



**Bordeaux, 10 mars 2018**

**Michel Villaz**

**[michel.villaz@orange.fr](mailto:michel.villaz@orange.fr)**

# **Des anticonvulsivants à l'origine de troubles neuro-développementaux**

## mon propos...

### un témoignage de neurobiologiste

ayant travaillé sur les canaux ioniques et sur la biologie du développement, puis conférencier (neurosciences)

### le choc d'une lecture

août 2016 : rapport de l'ANSM en France (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)

Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 :  
une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM

<http://social-sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/rapport-d-etude-exposition-a-l-acide-valproique-et-ses-derives-au-cours-de-la>

une révélation, des silences coupables,

le trouble de ne pas pouvoir facilement expliquer une hécatombe

avec ce qui était connu depuis longtemps, par moi, par beaucoup

ma rencontre avec l'APESAC

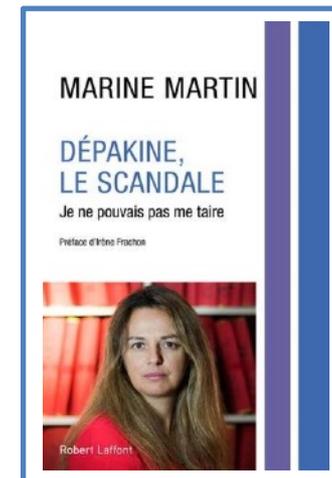
---

de nombreuses sources d'information

F2 'Envoyé spécial' 16 mars 2017

Dépakine : un silence coupable

<https://www.youtube.com/watch?v=ea4oSRrcf0A>



# le rapport ANSM en France

en France seulement

- 14 322 femmes enceintes ont été "exposées" au valproate de sodium, la substance active de l'antiépileptique Dépakine, entre 2007 et 2014, soit environ 2 grossesses pour 1 000.
- 2 426 enfants victimes
- 401 morts
- 10% de risques de malformation congénitales
- 40% de risques d'autisme ou de retard intellectuel



# valproate / dépakine, une étude accablante

en France seulement

2007-2014

## Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque - Total

- ◆ Au total: **14 322 grossesses** exposées à l'acide valproïque entre 2007 et 2014
  - soit 1,9 grossesse exposée pour 1000 grossesses en France
- ◆ **Diminution de 42,4%** du nombre annuel de grossesses exposées entre 2007 et 2014
  - de 2 316 en 2007 à 1 333 en 2014

## Issues des grossesses de femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse (1)

	Total 2007-2014
Accouchements	8 816
Naissances vivantes	8 701
Mort-nés	115
Interruptions de grossesse (IVG/IMG)	4 300
Autres (GEU, FCS...)	1 206
<b>Total</b>	<b>14 322</b>

- ◆ Au total, 8 701 naissances d'enfants exposés à l'acide valproïque in utero

## Caractéristiques des femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse

	Epilepsie (n=8 204)	Troubles bipolaires (n=6 149)
Age moyen (std)	30,2 (6,3)	32,4 (6,3)

## Caractéristiques des prescripteurs d'acide valproïque pendant la grossesse

Spécialité du prescripteur*	Epilepsie (n=8 204)	Troubles bipolaires (n=6 149)
Médecin hospitalier	1 595 (19,4%)	2 011 (32,7%)
Généraliste libéral	5 496 (67,0%)	2 342 (38,1%)
Psychiatre libéral	128 (1,6%)	1 701 (27,7%)
Neuropsychiatre libéral	29 (0,4%)	40 (0,7%)
Neurologue libéral	755 (9,2%)	11 (0,2%)
Autre spé. libérale	201 (2,5%)	44 (0,7%)

## Exposition à l'acide valproïque selon le trimestre de grossesse (8701 naissances vivantes)

- ◆ 88% des naissances ont été exposées au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse
  - 85% au cours des 2 premiers mois

la période la plus à risque tératogène de l'exposition

**le choc d'une révélation, d'un silence coupable,  
le trouble de ne pas pouvoir facilement expliquer un scandale**

**avec ce qui était connu depuis le début des années 80, par moi, par beaucoup**

exemple : ce qui est connu depuis 20 ans :

**le rat sous valproate comme modèle de l'autisme**



PII S0890-6238(96)00156-6

Reproductive Toxicology, Vol. 11, Nos. 2/3, pp. 417-422, 1997  
Copyright © 1997 Elsevier Science Inc.  
Printed in the USA. All rights reserved  
0890-6238/97 \$17.00 + .00

**LINKING ETIOLOGIES IN HUMANS AND ANIMAL MODELS: STUDIES  
OF AUTISM**

PATRICIA M. RODIER, JENNIFER L. INGRAM, BARBARA TISDALE, and VICTORIA J. CROG  
Department of Obstetrics and Gynecology, University of Rochester, Rochester, New York

**1997**



ELSEVIER

Experimental Neurology xxx (2017) xxx-xxxx

Contents lists available at ScienceDirect

Experimental Neurology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/yexnr](http://www.elsevier.com/locate/yexnr)

Review Article

The valproic acid-induced rodent model of autism

Chiara Nicolini, Margaret Fahnestock \*

Department of Psychiatry and Behavioral Neurosciences, McMaster University, Hamilton, ON L8S 4K1, Canada

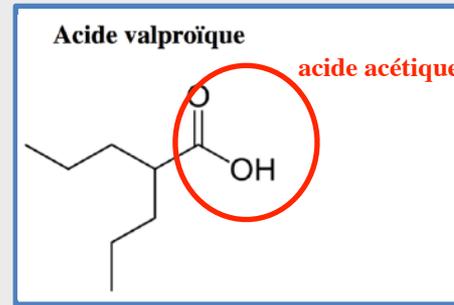
**2017**

**une centaine d'articles parus de 1997 à 2017**

# acide valproïque ou valproate



une découverte fortuite...



synthèse en 1882 par Burton (chimiste américain)

## Acide valproïque ou valproate de sodium

Noms commerciaux	
Convulex (Belgique, Suisse)	
Depakene (Canada, États-Unis)	
Depakine (Belgique, France, Suisse)	
Dépakine (France)	
Dépakote (France)	
Epival (Canada, États-Unis)	
Merck-valproate (Belgique)	
Micropakine L.P. (France)	
Orfiril (Suisse)	

<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/serendipite.php>

L'acide valproïque, est initialement appelé acide n-dipropylacétique.

Sa découverte comme médicament résulte d'un hasard et de la sagacité de ses découvreurs à Grenoble: c'était le solvant dans lequel ils solubilisait certaines molécules (peu solubles dans l'eau) supposées actives contre la tremblante du mouton !

Therapie. 1963 Mar-Apr;18:435-8.

1963

**[Pharmacodynamic properties of N-dipropylacetic acid].**

[Article in French]

MEUNIER H, CARRAZ G, NEUNIER Y, EYMARD P, AIMARD M.

le premier des 17.862 articles publiés sur le valproate (au 4 mars 2018) !

Therapie. 1964 Mar-Apr;19:451-6.

1964

**[PHARMACODYNAMIC PROPERTIES OF 2,2-DIPROPYLACETIC ACID. 2D REPORT ON ITS ANTI-EPILEPTIC PROPERTIES].**

[Article in French]

LEBRETON S, CARRAZ G, MEUNIER H, BERIEL H.

Ann Med Psychol (Paris). 1964 Nov;122:577-85.

