette somme devra être payée conjointement par le groupe Sanofi Suisse et l'Etat de Vaud qui représente le CHUV dans cette affaire.

Depuis cette affaire, Natascha Allenbach a fondé l'Association Suisse du Syndrome de l'Anti-Convulsivant (ASSAC).

Le 30 janvier, une autre mère de deux enfants victimes du Syndrome du Valproate, Régine FIVAZ-FAVEZ, a fondé l'association « ENFANTS DEPAKINE-SUISSE »<sup>25</sup>.

En Belgique, en 2014, des parents d'enfants victimes du Syndrome du Valproate ont fondé l'Association belge des Victimes du Valproate<sup>26</sup>.

Le 6 Février 2017, quatre mères qui ont pris de la Dépakine, un antiépileptique, pendant leur grossesse, vont en justice. Leurs enfants sont nés handicapés parce qu'elles n'ont pas été informées des dangers de la Dépakine pour l'enfant à naître. Pourtant, de nombreuses études cliniques montrent depuis des décennies que prendre du valproate de sodium pendant la grossesse entraîne un risque élevé de handicap chez l'enfant à naître.

Ces quatre mères ont décidé de porter le dossier en justice<sup>27</sup>. Leur avocat, Me Vincent Lurquin, a constitué un dossier. Il a rédigé, pour chacune d'entre elles, une plainte avec constitution de partie civile. Ce qui impliquera, une fois la plainte déposée et enregistrée, l'ouverture d'une instruction judiciaire. Me Lurquin le sait : le chemin pourrait être long. D'autant qu'il existe peu d'expertise dans les services de police ou dans la magistrature en matière de droit de la santé.

Il faut pouvoir établir de manière certaine un lien causal entre la prise de Dépakine par la maman pendant sa grossesse et les troubles relevés chez l'enfant. *"Tout le travail déjà réalisé par les experts français pourrait servir"*, selon Me Lurquin.

---

<sup>25</sup> Association EnfantsDepakine-Suisse.ch, « VALPROATE DE SODIUM : un danger pour l'enfant à venir, à l'avenir, un danger à prévenir ! », 4 février 2017, [en ligne] disponible sur [www.enfantsdepakine-suisse.ch](http://www.enfantsdepakine-suisse.ch)

<sup>26</sup> Frédéric Soumois, Le soir+, « Médicaments à risque : un logo pour protéger les femmes enceintes », 13 août 2016, [en ligne] disponible sur [plus.lesoir.be](http://plus.lesoir.be)

<sup>27</sup> J. LA., La Libre.be, « Dépakine : le scandale sanitaire qu'on veut taire », 6 février 2017, [en ligne] disponible sur [www.lalibre.be](http://www.lalibre.be)

En Belgique, rien n'a bougé jusqu'à présent en ce qui concerne les procédures.

Au Royaume-Uni, en 2003, des victimes s'organisent. Emma FRIEDMAN est épileptique et mère d'un garçon autiste victime du Syndrome du Valproate. Elle réclame justice depuis 1999.

Emma FRIEDMAN a fondé l'Organisation for Anti-Convulsant Syndrome (OACS). Elle a lancé une « class action » avec une centaine d'autres familles.

Les procédures au montant très élevé, ont été financées par le système britannique de l'aide légale à hauteur de 4,5 millions d'euros. Au bout de six ans, la justice a considéré que l'affaire devenait trop coûteuse et a interrompu le paiement des frais d'avocat.

A ce jour, aucun procès n'a eu lieu.

Selon les calculs d'Emma FRIEDMAN, la prise en charge de son fils durant toute sa vie devrait coûter entre 8 et 12 millions d'euros aux contribuables britanniques.

Les familles ont signé un document dans lequel elles s'engagent à ne jamais poursuivre SANOFI. En cas de refus de signature, ces familles auraient dû payer les frais engagés par SANOFI dans les procédures qu'elles ont lancées. Ce document stipule notamment que SANOFI récupérera les frais de procédure si une nouvelle plainte pour préjudice personnel dû à l'exposition in utero à la DEPAKINE est déposée.

En comparaison à ces précédents, voyons maintenant ce qu'il en est des actions en France.

## **II. LA MISE EN ŒUVRE FRANÇAISE DE L'ACTION CONTRE SANOFI**

Se trouver seule face à un problème dont on ne soupçonne pas en premier lieu l'ampleur ni même le caractère alertant, mais seulement l'envie de comprendre et d'avoir une réponse à nos interrogations, c'est l'histoire racontée par Marine MARTIN et relayée ensuite par d'autres, qui semble intéressante à parcourir au travers de procédures, de moyens divers et la mise en place de dispositifs particuliers, dans l'espoir d'une réponse au moins aussi importante que ce scandale va nous révéler.

