

## Les petits-enfants Dépakine: une nouvelle génération de victimes du médicament?

PAR ROZENN LE SAINT  
ARTICLE PUBLIÉ LE MARDI 23 AVRIL 2019

Près de 100 petits-enfants de femmes qui ont pris de la Dépakine pendant leur grossesse présentent de graves malformations ou troubles neuro-développementaux, selon les informations recueillies par Mediapart. L'association de victimes Apesac demande en vain au ministère une étude sur les potentiels effets transgénérationnels du médicament.

Après les enfants Dépakine, les petits-enfants ? Peuvent-ils hériter des soucis de santé provoqués par ce médicament prescrit aux personnes épileptiques ou bipolaires ? L'association d'aide aux parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anticonvulsivant (**Apesac**) a fait le compte, pour la première fois. Les chiffres, inédits, sont inquiétants : elle a recensé 99 enfants de filles et fils Dépakine potentielles nouvelles victimes du médicament.

La gélule à base d'acide valproïque a déjà provoqué **jusqu'à 30 400 troubles neuro-développementaux** et **jusqu'à 4 100 malformations** à toute une génération de bambins, de 1967 à 2016, selon l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM).

Et ce, non pas parce qu'ils en ont pris eux-mêmes, mais parce qu'ils ont été contaminés par cet anticonvulsivant, alors qu'ils étaient dans le ventre de leur mère, sous traitement. Alors, à présent, une nouvelle vague d'inquiétude déferle sur ces victimes.

Car les bébés exposés depuis la commercialisation de la Dépakine en France, il y a 52 ans, sont devenus grands et parfois parents à leur tour. Or, parmi leur progéniture, beaucoup souffrent des mêmes complications. La Dépakine, fabriquée par le

laboratoire Sanofi, frappe-t-elle aussi leurs propres enfants, qui n'y ont pourtant absolument jamais été directement exposés ?



L'Apesac a mené l'enquête, avec les moyens du bord : sur 187 petits-enfants de femmes sous cet anti-épileptique pendant leur grossesse, plus de la moitié ont de sérieux soucis de santé caractéristiques des dégâts collatéraux de la Dépakine : des troubles neuro-développementaux pour 30 %, des malformations pour 9 % et les deux pour 14 %.

Malformations urogénitales, rénales, des mains, des pieds, cardiaques, du crâne, dysmorphies faciales, troubles du comportement, des interactions sociales, de l'attention, de l'apprentissage, autistiques, visuels, auditifs, psychomoteurs ou du langage... Les symptômes découverts sont les mêmes pour les deux degrés de filiation.

Qu'est-ce qui pourrait expliquer cette hérédité ? L'intoxication à l'acide valproïque serait-elle si ancrée qu'elle provoquerait des ravages de génération en génération ? Jusqu'à quelle branche de l'arbre généalogique ce fardeau pèserait-il ?

Marine Martin



Marine Martin, présidente de l'Apesac. © RLS

a besoin de réponses. Alors depuis novembre 2017, la lanceuse d'alerte interpelle régulièrement le ministère de la santé pour qu'il commande une étude épidémiologique qui pourrait confirmer ou infirmer cet éventuel lien de cause à effet.

Elle met à disposition la masse de données de l'Apesac consciencieusement répertoriées dans des tableaux Excel, avec la longue liste des soucis détectés, famille par famille. Sans succès. Interrogé à ce sujet par Mediapart, le ministère de la santé ne nous a pas non plus apporté de réponse.

Comment interprète-t-elle ce silence ? *« En plus de ce que coûterait l'étude, cela impliquerait ensuite d'indemniser des familles supplémentaires, notamment pour le préjudice d'anxiété, avance Marine Martin. Certes, beaucoup d'enfants Dépakine ne seront sûrement pas parents puisqu'ils sont si affectés qu'ils n'arrivent même pas à se faire à manger... Mais d'autres, comme ma fille de 19 ans, se demandent s'ils pourront avoir des bébés en bonne santé. »*

Sandrine Bercillon, 34 ans, a été exposée *in utero*, contrairement à ses quatre marmots. Pourtant, ils ont tous été diagnostiqués hyperactifs. *« On croit que mes enfants sont des jumeaux, ils ont tous la même tête, exactement la même que la mienne »*, rapporte-t-elle. Ils pourraient bien être touchés par la même dysmorphie caractéristique des enfants Dépakine.

*« Les mêmes Dépakine sont des clones, de génération en génération, ils sont tous pareils, c'est effrayant. Ce médicament leur a volé le visage »*, constate la présidente de l'Apesac.

Sandrine Bercillon et ses petits ont aussi de graves problèmes de vue. L'un souffre d'incontinence fécale, l'autre d'une malformation des mains, l'autre encore a une scoliose, comme sa mère. *« Cela m'empêche de porter des charges lourdes, témoigne la jeune femme. Je pourrais être opérée, mais j'aurais une chance sur deux de finir ma vie en fauteuil roulant. »* « Si vous saviez comme je m'en veux », l'interrompt Martine, sa mère, venue lui rendre visite dans le centre.