1964

**[COMMUNICATION CONCERNING 1ST CLINICAL TESTS OF THE ANTICONVULSIVE ACTIVITY OF N-DIPROPYLACETIC ACID (SODIUM SALT)].**

[Article in French]

CARRAZ G, FAU R, CHATEAU R, BONNIN J.



1967 : mise sur le marché en France (laboratoires Labaz - rachetés par Sanofi, une création de Elf)

1973 : mise sur le marché en Grande-Bretagne

1978 : mise sur le marché aux Etats-Unis

un anticonvulsivant d'abord prescrit dans le traitement de l'épilepsie, puis dans d'autres indications

# valproate, des risques neurologiques identifiés depuis 1982

<http://www.apesac.org>

Association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant  
du Syndrome de l'Anti-Convulsivant

**embryofœtopathies**  
OU  
**embryopathies**

<http://www.orpha.net>

ORPHA1906 Embryofœtopathie au valproate

Synonyme(s) : Embryopathie au valproate ; Exposition anténatale au valproate

Dernière mise à jour : Novembre 2015

## des atteintes neurologiques et malformatives

- dysmorphies faciales
- craniosynostose
- malformation des membres, atteinte des extrémités
- cardiopathies
- malformations rénales, urogénitales (hypospadié, cryptorchidie)
- anomalies du tube neural : spina bifida ou anencéphalie
- troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité
- atteintes cognitives, troubles comportementaux de type autistique
- retard de développement (langage, communication, ..)

**MATERNAL VALPROIC ACID AND  
CONGENITAL NEURAL TUBE DEFECTS**  
**Elisabeth Robert et P. Guibaud**  
**The Lancet 1982**

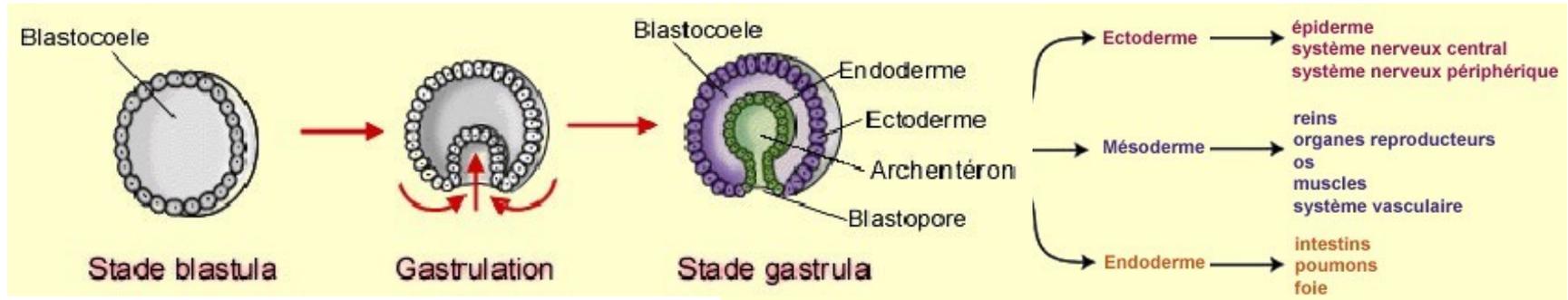
**IN UTERO EXPOSURE TO VALPROATE AND NEURAL TUBE DEFECTS**  
**Lindhout D & Smith D**  
**The Lancet, 1986**



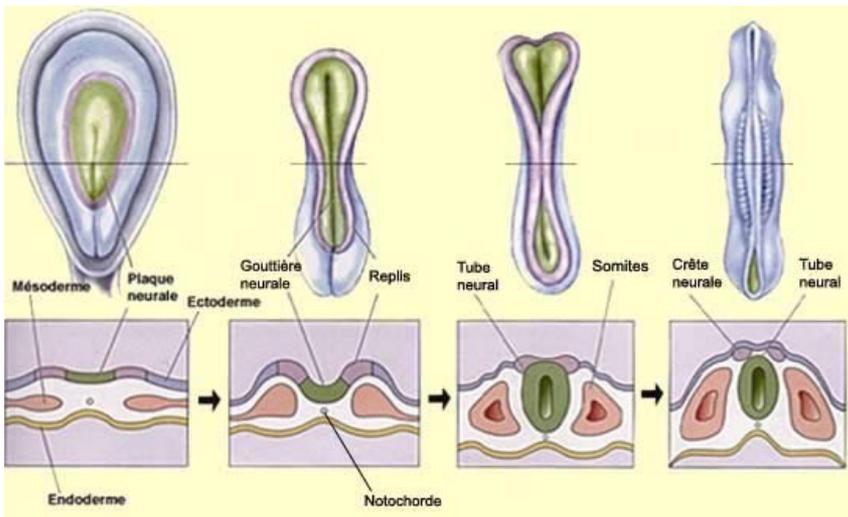
**certes le spina bifida se manifeste par une malformation  
mais c'est d'abord une atteinte neurologique**

# développement embryonnaire du cerveau à partir de l'ectoderme

## les 3 feuilletts embryonnaires fondamentaux



## de la plaque neurale au tube neural



## une étape importante : la fermeture du tube neural

vers le 28ème jour embryonnaire

tube neural mal fermé

antérieur : anencéphalie

postérieur : spina bifida

**mouvements morphogénétiques sous la dépendance de nombreux facteurs moléculaires, facteurs de transcription, gènes homéotiques, hormones thyroïdiennes, neurotransmetteurs (y compris GABA, avant même la formation des synapses)**

des tempos imposés par l'horloge biochimique des cycles cellulaires

chaque étape se réalisant par la combinaison d'expression de gènes et d'activité spontanée

des fenêtres de temps pour chaque étape

une étape mal franchie a des conséquences sur la suite du programme

# quelques notes utiles à la compréhension des effets des anti-convulsivants

**le placenta, un tissu partagé**

**le cerveau et ses neurotransmetteurs, un équilibre entre excitateurs et inhibiteurs**

**les mécanismes d'action des anti-convulsivants**

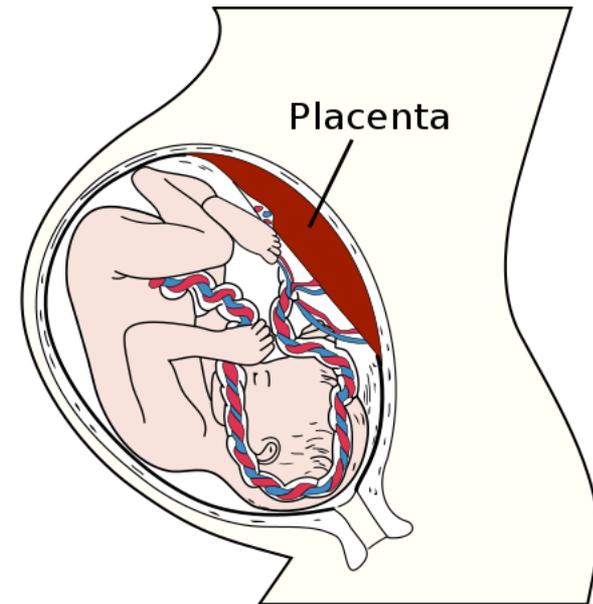
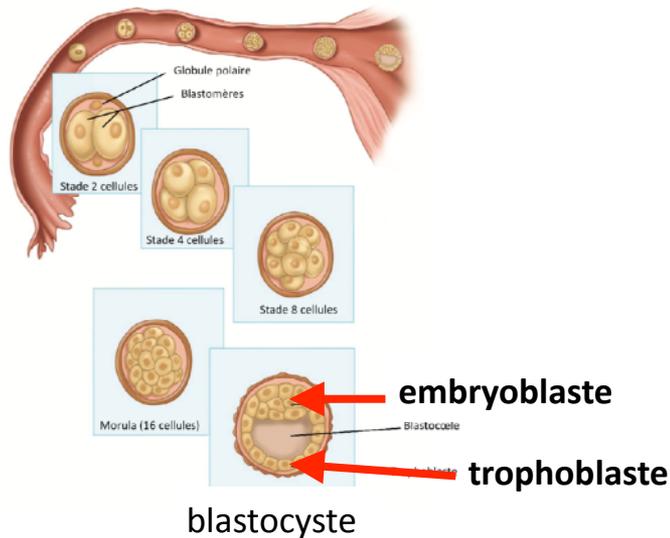
**des effets épigénétiques**