### **A. PROCEDURE ET FONDEMENT**

#### **1. LA LANCEUSE D'ALERTE**

Marine Martin fut, en tant que lanceuse d'alerte, la première à dénoncer, en 2008 par l'intermédiaire de la presse<sup>28</sup>, les effets de la Dépakine sur les fœtus pendant la grossesse ainsi que les conséquences médicales sur les enfants dont les mamans ont été traitées par ce médicament pendant leur grossesse. En effet, cette dernière est épileptique et a été traitée par Dépakine avant et pendant sa grossesse. Elle avait demandé à son

---

<sup>28</sup> Information donnée par Marine Martin, lors de l'entretien du 8 novembre 2017 : République du centre, « *Lanceuse d'alerte Marine Martin* », 2008

médecin s'il existait des risques pour le fœtus et ce dernier lui avait répondu par la négative. Or son premier enfant est né avec un visage typé asiatique<sup>29</sup>, et son deuxième avec des troubles d'interaction sociale, des troubles du langage, de l'hypotonie, etc.

Elle entreprend donc de se renseigner sur internet, et c'est là qu'elle apprend sur le site du CRAT (Centre de Référence des Agents Tératogènes) la dangerosité de la Dépakine pendant la grossesse. Par ailleurs, Marine Martin découvre dans la littérature scientifique anglaise, l'existence d'une association en Grande Bretagne: l'OACS (Organisation Anti-Convulsivant Syndromes).

C'est alors qu'en 2011, elle crée l'association APESAC (Association des Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant) afin de signaler, d'alerter et d'informer les mamans traitées par la Dépakine sur les risques de sa prise pendant la grossesse.

Cette même année, Marine Martin contacte l'avocat des familles du scandale Médiateur, Maître Charles JOSEPH-LOUDIN, qui deviendra l'avocat de l'association.

Elle tente, en 2013, de réaliser des campagnes d'informations sur les risques de la Dépakine, sans que cela ne fonctionne. Elle tentera également de contacter l'ANSM, sans obtenir de réponse.

Elle se rend, en 2014, à l'EMA (European Medicines Agency) afin de proposer une nouvelle notice pour la Dépakine, sur le modèle du Roaccutane<sup>30</sup>, ce dernier étant un anti-acnéïque dont la prise est dangereuse pendant la grossesse. Cette notice sera votée à l'unanimité.

Cette même année, Marine Martin réussit à faire interdire le médicament pour les bipolaires du fait des alternatives thérapeutiques qui existent pour cette pathologie. Par la suite, l'interdiction a également été prononcée au niveau Européen, et c'est ainsi qu'elle a réussi à obtenir, en 2014 une réévaluation du bénéfice risque du médicament.

Dans le même temps, elle va rassembler 250 dossiers de plainte et va menacer le ministère de la santé en précisant que s'il ne diligente pas une enquête de l'IGAS, elle encombre les tribunaux.

C'est en 2015 que le changement commence à s'opérer, puisque Maître JOSEPH-LOUDIN donne la presse nationale à Marine Martin, et en mai 2015, les premiers articles sont édités.

Cette même année, l'ANSM interviendra pour que soit précisé que la prescription du valproate de sodium est interdite aux femmes en âge de procréer et/ou enceintes. Par

---

<sup>29</sup> Annexe 1 : dysmorphies faciales

<sup>30</sup> Notice Roaccutane - ANSM - Mis à jour le : 04/08/2009 – Extrait de Contre-indications : vous ne devez pas prendre Roaccutane: si vous êtes enceinte ou si vous allaitez - si vous avez l'intention d'être enceinte - si vous avez l'âge d'être enceinte et que vous ne suivez pas toutes les mesures que ce traitement impose afin d'éviter la survenue d'une grossesse ..., [en ligne] sur <http://agenceprd.ansm.sante.fr>

ailleurs, les femmes en âge de procréer doivent donner leur consentement éclairé<sup>31</sup> par écrit pour que le médicament puisse être prescrit.

L'enquête de l'IGAS débutera le 1er juillet 2015 et, son rapport sera rendu en février 2016, à la demande de l'APESAC. Selon ses conclusions, il sera précisé : « SANOFI aurait manqué de « réactivité » en n'a pas adapté ses notices à destination du public en temps et en heure ».

Par ailleurs, cette même année, Marine MARTIN contactera la Haute Autorité de Santé (HAS) pour produire un protocole national de diagnostic et de soins<sup>32</sup> (PNDS) dont l'objectif est de servir de référence au médecin traitant dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur. Ce PNDS<sup>33</sup> validé par la HAS en mars 2017, concerne l'embryo-fœtopathie (affections atteignant l'embryon puis le fœtus) au valproate, complété d'un argumentaire et d'une synthèse destinée aux médecins traitants.

Enfin, le 1<sup>er</sup> mars 2017, un pictogramme<sup>34</sup> interdit aux femmes enceintes est apposé sur la boîte du médicament. Il est ici clairement indiqué que « VALPROATE + GROSSESSE : DANGER. » Dans la foulée, la mise à jour de la notice permettra de donner les mêmes informations.