Depuis que Sandrine Bercillon a entendu parler des bébés Dépakine, en 2015, elle a rassemblé les dossiers médicaux dans un gros carton, pour appuyer sa demande d'indemnisation auprès de l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (Oniam), comme 457 autres victimes... Aucune n'a encore été indemnisée !

Pourtant, les effets de l'acide valproïque pendant la gestation ne sont plus à prouver. Les autorités sanitaires françaises sont formelles : ces enfants exposés ont quatre à cinq fois plus de risques que les autres de développer des troubles mentaux et du comportement. Même si le lien entre le médicament et la deuxième génération, lui, reste à établir.

### Un précédent transgénérationnel avec le Distilbène

Virginie Escloupier, qui vit en Charente-Maritime, cherche aussi des réponses. Sa mère a pris de la Dépakine pendant ses deux grossesses, en 1984 et

1988, sans connaître les dangers pour les bébés : Sanofi n'a mentionné les risques dans la notice du médicament qu'en 2010.



Virginie Escloupier entourée de sa famille. © RLS

Les médecins, pourtant, savaient visiblement. Quand sa sœur est née avec une malformation rénale, le dossier de la maternité mentionnait entre parenthèses « mère sous Dépakine ». Elle a dû se faire ôter un rein. Quant à Virginie, elle doit se faire opérer des genoux du fait de ses malformations.

Ce n'est qu'en 2016, quand éclate le scandale de la Dépakine, que les deux sœurs font le rapprochement. « On sentait qu'il y avait une cause commune entre nos différents soucis de santé. On avait supposé qu'ils pouvaient être liés à Tchernobyl. » Depuis, un généticien a prouvé que les sœurs sont bien atteintes de complications dues à l'acide valproïque.

DEMANDE D'EXAMEN RADIOLOGIQUE			
AU SERVICE DE : MATHIEU N. T...		CHAMBRE N° : 172	
AB : 1268745	H :	MATERIEL : 2 2 1 1 1 1	
C.H.G. ESCLOUPIER	DATE : 27/07/16	C. H. G. ESCLOUPIER	
ST-JEAN D'ANGELY	HEURE : 15h	C. H. G. ESCLOUPIER	
SEXE : F	DATE NAISSANCE : 12/01/58	C. H. G. ESCLOUPIER	
EXAMEN DEMANDÉ : - Ecographie intra crânienne		DIAGNOSTIC CLINIQUE : - Malformation kystique du sein gauche - Anomalie ostéoprotéoglycane postérieure - Anomalie ostéoprotéoglycane postérieure - Anomalie ostéoprotéoglycane postérieure - Anomalie ostéoprotéoglycane postérieure	
DATE DE LA DEMANDE : 27 Janvier 16	HEURE DE RENDEZ-VOUS : 15h00	RADIOLISÉ : 25 01 16	

Le dossier médical de Laura Escloupier.

Quand Virginie Escloupier appelle Laurence Blanchard, vice-présidente de l'Apesac, elle ne comprend pas pourquoi on lui pose des questions sur ses enfants : elle n'a jamais pris de Dépakine.

Et pourtant, sa fille, 10 ans aujourd'hui, a bien des problèmes d'agitation, d'apprentissage, des troubles visuels, les pieds creux. Cette déformation d'origine neurologique lui rend la marche douloureuse : seuls ses orteils et ses talons touchent le sol.

Son fils est né il y a six ans et demi avec les petits doigts recroquevillés et deux étranges trous superposés dans le dos, au-dessus de l'anus. « Les médecins nous ont dit que c'était l'emplacement de l'ancienne queue de singe », répète, incrédule, la trentenaire. La fille de Laurence Blanchard a les mêmes...

Virginie Escloupier pousse les examens qui révèlent une malformation de l'urètre. L'enfant subit sept opérations en neuf mois, pendant lesquels il doit supporter une sonde dans le pénis.

L'anomalie de la colonne vertébrale de son garçon a un nom : le spina bifida. « C'est une des malformations caractéristiques observées chez les bébés exposés in utero à la Dépakine, avec un risque estimé à 1 % chez ces enfants, contre 0,5 à 1 pour 1 000 dans la population générale. Elle peut être détectée avant la naissance et conduire à une interruption médicale de grossesse », explique Audrey Putoux, praticienne hospitalière du service de génétique et du centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs des Hospices civils de Lyon.

« Parmi nos patients exposés in utero à l'acide valproïque, certains se demandent s'il y a des risques pour leurs enfants. C'est une question légitime mais nous ne pouvons pas leur répondre, car il n'y a pas encore d'étude réalisée chez l'homme permettant d'estimer ce risque », rapporte l'experte.