# le placenta, un tissu partagé, en évolution constante

en partie foetal (à partir du trophoblaste), en partie maternel (à partir de la muqueuse utérine)

en évolution constante dès les premiers jours de vie embryonnaire, jusqu'au 5ème mois

mise en place progressive d'une circulation sanguine dans le placenta en quelques semaines



**un lieu d'échange** nutritif, respiratoire, excrétoire, endocrinien, **pas une barrière**

L'embryofetopathie au valproate est causée par l'utilisation de l'acide valproïque (ou valproate), un thymorégulateur et un agent antiépileptique à large spectre. Métabolisé initialement dans le foie, celui-ci atteint facilement le placenta où les concentrations sont plus élevées que chez la mère.

Asher Ornoy, Professor of Anatomy, Embryology and Teratology, Medical Neurobiology, IMRIC (Institute for Medical Research Israel-Canada) - nov. 2015

**des recherches à poursuivre**

# quelques notes utiles à la compréhension des effets des anti-convulsivants

le placenta, un tissu partagé

le cerveau et ses neurotransmetteurs, un équilibre entre excitateurs et inhibiteurs

les mécanismes d'action des anti-convulsivants

des effets épigénétiques

# le cerveau et ses neurotransmetteurs, un équilibre entre excitateurs et inhibiteurs

un cerveau neuronal (neurones et cellules gliales) - un cerveau hormonal

la transmission synaptique

de la chimie et de l'électricité

les principaux neurotransmetteurs

glutamate (principal **excitateur**), GABA (principal **inhibiteur**), glycine, dopamine, sérotonine, acétylcholine, ...

des excitations et inhibitions dans des réseaux en boucles

**des assemblées de neurones parfois hyperexcitables et synchrones (crise épileptique)**

le bon signal au bon moment au bon endroit

un équilibre délicat, une homéostasie évolutive

dans des architectures labiles en recyclage permanent

# quelques notes utiles à la compréhension des effets des anti-convulsivants

le placenta, un tissu partagé

le cerveau et ses neurotransmetteurs, un équilibre entre excitateurs et inhibiteurs

**les mécanismes d'action des anti-convulsivants**

des effets épigénétiques

# les mécanismes d'action des anti-convulsivants

(sans oublier les différentes formes d'épilepsies ou de troubles de l'humeur  
ex: un médicament efficace sur certaines épilepsies peut au contraire en aggraver d'autres)

**note : un écart entre la connaissance des mécanismes d'action  
et l'impact de ces connaissances sur les prescriptions**

**un anti-convulsivant agit au niveau du neurone  
pour diminuer l'excitabilité et la capacité à se synchroniser**

**de nombreuses cibles moléculaires possibles au niveau du neurone et de ses synapses**

cf planche suivante

blocage du canal sodique voltage-dépendant

potentialisation de l'action inhibitrice du GABA synaptique

blocage des canaux calciques voltage-dépendants (minimisant la libération de neurotransmetteurs)

ouverture du canal potassique

gêner la fusion des vésicules présynaptiques libérant le glutamate

**à modes d'action différents, effets secondaires différents**

**note sur la mise au point d'un médicament : une seule cible testée à chaque essai, pour une seule indication potentielle identifiée - puis après AMM pour cette indication, le recul de l'expérience + la variabilité individuelle font la suite...**

tableau 1 : nom des antiépileptiques

DCI	Commercial
BRIVARACETAM	BRIVIACT
CARBAMAZEPINE	TEGRETOL
ESCIL-CBZ	ZEBINIX
ETHOSUXIMIDE	ZARONTIN
FELBAMATE	TALOXIA
FOSPHENEYTOIN	PRODILANTIN
GABAPENTINE	NEURONTIN
LACOSAMIDE	VIMPAT
LAMOTRIGINE	LAMICTAL
LEVETIRACETAM	KEPPRA
OXCARBAZEPINE	TRILEPTAL
PERAMPANEL	FYCOMPA
PHENORBITAL	GARDENAL
PHENYTOINE	DILANTIN
PREGABALINE	LYRICA
PRIMIDONE	MYSOLINE
RUFINAMIDE	INOVELON
STIRIPENTOL	DIACOMIT
SULTHIAME	OSPOLOT
TIAGABINE	GABITRIL
TOPIRAMATE	EPITOMAX
AC VALPROIQUE	DEPAKINE
VIGABATRIN	SABRIL
ZONISAMIDE	ZONEGRAN