Par ailleurs, en juillet 2017, l'APESAC souhaite voir rédiger une note sur les produits défectueux afin d'exclure l'antiépileptique de la Directive de 1985<sup>35</sup>. En effet, l'APESAC ne veut pas que la Directive soit utilisée dans le cadre judiciaire car le produit n'est pas défectueux ; le problème d'après l'APESAC est le défaut d'information pendant la grossesse. Marine MARTIN souligne qu'elle n'a jamais remis en cause l'efficacité du produit.

Enfin, Marine Martin a également joué un rôle dans la création d'autres associations puisqu'elle aide ses homologues anglais, mais également ceux de la Belgique afin de monter l'association « Kangourou », ainsi que ceux de la Suisse avec l'association « ASSAC ».

## 2. LE DEFAUT D'INFORMATION

Les laboratoires connaissent les cas d'autisme depuis les années 1980, or ce n'est qu'en 2006 que les risques pour les femmes enceintes sont mentionnés dans le Vidal. Il faudra attendre 2010, pour que les risques de malformation, d'autisme et les troubles du développement soient introduits dans la notice.

Il s'est donc écoulé 30 ans pendant lesquels les dangers étaient connus mais, sans qu'aucune information n'ait été relayée aux consommatrices de la Dépakine. Si son efficacité a été reconnue, le problème est donc le défaut d'information des femmes enceintes sur les dangers potentiels pour le fœtus.

---

<sup>31</sup> Recueillir le consentement éclairé par la méthode FAP (Functional Psychological Analysis)

<sup>32</sup> La Haute Autorité de Santé (HAS) met en place les PNDS produits par les experts des centres de référence, [en ligne] disponible sur [www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds)

<sup>33</sup> HAS - Embryo-fœtopathie au valproate, [en ligne] disponible sur [www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2751900/fr/embryo-foetopathie-au-valproate](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2751900/fr/embryo-foetopathie-au-valproate)

<sup>34</sup> Annexe 2 : pictogramme apposé sur la boîte de Dépakine

<sup>35</sup> Directive 85/374/CEE du Conseil du 25 juillet 1985 relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres en matière de responsabilité du fait des produits défectueux

En effet, depuis 1967 date du début de commercialisation du médicament Dépakine et l'introduction des dangers dans la notice, plus de 40 ans se sont écoulés. De nombreuses femmes ont donc été traitées par Dépakine alors même qu'elles étaient enceintes, en ignorant tout des dangers potentiels pour le fœtus.

Le problème réside également dans le fait qu'il n'y a pas de solution pour la femme épileptique qui ne peut se passer du traitement. Pour autant, il semble important de dire la vérité à ces femmes qui souhaitent avoir un enfant.

## **B. LA REPONSE DE L'ETAT ET DE LA JUSTICE**

### **1. CREATION D'UN FONDS D'INDEMNISATION**

Marine Martin a fait une demande auprès du gouvernement pour la création d'un fonds d'indemnisation pour les victimes de l'Acide Valproïque et de ses dérivés, dans le but de financer les frais de procédures dans l'attente d'une décision pour la prise en charge. Cette dernière a été reçue par Marisol Touraine, alors ministre des affaires sociales et de la santé afin de discuter de la mise en place de ce dispositif<sup>36</sup>. Le 15 novembre 2016, un fonds d'indemnisation sera mis en place après adoption à l'unanimité par les députés de l'Assemblée nationale, de l'amendement proposé par Madame Touraine.

Ce dispositif a été créé pour indemniser les victimes d'une exposition in utero au Valproate de sodium ou l'un de ses dérivés, à l'issue d'une procédure dite amiable, c'est-à-dire en dehors d'un tribunal. Il est confié à l'Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux (ONIAM), qui est une institution publique fonctionnant grâce au budget de l'État.

Ce processus est très prometteur et doit permettre une indemnisation intégrale des préjudices de toutes les victimes.

Le texte prévoit que la personne responsable, c'est-à-dire dans l'immense majorité des cas SANOFI, devra proposer et verser une indemnisation à l'issue de cette procédure. La loi prévoit que si la personne responsable refusait d'indemniser les victimes, l'ONIAM devrait se substituer au responsable pour verser les indemnités. Il appartiendra ensuite à l'ONIAM d'obtenir du laboratoire le remboursement de ces sommes.

Le décret d'application pour l'indemnisation des victimes est paru le 7 mai 2017, précisant les détails de l'organisation du dispositif. Le dépôt des dossiers afin d'engager une demande d'indemnisation est ouvert depuis le 1er juin 2017. Le même jour, les victimes demandent un alignement Européen sur les dispositions françaises.

---

<sup>36</sup> Clarisse Martin, rtl, « *Depakine-ce-qu'il-faut-savoir-sur-le-scandale-de-l-antiepileptique-de-sanofi* », 13 décembre 2016, [en ligne] sur [www.rtl.fr](http://www.rtl.fr)

## 2. LA JUSTICE : UNE REPONSE ATTENDUE

En 2012, la famille de Marine MARTIN porte plainte au civile<sup>37</sup>.

Devant la lenteur de l'enquête et des expertises, la famille MARTIN décide alors, en mai 2015, de porter plainte au pénal, devant un tribunal parisien<sup>38</sup>.