Audrey Putoux espère justement combler ce vide scientifique. Elle a répondu à un appel à projets de recherche. L'idée est de comparer le nombre de malformations et de problèmes neurologiques chez la descendance des enfants Dépakine par rapport à la population générale (1). Et ainsi de déterminer s'il y a un effet transgénérationnel.

Il y a un précédent. Le Distilbène et ses génériques, prescrits en France de 1950 à 1970 à près de 200 000 femmes enceintes pour éviter les fausses couches, ont causé à leurs enfants des problèmes d'infertilité, des cancers génitaux, du sein, des anomalies génitales... Mais aussi, à leurs petits-enfants, qui risquent des obstructions de l'œsophage et des malformations du sexe masculin.

Cela a été une première, en 2014, quand la contamination sur plusieurs générations a été prouvée par les recherches épidémiologiques financées par l'ANSM et menées par Michel Tournaire, membre du conseil scientifique du **réseau DES France**. « *Les victimes de l'acide valproïque nécessitent une étude similaire* », appuie-t-il.

Comment expliquer ce lourd héritage ? Par l'épigénétique. Car une exposition à des médicaments peut entraîner des modifications épigénétiques, c'est-à-dire de l'expression des gènes, ce qui induit des changements héréditaires et donc transmissibles de génération en génération.

De récents travaux internationaux (2) montrent déjà que l'acide valproïque provoque des effets nocifs sur plusieurs générations de souris. *Quid* des hommes et des femmes ? Mediapart a interrogé Sanofi, qui répond avoir soumis un programme de recherche à l'European Medicines Agency en novembre 2018, mais sur les rongeurs uniquement.

L'industriel explique qu'une première étape d'études pré-cliniques sera initiée « *dans les prochains mois* » ; les résultats devraient être disponibles courant 2020. Les tests s'inscriront « *dans la durée* » et comportent « *plusieurs étapes* », nous indique sans davantage de précision le laboratoire, qui refuse toujours de contribuer au dispositif d'indemnisation des victimes de la Dépakine, première génération.

-----

(1) L'étude envisagée par la généticienne lyonnaise consisterait à faire suivre environ 200 patients sur 18 mois, par trois médecins rennais et trois lyonnais. Entre les frais de remboursement des trajets des patients, des examens à passer comme les échographies, les radios, les évaluations neurologiques et statistiques, la maîtresse de conférences estime avoir besoin d'un budget de 600 000 à 700 000 euros.

(2) **The transgenerational inheritance of autism-like phenotypes in mice exposed to valproic acid during pregnancy**, 2016.

**Prenatal exposure to sodium valproate alters androgen receptor expression in the developing cerebellum in a region and age specific manner in male and female rats**, 2016.

**Epigenetic toxicity of environmental chemicals upon exposure during development - Bisphenol A and valproic acid may have epigenetic effects**, 2017.

**The valproic acid-induced rodent model of autism**, 2018.

**DNA methylation regulates CHRNA7 transcription and can be modulated by valproate**, 2019.

**Directeur de la publication** : Edwy Plenel

**Directeur éditorial** : François Bonnet

**Le journal MEDIAPART est édité par la Société Editrice de Mediapart (SAS).**

Durée de la société : quatre-vingt-dix-neuf ans à compter du 24 octobre 2007.

Capital social : 24 864,88€.

Immatriculée sous le numéro 500 631 932 RCS PARIS. Numéro de Commission paritaire des publications et agences de presse : 1214Y90071 et 1219Y90071.

Conseil d'administration : François Bonnet, Michel Broué, Laurent Mauduit, Edwy Plenel (Président), Sébastien Sassolas, Marie-Hélène Smiéjan, Thierry Wilhelm. Actionnaires directs et indirects : Godefroy Beauvallet, François Bonnet, Laurent Mauduit, Edwy Plenel, Marie-Hélène Smiéjan ; Laurent Chemla, F. Vitrani ; Société Ecofinance, Société Doxa, Société des Amis de Mediapart.

Rédaction et administration : 8 passage Brulon 75012 Paris

**Courriel** : contact@mediapart.fr

**Téléphone** : + 33 (0) 1 44 68 99 08

**Télécopie** : + 33 (0) 1 44 68 01 90

**Propriétaire, éditeur, imprimeur** : la Société Editrice de Mediapart, Société par actions simplifiée au capital de 24 864,88€, immatriculée sous le numéro 500 631 932 RCS PARIS, dont le siège social est situé au 8 passage Brulon, 75012 Paris.

Abonnement : pour toute information, question ou conseil, le service abonné de Mediapart peut être contacté par courriel à l'adresse : serviceabonnement@mediapart.fr. ou par courrier à l'adresse : Service abonnés Mediapart, 4, rue Saint Hilaire 86000 Poitiers. Vous pouvez également adresser vos courriers à Société Editrice de Mediapart, 8 passage Brulon, 75012 Paris.