## Les principaux mécanismes d'action des antiépileptiques

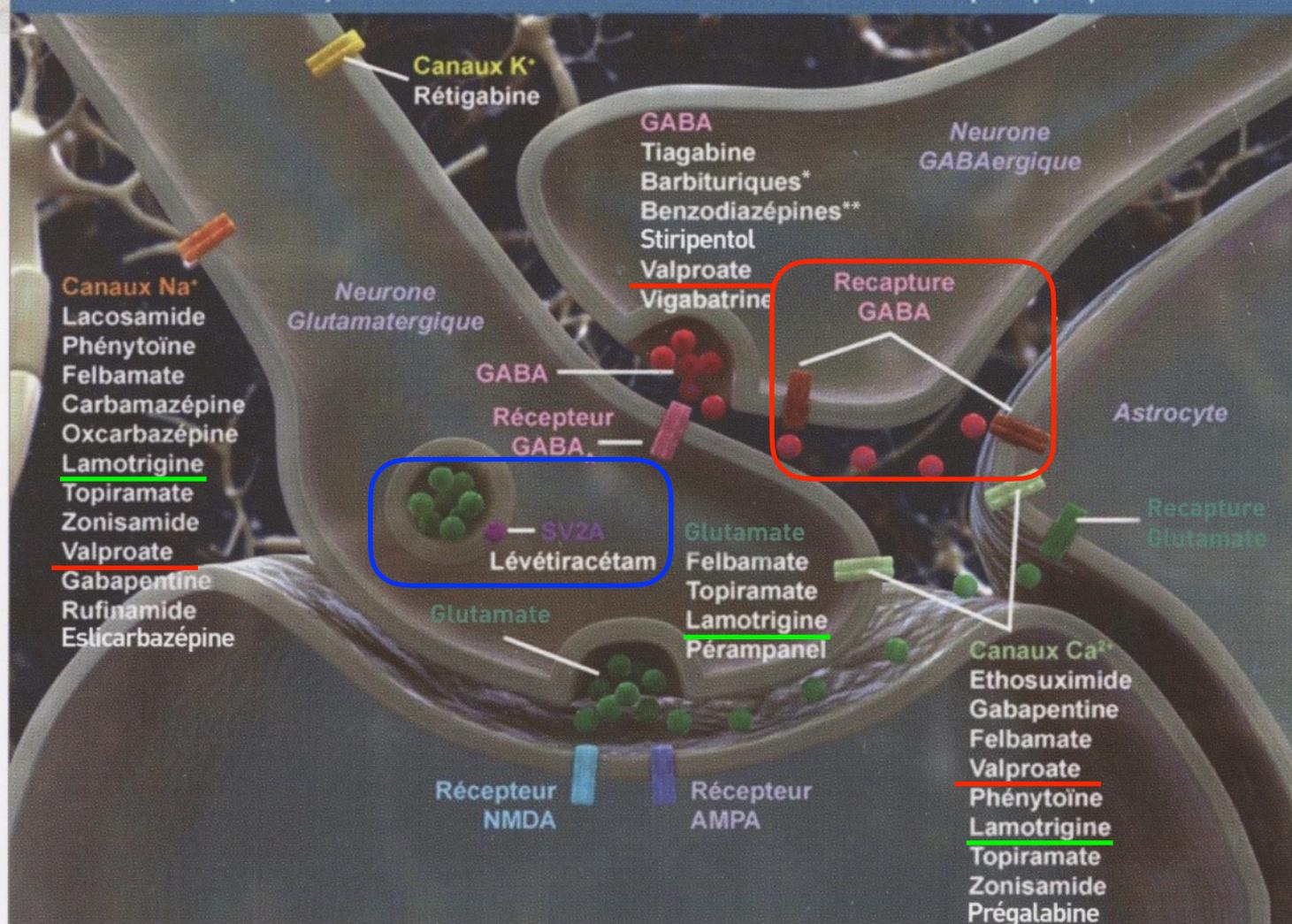


Figure 4 Les principaux mécanismes d'action des antiépileptiques. En l'état actuel des connaissances certains mécanismes d'action restent hypothétiques (schéma réalisé par GSK à partir des données de la référence 13).

\* Barbituriques ayant une AMM dans le traitement de l'épilepsie phénobarbital, primidone.

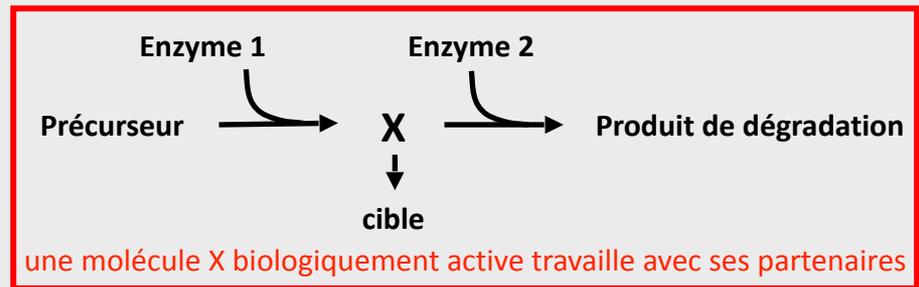
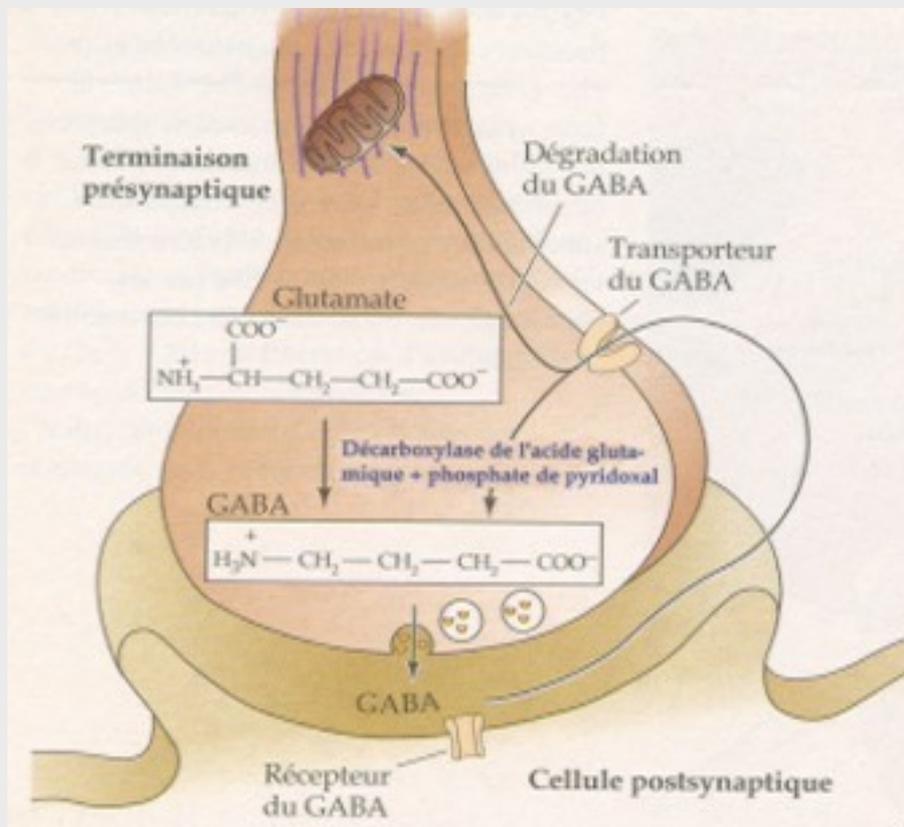
\*\* Benzodiazépines ayant une AMM dans le traitement de l'épilepsie clonazépan, clobazam, diazépan, midazolam.

# les modes d'action du valproate et son pouvoir tératogène

mode d'action principal comme anti-convulsivant :

## Le valproate prolonge l'effet inhibiteur du GABA sur les neurones adultes (acide gamma-amino-butyrique)

en tant qu'inhibiteur de la GABA transaminase, une des enzymes de dégradation du GABA



Journal of Neurochemistry, 1969, Vol. 16, pp. 869 to 873. Pergamon Press. Printed in Northern Ireland

### EFFECTS OF DI-*n*-PROPYLACETATE, AN ANTICONVULSIVE COMPOUND, ON GABA METABOLISM<sup>1</sup>

Y. GODIN,<sup>2</sup> L. HEINER, J. MARK and P. MANDEL  
Centre de Neurochimie de C.N.R.S. and Institut de Chimie Biologique,  
Faculté de Médecine, 11 rue Humann, 67-Strasbourg France

(Received 26 July 1968)

**Abstract**—The effects on GABA metabolism of an anticonvulsant drug, di-*n*-propylacetate (DPA), were studied. Given intraperitoneally DPA increases the brain GABA content and does not change its biosynthesis from glutamic acid. However, it inhibits *in vitro* both glutamate decarboxylase and aminobutyrate transaminase (GABA-T) activities. The inhibition is more pronounced on the GABA-T and this observation might explain the increase of GABA level.