Le 21 novembre 2016, l'APESAC porte plainte pour constitution de partie civile. Le juge accepte de diligenter une enquête auprès du parquet de Paris.

Vendredi 23 Septembre 2016, le parquet de Paris a ouvert une information judiciaire sur l'affaire de la Dépakine, suite à l'enquête préliminaire menée sous son autorité depuis septembre 2015.

L'instruction est ouverte pour « tromperie sur les risques inhérents à l'utilisation du produit et les précautions à prendre ayant eu pour conséquence de rendre son utilisation dangereuse pour la santé de l'être humain », ou tromperie aggravée, et blessures involontaires. Les investigations ont portées sur la période de 1990 à avril 2015.

A ce jour, soit 18 mois après l'ouverture, aucune enquête n'a été diligentée dans les laboratoires de Sanofi.

Le 21 septembre 2016, l'Association des parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anti-convulsivant (APESAC) a déposé une plainte avec constitution de partie civile<sup>39</sup> afin d'obtenir l'ouverture d'une information judiciaire et la désignation d'un juge dans l'affaire sur la Dépakine.

Après l'avoir annoncé en décembre 2016<sup>40</sup>, l'association de défense des victimes de la Dépakine a saisi officiellement, le 12 mai 2017, le tribunal de grande instance (TGI) de Paris pour une action de groupe<sup>41</sup> visant le laboratoire Sanofi Aventis, la première du genre en santé publique en France, fait valoir son avocat, M<sup>e</sup> Charles Joseph-Oudin.

Cette action portée par l'Association des parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anticonvulsivant (APESAC) vise à faire reconnaître la responsabilité civile du groupe pharmaceutique dans les malformations ou les retards de développement survenus chez des enfants dont les mères avaient été traitées par de l'acide valproïque en cours de grossesse. Cette démarche collective s'appuie sur quatorze cas individuels de mères traitées entre 1977 et 2015.

---

<sup>37</sup> Mathilde Régis, Le Lanceur, *Marine Martin : "En tant que citoyenne, je ne pouvais pas me taire"*, 7 mars 2016, [en ligne] disponible sur [www.l lanceur.fr](http://www.l lanceur.fr)

<sup>38</sup> Marion Paquet, France Bleu, « *Depakine-une-premiere-plainte-dans-les-pyrenees-orientales* », 23 mi 2015, [en ligne] disponible [www.francebleu.fr](http://www.francebleu.fr)

<sup>39</sup> Le Monde, MSanté, « *Depakine-l-association-de-victimes-se-constitue-partie-civile-et-porte-plainte* », 21 septembre 2016, [en ligne] disponible sur [www.lemonde.fr](http://www.lemonde.fr)

<sup>40</sup> Delphine Dechaux, Santé, « *Depakine : la vérité sur la facture du scandale sanitaire* », 19.02.2017 à 8h00, [en ligne] disponible sur [www.challenges.fr](http://www.challenges.fr)

<sup>41</sup> Le quotidien du medecin, « *Depakine-la-justice-officiellement-saisie-pour-la-premiere-action-de-groupe* », 18 mai 2017, [en ligne] disponible sur [www.lequotidiendumedecin.fr](http://www.lequotidiendumedecin.fr)

On pourra d'ores et déjà apprendre que, Sanofi a « *toujours respecté ses obligations* » d'informer sur les effets nocifs de l'antiépileptique sur le fœtus, a déclaré Olivier Brandicourt, directeur général du laboratoire pharmaceutique français.

La Dépakine et ses dérivés ont provoqué depuis 1967 des malformations congénitales graves chez 2 150 à 4 100 enfants, selon une première évaluation de l'ANSM. En prenant en compte les troubles de développement (troubles autistiques, psychomoteurs, etc...), le chiffre pourrait monter à 14 000 victimes, selon l'épidémiologiste Catherine Hill.

Cette action de groupe vient s'ajouter à l'enquête pénale de deux juges d'instruction, à des procédures civiles individuelles et aux futures demandes d'indemnisation devant l'Office national d'indemnisation à des accidents médicaux (ONIAM).

Mercredi 18 octobre 2017, l'APESAC a mené la première étape de son action de groupe au tribunal de grande instance (TGI) de Paris. Il s'agit de la première procédure de ce type menée en santé en France.

Au TGI de Paris, en octobre 2017, s'est tenue une audience intermédiaire à laquelle, l'association de défense des victimes de la Dépakine, représentée par l'avocat Me Charles Joseph-Oudin a demandé au tribunal d'ordonner la consignation par le groupe de 400 millions d'euros dans l'éventualité où il serait condamné à verser des indemnisations au terme d'un futur procès. L'APESAC réclamait aussi à Sanofi une provision de 667 350 euros pour frais de justice, et des documents qui permettraient à ses yeux de prouver que les laboratoires avaient connaissance des risques depuis plusieurs décennies.

De son côté, le laboratoire plaide l'irrecevabilité de l'action de groupe en raison de la « complexité du dossier ». Le groupe soutient avoir toujours respecté ses obligations d'information et avoir averti les autorités de santé dès le début des années 1980 sur les risques de malformations du fœtus, et dès 2003 sur les risques neurodéveloppementaux, mais sans réaction immédiate des autorités.

Une première étape était attendue le 29 novembre, date à laquelle le juge de la mise en état devait rendre une décision sur les demandes de l'APESAC.

Ce mercredi 29 novembre 2017, le juge a rejeté ces trois demandes<sup>42</sup>; le magistrat a notamment pointé des « *contestations sérieuses* » que seul un juge du fond est habilité à trancher sur « *le principe de la responsabilité* » de Sanofi et sur la recevabilité de l'action de groupe.

Une prochaine audience de procédure est prévue le 17 janvier 2018.

---

<sup>42</sup> France3regions, « *Dépakine : les victimes perdent une première manche de leur action de groupe* », 30 novembre 2017, [en ligne] disponible sur [france3-regions.francetvinfo.fr](http://france3-regions.francetvinfo.fr)

Selon les demandeurs, les médecins qui ont prescrit après 2006 pourraient être condamnés au titre de l'Article 32 du Code de Déontologie Médicale (Article R.4127-32 du code de la santé publique).

*« Dès lors qu'il a accepté de répondre à une demande, le médecin s'engage à assurer personnellement au patient des soins consciencieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science, en faisant appel, s'il y a lieu, à l'aide de tiers compétents. »*

Pour ce qui est d'avant 2006, les torts pourraient être partagés car il y avait quand même de la littérature scientifique accessible sur internet. Une littérature scientifique qui comprenait les études, menées dès les années 1970, démontrant les effets de la DEPAKINE sur le fœtus.

Dans un arrêt du 20 Novembre 2017, la Cour d'appel d'Orléans condamne le laboratoire SANOFI pour la «défectuosité de son produit»<sup>43</sup>. La cour confirme la responsabilité de SANOFI et condamne ce dernier à *« indemniser les dommages subis par une famille du fait de l'exposition in utero d'un enfant au valproate de sodium. »*<sup>44</sup>

La Cour d'appel d'Orléans a estimé que la DEPAKINE est *« un produit qui n'offre pas la sécurité nécessaire à laquelle on peut légitimement s'attendre. »*

L'affaire jugée par la cour concerne un couple, dont la femme prend de la DEPAKINE depuis l'âge de 11 ans en raison de son risque d'épilepsie.

Selon la Cour d'Appel d'Orléans, *« envisageant une grossesse, il lui a été conseillé de poursuivre ce traitement accompagné de la prise de SPECIAFOLDINE sans qu'aucune information ne lui ait été donnée par le corps médical ou le laboratoire sur le danger de la DEPAKINE, et qu'à l'issue d'une grossesse sans problème, elle a mis au monde, le 24 Novembre 2002, un enfant, Camille, présentant un syndrome malformatif général, anomalies des membres supérieurs et microphthalmie en particulier. »*

La cour précise que SANOFI *« ne peut davantage se dédouaner ... en invoquant la mise à disposition de l'information au médecin, qu'elle présente comme un vecteur essentiel de l'information ou en invoquant un défaut de diagnostic extérieur au produit imputable aux médecins en charge du contrôle échographique alors qu'il lui incombait de présenter le produit à la patiente en s'attachant à la sécurité qu'un patient, quel qu'il soit, pouvait attendre »*. Pour les magistrats, SANOFI ne peut pas non plus se retrancher derrière le fait que le laboratoire est soumis au contrôle des autorités de santé : cela ne lui permet pas de faire disparaître sa propre responsabilité.

---

<sup>43</sup> Doctrine, Cour d'appel d'Orléans, Chambre civile, 20 novembre 2017, n°16/00141, [en ligne] disponible sur [www.doctrine.fr](http://www.doctrine.fr)

<sup>44</sup> Eric Favereau, Libération, *« Dépakine : Sanofi condamné pour la première fois »*, 11 décembre 2017, [en ligne] disponible sur [www.liberation.fr](http://www.liberation.fr)

Dans son jugement, la Cour d'appel d'Orléans impose à SANOFI de fortes indemnisations, non seulement pour l'enfant victime de la DEPAKINE, mais également à ses parents et sa sœur, à hauteur de près de 3 millions d'euros. SANOFI a également été condamné à rembourser l'intégralité des frais versés par l'Assurance maladie.

Suite à ce jugement de la Cour d'appel d'Orléans, SANOFI a décidé de se pourvoir en cassation.