# les modes d'action du valproate et son pouvoir tératogène

mais sur des neurones embryonnaires le GABA est excitateur

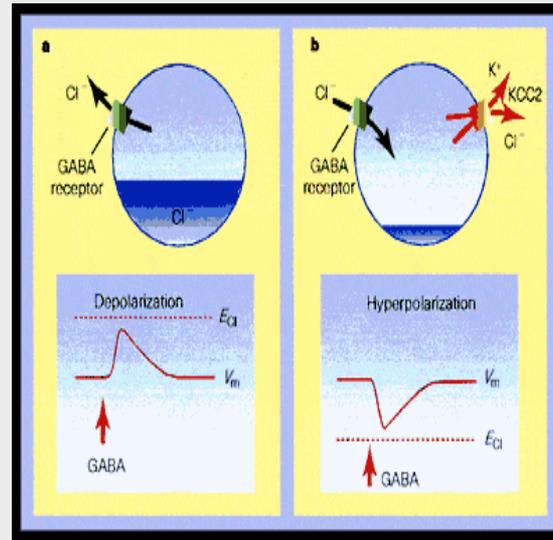
à cause de l'immatunité des concentration ioniques

un des récepteurs au GABA est ionotrope,  
il est sélectif aux ions  $\text{Cl}^-$

les ions passent à travers un canal selon  
leur gradient de concentration

ce sont ces déséquilibres ioniques qui  
sont à l'origine des signaux électriques  
véhiculés par les neurones

immature  
forte  $[\text{Cl}^-]_i$



adulte  
faible  $[\text{Cl}^-]_i$

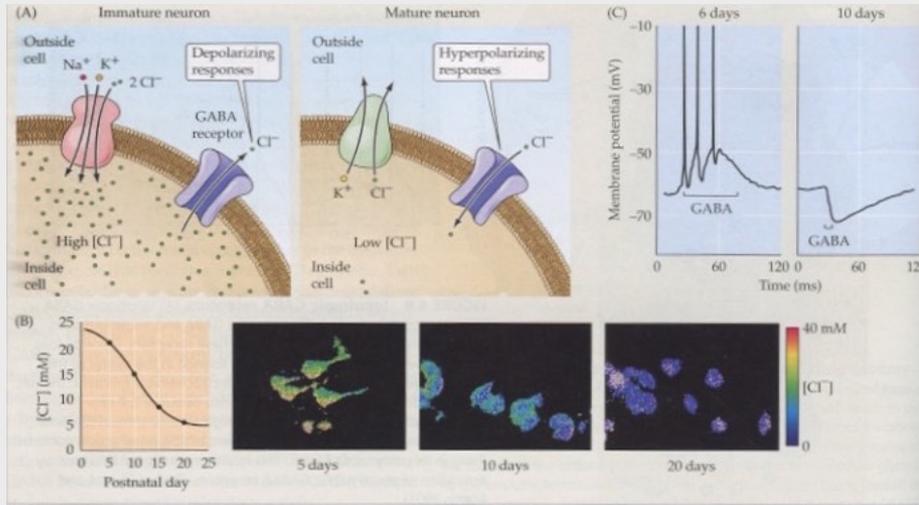
**GABA inhibiteur chez la mère, excitateur chez l'embryon**

échanges mère-fœtus via le placenta, un tissu foëto-maternel, pas une barrière étanche

ainsi le valproate administré à une mère enceinte contrarie en cours de neurogenèse l'équilibre utile au bon développement embryonnaire, avec des conséquences multiples possibles.

# GABA inhibiteur chez l'adulte, excitateur chez l'embryon

effet biologique connu de quelques-uns depuis 1978



Excitatory and inhibitory actions of GABA and glycine on embryonic chick spinal neurons in culture.  
Obata K, Oide M, Tanaka H.  
Brain Res. 1978

davantage connu à partir de 1991

GABA: an excitatory transmitter in early postnatal life.  
Cherubini E1, Gaiarsa JL, Ben-Ari Y.  
Trends Neurosci. 1991

rappel de calendrier :

effet biologique connu de quelques-uns depuis 1978  
et par davantage depuis 1991  
troubles neuro-développementaux identifiés dès 1982  
Les associations de victimes et l'APESAC nées vers 2011  
rapport ANSM en 2016

MATERNAL VALPROIC  
ACID AND CONGENITAL  
NEURAL TUBE DEFECTS  
Elisabeth Robert et al.  
The Lancet 1982

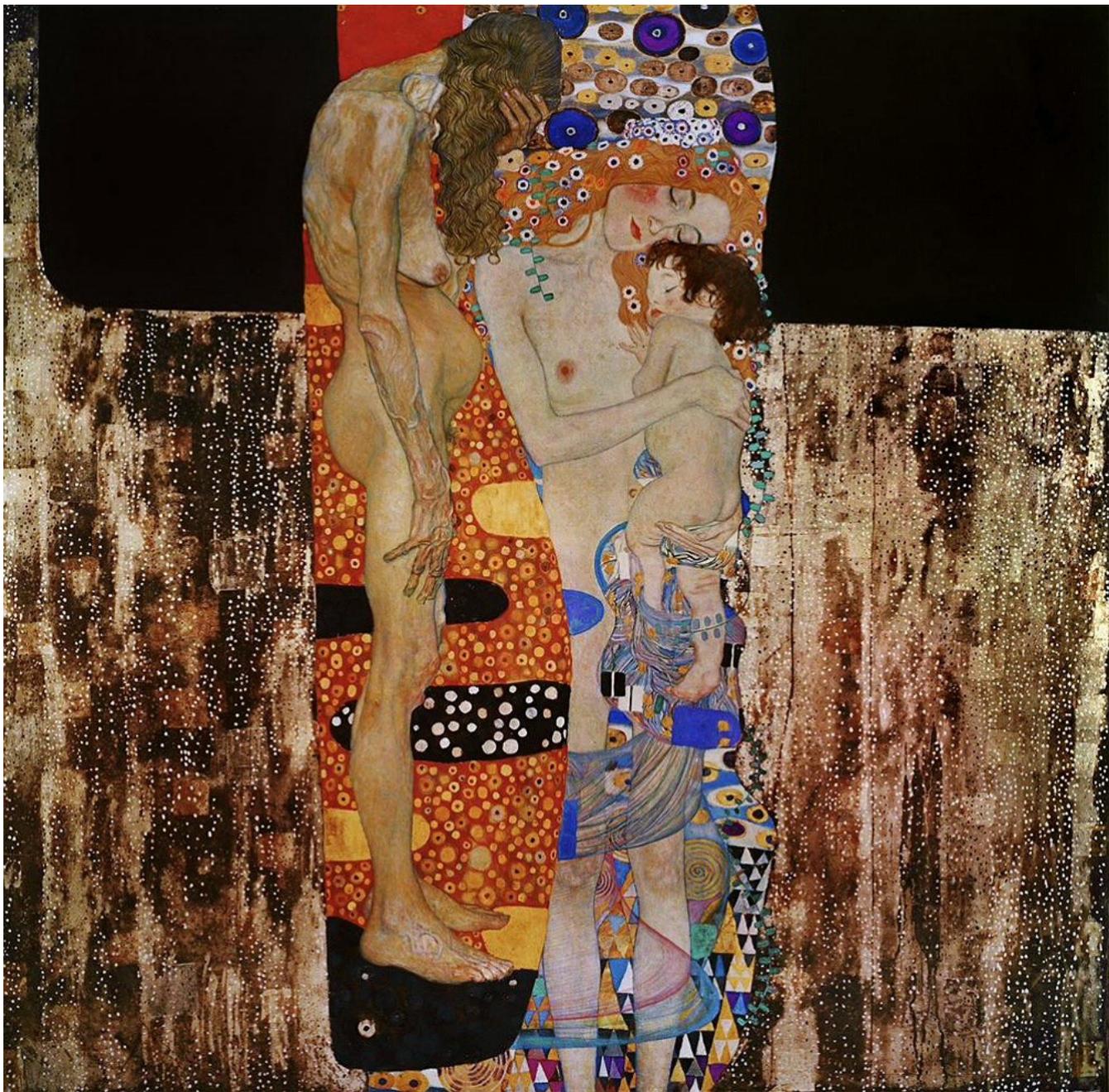
# quelques notes utiles à la compréhension des effets des anti-convulsivants

le placenta, un tissu partagé

le cerveau et ses neurotransmetteurs, un équilibre entre excitateurs et inhibiteurs

les mécanismes d'action des anti-convulsivants

**des effets épigénétiques**



Gustav Klimt (1862-1918) - Les trois âges de la femme (1905)

note initiale : tous les défauts génétiques ne sont pas hérités (mutations *de novo*)