*Cette étude a été l'occasion de rencontre et d'échanges fructueux avec des interlocuteurs investis sur le sujet et par ailleurs, a permis de présenter un exposé, qu'il nous a semblé pertinent de réaliser sur la base d'une chronologie<sup>45</sup>, et qui s'est tenu le 12 décembre 2017, à la demande et en présence du Professeur Sophie PARICARD dans le cadre de son enseignement sur « La responsabilité du fait de l'activité médicale » et à l'ensemble des étudiants de la promotion 2017/2018 du Master 2 Droit de la santé et de la protection sociale.*

---

<sup>45</sup> Annexe 3 : chronologie affaire Dépakine

## BIBLIOGRAPHIE

### Revue de presse

- Terry Frieden, CNN Justice Producer, and Tom Watkins, *“Abbott Laboratories to pay \$1.6 billion over misbranding drug”*, updated 2229 GMT (0629 HKT) May 7, 2012, [en ligne] disponible sur <http://edition.cnn.com>
- MICHAEL S. SCHMIDT and KATIE THOMAS, New York Times, *“abbott-to-pay-1-6-billion-over-illegal-marketing”*, MAY 7, 2012, [en ligne] disponible sur [www.nytimes.com/2012/05/08/business](http://www.nytimes.com/2012/05/08/business)
- Medscape, viewarticle 551514, [en ligne] disponible sur [www.medscape.org](http://www.medscape.org)
- Meghan Quinlivan, Burgsimpson, *“jury-awards-38-million-to-girl-injured-by-abbotts-drug-depakote”*, may 2015, [en ligne] disponible sur [www.burgsimpson.com](http://www.burgsimpson.com)
- Samantha Liss, St. Louis Post-Dispatch, *“minnesota-girl-awarded-m-in-punitive-damages-in-depakote-suit”*, may 27, 2015, [en ligne] disponible sur [www.stltoday.com/business/local](http://www.stltoday.com/business/local)
- Tim Bross, Margaret Cronin Fisk and Jef Feeley, Bloomberg, *“abbvie-found-liable-over-depakote-drug-birth-defect-claim”*; June 9, 2017, [en ligne] disponible sur [www.bloomberg.com](http://www.bloomberg.com)
- ma rts, *« Première plainte suisse liée à la Depakine médicament contre l'épilepsie »*, 22 janvier 2017, [en ligne] disponible sur [www.rts.ch/info/suisse](http://www.rts.ch/info/suisse)
- Frédéric Soumois, Le soir+, *« Médicaments à risque : un logo pour protéger les femmes enceintes »*, 13 août 2016, [en ligne] disponible sur [plus.lesoir.be](http://plus.lesoir.be)
- J. LA., La Libre.be, *« Dépakine : le scandale sanitaire qu'on veut taire »*, 6 février 2017, [en ligne] disponible sur [www.lalibre.be](http://www.lalibre.be)
- République du centre, *« Lanceuse d'alerte Marine Martin »*, 2008
- Clarisse Martin, rtl, *« Depakine-ce-qu'il-faut-savoir-sur-le-scandale-de-l-antiepileptique-de-sanofi »*, 13 décembre 2016, [en ligne] sur [www.rtl.fr](http://www.rtl.fr)
- Mathilde Régis, Le lanceur, *Marine Martin : “En tant que citoyenne, je ne pouvais pas me taire”*, 7 mars 2016, [en ligne] disponible sur [www.lavanceur.fr](http://www.lavanceur.fr)
- Marion Paquet, France Bleu, *« Depakine-une-premiere-plainte-dans-les-pyrenees-orientales »*, 23 mi 2015, [en ligne] disponible [www.francebleu.fr](http://www.francebleu.fr)
- Le Monde, MSanté, *« Depakine-l-association-de-victimes-se-constitue-partie-civile-et-porte-plainte »*, 21 septembre 2016, [en ligne] disponible [www.lemonde.fr](http://www.lemonde.fr)
- Delphine Dechaux, Santé, *« Dépakine : la vérité sur la facture du scandale sanitaire »*, 19.02.2017 à 8h00, [en ligne] disponible sur [www.challenges.fr](http://www.challenges.fr)
- Le quotidien du medecin, *« Depakine-la-justice-officiellement-saisie-pour-la-premiere-action-de-groupe »*, 18 mai 2017, [en ligne] disponible sur [www.lequotidiendumedecin.fr](http://www.lequotidiendumedecin.fr)
- France3regions, *« Dépakine : les victimes perdent une première manche de leur action de groupe »*, 30 novembre 2017, [en ligne] disponible sur [france3-regions.francetvinfo.fr](http://france3-regions.francetvinfo.fr)
- Doctrine, Cour d'appel d'Orléans, Chambre civile, 20 novembre 2017, n°16/00141, [en ligne] disponible sur [www.doctrine.fr](http://www.doctrine.fr)
- Eric Favereau, Libération, *« Dépakine : Sanofi condamné pour la première fois »*, 11 décembre 2017, [en ligne] disponible sur [www.liberation.fr](http://www.liberation.fr)

## **Revue scientifique**

- The Lancet - British medical scientific journal
- American Journal of Medical Genetics
- Dev Med Child Neurol 1994; 36: 361–9
- Archives de Pédiatrie, Vol 3, Issue 9, sept 1996, page 896-899
- Epigenetics & Chromat, 1er Mai 2013, 2013-6:11