## des effets épigénétiques

### des modifications de l'expression des gènes sans toucher à l'ADN

**de nombreux exemples de mécanismes épigénétiques dans la nature :**

**(pour ne pas parler du distilbène)**

- les insectes, même génome et des phénotypes différentes (reine et ouvrières, par différence d'alimentation, un inhibiteur de HDAC dans la gelée royale...)
- la vernalisation des plantes (une période de froid requise pour passer de l'état végétatif à l'état reproductif, pour une bonne floraison)
- les vrais jumeaux se différenciant avec l'âge

George M. Martin, Departments of Pathology and Genome Sciences, Seattle "Epigenetic drift in aging identical twin" *PNAS* 2005

**des événements traduits en modifications chimiques des histones,  
qui agissent comme des interrupteurs de l'expression des gènes**

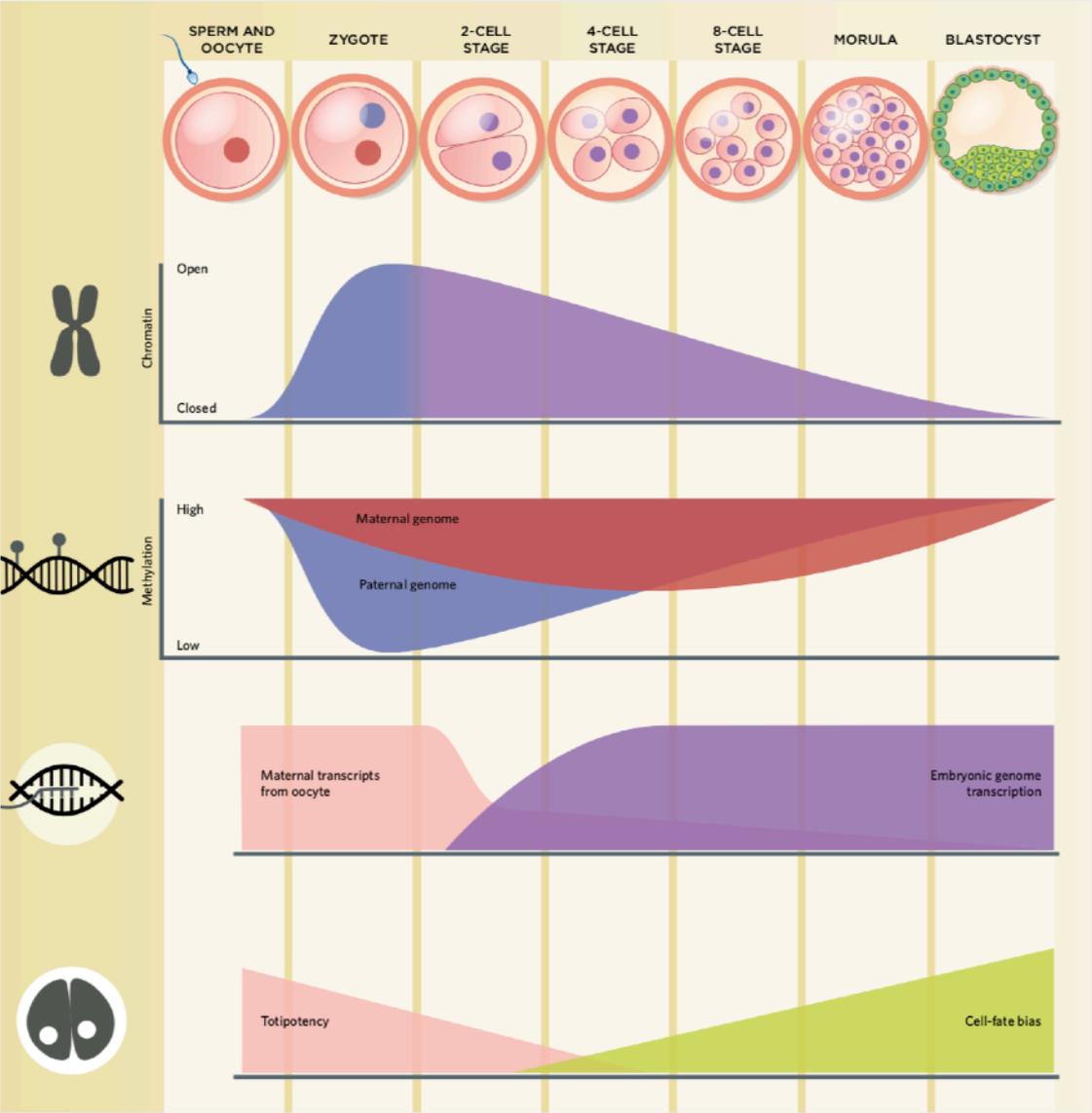
méthylation de l'ADN (via une enzyme la méthyltransférase)  
acétylation-déacétylation des histones, expression-répression  
un microARN tuant l'ARNmessenger, pas de traduction

**l'état de ces interrupteurs transmis à la descendance - au moment de la formation des cellules germinales, spermatozoïdes et ovules**

une illustration historique : le village d'Overkalix en Suède ayant subi des cycles de bonnes récoltes et famine à la fin du XIXème, influence du régime du grand-père pendant sa pré-adolescence sur les diabètes de la 2ème génération (aujourd'hui des personnes âgées)

Human transgenerational responses to early-life experience: potential impact on development, health and biomedical research  
Marcus Pembrey, Richard Saffery, Lars Olov Bygren, Network in Epigenetic Epidemiology - *J Med Genet* 2014

# de nombreuses recherches à poursuivre à toutes les étapes du développement avec de nouveaux moyens d'investigation



'In the Beginning' by Jef AKST - THE SCIENTIST décembre 2017

# les modes d'action du valproate et son pouvoir tératogène

**d'autres actions identifiées du valproate que celles évoquées précédemment  
et leurs conséquences physiologiques**

**découverte plus récente: inhibiteur de HDAC (histone deacetylase)  
et donc influe sur la reprogrammation épigénétique avec plein d'effets possibles en cours  
d'investigation sur la neurogenèse et sur les cellules germinales.**

**Epigenetic modifications in valproic acid-induced teratogenesis.**

Tung Emily W.Y & Winn Louise M.