## **Code**

- Article 32 du Code de Déontologie Médicale - Article R.4127-32 du code de la santé publique

## **Jurisprudences**

- Gouvernement Fédéral des Etats-Unis
- Jury de Saint Louis, dans le Missouri (USA)
- Jury fédéral de l'Illinois, affaire Stevie GONZALEZ
- Tribunal de première instance de Genève contre le Centre hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) et le groupe Sanofi Aventis Suisse SA, domicilié à Vernier
- Parquet de Paris
- Tribunal de grande instance de Paris - action de groupe visant le laboratoire Sanofi Aventis
- Cour d'appel d'Orléans

## **Directives Européennes**

- Directive 85/374/CEE du Conseil du 25 juillet 1985 relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres en matière de responsabilité du fait des produits défectueux

## **Sites internet**

- [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr)
- [www.apesac.org](http://www.apesac.org)
- [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)
- [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- [www.ucb.com/up/ucb\\_com\\_presscenter/documents/UCB\\_Briviact\\_FDA\\_Approval\\_FR.pdf](http://www.ucb.com/up/ucb_com_presscenter/documents/UCB_Briviact_FDA_Approval_FR.pdf)
- [www.challenges.fr](http://www.challenges.fr)
- [eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT)
- [www.enfantsdepakine-suisse.ch](http://www.enfantsdepakine-suisse.ch)

## ANNEXES

- Annexe 1 : ..... Spina-bifida anomalie et dysmorphies faciales
- Annexe 2 : ..... Pictogramme apposé sur la boîte de Dépakine
- Annexe 3 : ..... Chronologie affaire Dépakine

### Légende annexe 3 :

- ❏ *E.M.A. : EUROPEAN MEDICINES AGENCY*
- ❏ *HAS met en place les PNDS (Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins) produits par les experts des Centres de référence. L'objectif d'un PNDS est d'explicitier aux professionnels concernés, la prise en charge diagnostique ... le PNDS peut servir de référence au médecin traitant dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur.*
- ❏ *FAP : Functional Psychological Analysis (Analyse Psychologique Fonctionnelle)*
- ❏ *CRAT : Centre de Recherche des Agents Tératogènes*

Annexe 1 : spina-bifida anomalie et dysmorphies faciales



Figure 1 : spina-bifida anomalie

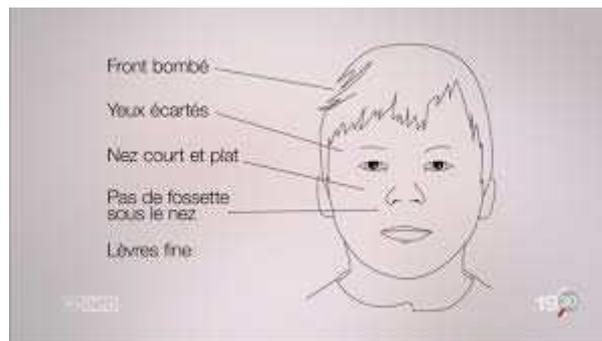


Figure 2 : dysmorphies faciales

Annexe 2 : pictogramme apposé sur la boîte de Dépakine



**VALPROATE\* + GROSSESSE = DANGER**

**Ne pas utiliser chez les filles,  
adolescentes, femmes en âge de procréer  
ou enceintes, sauf en cas d'échec des  
autres traitements**