Toxicology & Applied Pharmacology, 2010

**In utero exposure to valproic acid and autism — A current review of clinical and animal studies**

Florence I. Rouillet, Jonathan K.Y. Lai, Jane A. Foster

Neurotoxicology and Teratology, 2013

---

note 1 : la reprogrammation épigénétique peut être bénéfique  
(ex. exposition délétère au CCl4 protectrice de la cirrhose du foie pour la 2ème génération)

note 2 : DOHaD : Developmental Origins of Health and Disease, Origines Développementales de la Santé et de la Maladie  
une section française de cette société savante

<https://www.youtube.com/watch?v=VvRmoVA1B2U&feature=youtu.be>



**médecine/sciences, vol. 32, janvier 2016**



**Distilbène\*** : le Distilbène\* (ou diéthylstilbestrol, DES) est une molécule œstrogène-like synthétisée en 1938 et prescrite (entre autre) dans la prévention de l'accouchement prématuré. Ce médicament a été largement prescrit comme préventif des fausses-couches dans les années 1960-1970 aux États-Unis et en Europe. Il a été retiré du marché suite aux observations d'anomalies génitales gravissimes sur les enfants des femmes traitées. Des malformations génitales ont été décrites chez les enfants (des deux sexes) issus de ces grossesses, ainsi que des cancers du vagin chez les petites filles. Il a été aussi rapporté qu'à la 3<sup>e</sup> génération, il persiste un risque accru de malformations des organes génitaux externes, notamment des garçons dont les grand-mères avaient été traitées par le DES (par exemple : des anomalies génito-urinaires avec une hypospade chez les garçons de femmes ayant été exposées au DES *in utero*). L'**utérus distilbène** : le distilbène induit des malformations de l'utérus ainsi qu'une forme rare de cancer de l'utérus, l'adénocarcinome à cellules claires.

**Génome et épigénome** : le génome comprend 3 milliards des 4 types de nucléotides A T C G qui constituent notre ADN, dont environ 2 % codent pour nos 23 000 gènes. Chaque individu reçoit de chacun de ses parents un génome haploïde qui constitue son patrimoine génétique. Notre patrimoine génétique, hérité de nos parents, est lu grâce au « code génétique » qui permet de traduire la séquence des gènes en protéines, un codon étant formé de 3 bases correspondant à un acide aminé de la protéine. L'épigénome est lui constitué de l'ensemble des marques épigénétiques disposées sur l'ADN (méthylation) et sur les histones (modifications post-traductionnelles des histones ou MPT). Chaque type cellulaire dispose de son épigénome propre qui dépend des marques apposées, ou enlevées, par un ensemble d'enzymes correspondant à la « machinerie épigénétique » sous l'influence de l'environnement, du sexe, de l'âge, et des conditions physiopathologiques. Un « code de la méthylation » et un « code des histones » permettent d'établir, d'effacer, de reconnaître les différents types de combinaisons de marques pour les traduire en expression des gènes.

**Marques épigénétiques** : les marques épigénétiques désignent les différentes formes de méthylation de l'ADN et des modifications post-traductionnelles des histones (il en existe une centaine). Les marques épigénétiques correspondent à diverses petites molécules, des groupements méthyl, acétyl, phosphoryl, etc., que les enzymes de la « machinerie épigénétique » fixent et enlèvent sur l'ADN et les histones, ces protéines autour desquelles l'ADN s'enroule et qui forment les nucléosomes. Mais, si elles sont associées à l'activation ou à l'extinction de certains gènes, ces marques n'en sont pas nécessairement la cause. Parmi les protéines de la machinerie épigénétique, il existe aussi d'indispensables auxiliaires, des protéines qui se fixent sur l'ADN méthylé ou les modifications post-traductionnelles des histones et lisent leur « code », des agents « recruteurs », des chaperons et des co-chaperons, etc. Les facteurs de régulation comme les facteurs de transcription (FT) ont un rôle clé. Enfin les structures du cytosquelette et de la matrice extracellulaire peuvent également représenter des déterminants de la forme de la cellule, de sa fonction et de sa destinée. Mais il est encore difficile de réconcilier les données connues pour parvenir à un scénario fédérateur.

## **recherche explorer-comprendre** (hypothèses, test, conclusions provisoires, conséquences)

poursuivre les recherches moléculaires, épidémiologiques, trouver des molécules antiépileptiques non tératogènes, améliorer le diagnostic d'embryofoetopathie, en détecter les traces épigénétiques...

## **médecine soigner-guérir** (avec les preuves du moment)

et toujours l'évaluation difficile du rapport bénéfice/risque dans la tension entre bénéfice individuel et bénéfice pour une population dans une relation entre patients et thérapeutes dans l'acceptation de la différence

## **politique informer-éduquer-arbitrer-organiser**

avoir une formation médicale adaptée, permanente, indépendante des firmes pharmaceutiques, davantage en lien avec les progrès de la biologie, mettant à contribution les associations reconnues pour leur expertise

en trouver les modalités positives (non disciplinaires) et œuvrer pour qu'elles soient mises en place

exercer une vigilance sur les autorités gouvernementales régulatrices supposées indépendantes, sans conflits d'intérêt cachés, capables de synthèse et décision

## Valproate\* (DEPAKINE) : Questions/Réponses

Les médias se font échos de situations dramatiques, qui nous incitent à revenir sur des points importants, concernant cette molécule et son utilisation dans le cadre de l'épilepsie.

### Je suis une femme en âge de procréer. J'ai une épilepsie et on me prescrit le valproate\*. Que dois-je faire ?

Une grossesse comporte un risque trop élevé pour l'enfant (malformation ou développement) pour qu'elle puisse survenir sous ce traitement.

> Si vous souhaitez conduire une grossesse prochainement, il faut consulter avec votre neurologue pour envisager un changement de traitement avant même la conception.

> Si vous n'avez pas ce projet, vous pouvez vous voir administrer le valproate, dans la mesure où le rapport bénéfices/inconvénients est favorable, à la condition de remplir le formulaire d'accord de soin, avec le neurologue traitant, une fois par an.

### Ma fille mineure prend le valproate\* pour son épilepsie. Que dois-je faire ?

Si une grossesse n'est pas prévue au cours des prochaines années, il est possible de recevoir ce traitement antiépileptique, dans la mesure où le rapport bénéfices/inconvénients est favorable, à la condition de remplir le formulaire d'accord de soin avec le neurologue traitant, une fois par an.

### Je suis une femme qui n'est plus en âge de procréer. Y a-t-il des risques pour moi à prendre le valproate\* ?

Les risques qui existent sont ceux inhérents à toute prise médicamenteuse. Elles reposent sur l'appréciation par votre médecin du rapport bénéfices/inconvénients. En revanche, il n'existe pas de précaution à prendre vis à vis d'une grossesse qui ne serait pas envisageable, bien sûr. Le formulaire d'accord de soin est inutile.

### Je suis un homme et je prends le valproate\*, y a-t-il des risques pour mes enfants futurs ?

Il n'existe pas d'argument permettant de supporter un impact de la prise de valproate\* par le père sur le devenir de ses enfants, tant au niveau du risque de malformation que du développement ultérieur des enfants.

La balance bénéfices/inconvénients de la prise d'un traitement médicamenteux, quel qu'il soit, mérite de faire l'objet d'une appréciation avec votre médecin, lors de chaque consultation.

### Les malformations et les troubles du développements surviennent-elles systématiquement au cours des grossesses qui ont été exposées sous valproate\* ?

Heureusement non. Il s'agit d'un risque augmenté, c'est-à-dire significativement plus élevée chez les enfants dont les mamans ont pris du valproate\*, ce qui ne veut pas dire que tous les enfants sont atteints.

Inversement, il existe un risque de malformation et de trouble du développement, y compris autisme, au cours de grossesse non exposé à des médicaments. Il est important de comprendre que ce qui est imputé au traitement est une augmentation du risque.