ANNEE		EVENEMENTS
1967	START	MISE SUR LE MARCHÉ DE LA DEPAKINE® – COMMERCIALISATION PAR SANOFI
1968		
1969		
1970		
1971		
1972		
1973		
1974		
1975		
1976		
1977	----	COMMERCIALISATION SOUS LE NOM DE DEPAMIDE®
1978		
1979		
1980		<b>CARACTERE TERATOGENE DEMONTRE SUR LES ANIMAUX (risque de SPINA BIFIDA)</b>
1981		
1982		<b>CARACTERE TERATOGENE DEMONTRE SUR L'HOMME</b>
1983		
1984		<b>CONFIRMATION DU RISQUE DE SPINA BIFIDA MALFORMATIONS PHYSIQUES PARFAITEMENT DECRITES</b>
1985	----	COMMERCIALISATION SOUS LE NOM DE DEPAKOTE® <b>CONFIRMATION DU RISQUE DE SPINA BIFIDA</b>
1986		
1987	----	COMMERCIALISATION SOUS LE NOM DE DEPAKINE CHRONO® <b>CONFIRMATION DU RISQUE DE SPINA BIFIDA NOUVELLES PUBLICATIONS SUR MALFORMATIONS PHYSIQUES NOUVELLES PUBLICATIONS SUR MALFORMATIONS PHYSIQUES</b>
1988		
1989		
1990		
1991		
1992		
1993		
1994		<b>TROUBLES DU SPECTRE DE L'AUTISME DECRITS ET ANOMALIES NEUROLOGIQUES caractéristiques cliniques et neurodéveloppementales chez deux frère et sœur</b>
1995		
1996		<b>TROUBLES DU SPECTRE DE L'AUTISME CONFIRMES</b>
1997		
1998		
1999		
2000		<b>TROUBLES DU SPECTRE DE L'AUTISME CONFIRMES</b>
2001		<b>TROUBLES DU SPECTRE DE L'AUTISME CONFIRMES</b> ABBOTT COMMERCIALISE LE DEPAKOTE EN ASSOCIATION POUR TRAITER SCHIZOPHRENIE SANS QUE RESULTATS ETUDES CLINIQUES PROUVENT EFFICACITE
2002		
2003	----	SANOFI DEMANDE UN MODIFICATION DE LA NOTICE SANS L'ARGUMENTER
2004		
2005		
2006	----	VIDAL MENTIONNE DANGER POUR FEMME ENCEINTE ----
		ANSM MENTIONNE POUR LA 1 <sup>ère</sup> FOIS DES RETARDS DE LANGAGE SANS FAIRE LA MOINDRE COMMUNICATION
		ORGANISMES DE REGLEMENTATIONS FEDERALES DES USA EXIGENT A ABBOTT D'AVERTIR DANGER POUR GROSSESSE SUR NOTICE
2007		
2008	----	INTERVENTION DE LA PRESSE (République du Centre) ----
		LANCEUR D'ALERTE Marine MARTIN
2009	----	M. MARTIN DECOUVRE QUE LA DANGEROUSITE DE LA DEPAKINE PENDANT LA GROSSESSE ETAIT REFERENCEE SUR LE SITE DU CRAT
2010	----	DANGER INTRODUIT DANS NOTICE (risques malformation, autisme et troubles du dvt)
2011	----	CREATION DE L'APESAC (association des parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anti-convulsivant) ----
		APESAC PREND CONTACT AVEC ME Charles JOSEPH-LOUDIN (affaire Médiator)
2012	----	ACTION EN JUSTICE AU CIVIL DE LA FAMILLE MARTIN
2013	----	DEBUT CAMPAGNE D'INFORMATION PAR L'APESAC ----
		APESAC ENTRE EN CONTACT AVEC ANSM
2014	----	APESAC REUNIT 250 DOSSIERS DE PLAINTES ----
		ANSM : réévaluation du bénéfice risque du médicament au niveau Européen
		APESAC REJOINT E.M.A. POUR PROPOSER NOUVELLE NOTICE sur modèle du ROACCUTANE®
2015	MAI	ACTION EN JUSTICE AU PÉNAL DE LA FAMILLE MARTIN (rejetée pour défaut d'information)
	MAI	MEDIATISATION NATIONALE (articles de presse)
	----	INTERVENTION DE L'ANSM
	01.07	INTERVENTION DE L'IGAS
2016	----	APESAC PORTE PLAINTES AU PENAL ET DEMANDE ENQUÊTE DU PARQUET DE PARIS
	JANV.	COMMISSION EUROPEENNE APPROUVE MISE/MARCHE NOUVELLE ENTITE MOLECULAIRE
	FEV.	IGAS REND SON RAPPORT SUR L'ENQUÊTE
	----	TENTATIVE AUPRES DE LA HAS POUR PRODUIRE UNE PNDS
	AOÛT	LE CANARD ENCHAINE ALLUME LA MECHE
	----	FONDS D'INDEMNISATION MIS EN PLACE PAR LE GOUVERNEMENT
	21/09	ACTION DE GROUPE : PLAINTES AU PENAL DE L'APESAC CONTRE SANOFI AVEC CONSTITUTION DE PARTIE CIVILE
	15.11	INDEMNISATION DES VICTIMES ENTERINEE PAR L'ASSEMBLEE NATIONALE
	13.12	L'APESAC ANNONCE ACTION DE GROUPE
2017	MARS	HAS VALIDE UN PNDS Embryo-Foetopathie au valproate+argumentaire+synthèse aux Méd. Trait.
	01.03	PICTOGRAMME INTERDIT A FEMME ENCEINTE APOSE SUR LA BOÎTE DU MEDICAMENT
	24.04	MISE A JOUR DE LA NOTICE DEPAKINE (valproate et grossesse : risque de malformation)
	07.05	DECRET D'INDEMNISATION DES VICTIMES DE LA DEPAKINE PARAÎT
	07.05	LES VICTIMES DEMANDENT UN ALIGNEMENT EUROPEEN SUR LES DISPOSITIONS FRANCAISES
	12.05	ACTION DE GROUPE : SAISINE DU TGI DE PARIS PAR L'APESAC
	09.06	JURY FEDERAL ILLINOIS (USA) SE PRONONCE EN FAVEUR DE STEVIE GONZALES
	JUIL.	REDACTION NOTE SUR PRODUIT DEFECTUEUX AFIN D'EXCLURE L'ANTIPILEPTIQUE DE LA DIRECTIVE DE 1985
	29.11	LE JUGE DE LA MISE EN L'ETAT REJETTE LA PROVISION FINANCIERE ET RENVOI A UNE PROCHAINE AUDIENCE PREVUE LE 17 JANVIER 2018