### Pourquoi le valproate\* n'est-il pas purement et simplement retiré de la vente ?

Le problème est que dans le traitement des épilepsies, tous les médicaments ne sont pas équivalents.

Si une personne connaît un bon contrôle des crises, qui lui permet une vie normale, y compris professionnelle, familiale, sociale et conduite automobile, sous un traitement, il n'est pas assuré qu'une autre molécule, qui agit différemment sur les cibles cérébrales, permette le même contrôle.

Comme le valproate est responsable d'une augmentation du risque pendant la grossesse, il est judicieux de cibler principalement cette situation, où les risques l'emportent sur les avantages escomptés de la prescription, et de permettre de continuer à recourir à cette molécule pour toutes les situations où le service rendu à la personne l'emporte largement sur les inconvénients.

### J'ai pris du valproate\* par le passé. Suis-je encore à risque en cas de projet de grossesse ?

Non, il s'agit d'un médicament s'éliminant en quelques semaines après la dernière prise. En revanche, il est important de vérifier si le traitement anti-épileptique que vous prenez à présent est compatible lui aussi avec ce projet.

Il y a d'autres traitements antiépileptiques que le valproate qui ne sont pas recommandés non plus en cas de grossesse.



<https://lecrat.fr/>

MÉDICAMENTS

VACCINS

DÉPENDANCES

PATHOLOGIES

IMAGERIE

EXPOSITIONS PATERNELLES

**Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)**

Service d'information sur les risques des médicaments, vaccins, radiations et dépendances, pendant :

- la grossesse
- l'allaitement

Le site du CRAT est rédigé pour les professionnels de santé.

Le financement du CRAT est exclusivement public et indépendant de l'industrie pharmaceutique.

Pictogrammes "Grossesse" sur les boîtes de médicaments

Une bonne intention, un résultat calamiteux



Médicaments et grossesse

>> Généralités  
>> Médicaments dangereux

Fermer

Imprimer

## Etat des connaissances sur l'acide valproïque

Mise à jour : 16 septembre 2016

## • Aspect malformatif

- L'acide valproïque entraîne un syndrome polymalformatif dans 9 à 15 % des cas en moyenne. Ce risque est significativement plus élevé comparé à celui de tous les autres antiépileptiques ou thymorégulateurs, au risque malformatif chez des femmes épileptiques non traitées, et à celui de la population générale (environ 2% de malformations majeures à la naissance).
- Malformations les plus fréquentes :
  - cardiopathies
  - anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida essentiellement) dans 2 à 3 % des cas (0,05% dans la population générale)
  - hypospadias, malformations rénales et des membres
  - fentes labiales et/ou palatines
  - craniosténoses (notamment trigonocéphalies)
  - dysmorphies faciales caractéristiques
- Effet-dose :
  - Le risque malformatif est proportionnel à la dose d'acide valproïque.
  - Il n'y a pas de dose sans effet. Un risque malformatif existe même à faible posologie (< 700 mg/j).
- Période à risque :
  - anomalies de fermeture du tube neural : entre 4 et 6 semaines d'aménorrhée
  - malformations cardiaques : entre 4 et 9 semaines d'aménorrhée
  - craniosténoses : a priori toute la grossesse.
- La présence dans la fratrie d'un enfant déjà atteint d'une malformation liée à l'acide valproïque est un facteur de risque supplémentaire majeur de récurrence.

## • Aspects neuro-comportementaux

- En moyenne, diminution d'environ 10 points du QI global dès l'âge de 1 an.
- Effet dose :
  - La fréquence et l'importance des atteintes est proportionnelle à la posologie d'acide valproïque.
  - Si pour une posologie supérieure à 800 mg/j le risque est important, on ne peut pas l'écarter pour une posologie inférieure.
- Le QI verbal est réduit d'une dizaine de points en moyenne chez les enfants exposés in utero, en mono ou polythérapie, et suivis jusqu'à l'âge de 10 ans environ :
  - 20 à 40% des enfants ont un QI verbal < 80
  - Le recours au soutien scolaire et à la rééducation orthophonique est 2 à 6 fois plus fréquent chez ces enfants
- Les troubles envahissants du développement sont également 5 à 6 fois plus fréquents que dans les populations témoins.
- La période à risque pour la diminution du QI et les troubles envahissants du développement concerne toute la grossesse.
- Aspect fœtal et néonatal
  - L'acide valproïque passe le placenta : les concentrations néonatales sont équivalentes ou supérieures aux concentrations maternelles.
  - Des thrombopénies et une diminution du fibrinogène ont été décrites dans quelques cas chez des nouveau-nés de mères traitées jusqu'à l'accouchement. L'acide valproïque n'est pas inducteur enzymatique et ses effets indésirables sont indépendants de la vitamine K.
  - Des hypoglycémies ont été signalées dans la première semaine de vie chez des nouveau-nés de mères traitées jusqu'à l'accouchement.

## • Aspect maternel

- L'acide valproïque peut être responsable chez l'adulte de troubles de l'hémostase sans rapport avec les facteurs vitamine K dépendants : thrombopénie, diminution du fibrinogène, allongement du temps de saignement.

MÉDICAMENTS

Recherche : **Keppra** - Résultat -> **Lévétiracétam**

## Lévétiracétam

Mise à jour : 22 décembre 2016

KEPPRA®

Le lévétiracétam est un antiépileptique. Ses effets indésirables sont notamment une sédation.

## ETAT DES CONNAISSANCES

## • Aspect malformatif

- Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au lévétiracétam sont très nombreuses et rassurantes.
- Le lévétiracétam n'est pas tératogène chez l'animal (les variants squelettiques mineurs à doses maternelles chez l'animal ne sont pas de nature à constituer un signal utilisable en clinique).

## • Aspect foetal et néonatal

- Le lévétiracétam passe le placenta. Les concentrations maternelles et néonatales sont équivalentes.

## • Aspect neuro-comportemental

- A ce jour, les données sur les capacités cognitives des enfants exposés in utero au lévétiracétam ne retrouvent pas de répercussion particulière lors d'un suivi jusqu'à l'âge de 6 ans en moyenne.

## • Aspect maternel

- Une diminution importante des concentrations plasmatiques de lévétiracétam est possible en cours de grossesse.

ACCUEIL

RETOUR

IMPRIMER



## **un conseil scientifique en cours de renouvellement**

### **à quoi peut servir un conseil scientifique ?**

- une aide à la formation scientifique et médicale des délégués et des membres de l'APESAC.
- une participation à l'élaboration des revendications et des prises de décision, quand l'APESAC sollicite un avis.
- la fourniture d'un argumentaire scientifique et médical adéquat, en appui dans les conflits médiatiques et judiciaires.
- une incitation à l'identification et à la mise en œuvre de programmes de recherche au bénéfice des objectifs de l'association.
- une veille scientifique pour alerter sur les travaux d'intérêt pour l'association.



## un conseil scientifique en cours de renouvellement

### membres à ce jour

Yehezkel BEN-ARI, neurobiologiste, Marseille  
Antoine DEPAULIS, épiléptologue, Grenoble  
Elisabeth GNANSIA-ROBERT, généticienne, Lyon  
Catherine HILL, épidémiologiste, Villejuif  
Eric LEMONNIER, pédopsychiatre, Limoges  
Audrey PUTOUX, généticienne, Lyon  
Florence ROULET, neuroscientifique, Hamilton (Ontario)  
Michel VILLAZ, neurobiologiste, Grenoble

### membre en attente

XX, pharmacologue, ...