

PARIS, le 7 juillet 2023

Audition de l'association d'aide aux parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anti-convulsivant (APESAC) - projet de loi de finances pour 2024

1. Pourriez-vous faire un point sur l'activité de votre association depuis septembre 2022 ? Selon vous, quels sont les faits marquants survenus depuis cette date en matière d'indemnisation des victimes de la Dépakine ?

Travail avec des Parlementaire :

- 01 Septembre 2022 : Assemblée Nationale, Audition Loi de Finances 2023 dans le cadre du PLFSS Mme la Député Véronique Louwagie
- 11 Mai 2023 : Travail auprès des sénateurs Jocelyn Guidez sur la modification des pictogrammes. Mme La Sénatrice Guidez a posé une question au sénat.
- 14 Juin : Sénat Paris : 14h00 : Sénateur Jean Sol réunion au sujet des pictogrammes 17h00 Sénateur Christophe André FRASSA pour l'audition de la présidente de l'APESAC dans le cadre du projet de loi concernant l'amélioration des procédures d'action de groupe en matière de Santé.

Travail Institutionnel :

- 06 octobre 2022 : Mise en place du formulaire d'accord et de soins du Topiramate en collaboration avec l'ANSM
- 12 mai 2023 : Présentation des travaux de l'APESAC sur la toxicité de la Carbamazépine (Tégréto) + Réunion ANSM/APESAC présentation de la Méta analyse sur les dangers de Tégréto par l'épidémiologiste Catherine Hill.
- 14 Mars 2023 – Matin : Réunion sur les EIG Multigénérationnel. Après-midi : Audition Marine Martin Présidente de l'APESAC sur le Pictogramme dans le cadre de la réévaluation des pictogrammes réalisée par l'ANSM à la suite d'une demande de la DGS
- 16 mai 2023 : Réunion ANSM sur l'impact foetotoxique de l'exposition au valproate des pères.
- 6 réunions CSP Grossesse et Allaitement avec l'ANSM, 3 sur l'impact transgénérationnel et 1 Topiramate et 2 Conseils d'orientation ONIAM.

Travail avec le Ministère de la Santé :

- 14 Novembre 2022 : Rendez-vous au Ministère de la Santé dans le cadre de l'amélioration du dispositif d'indemnisation pour les victimes de la Dépakine
- 15 Décembre 2022 : Rendez-vous au Ministère de la Santé dans le cadre du dispositif d'indemnisation et de la problématique dans les dossiers en double flux.
- 26 janvier 2023 : Réunion Ministère de la Santé sur le refus de l'Oniam d'indemniser les familles en double flux.

Le fait marquant survenu depuis cette date en matière d'indemnisation des victimes de la Dépakine est la victoire de l'APESAC concernant la problématique des dossiers en double flux suite à de long mois de négociation avec le ministère de la Santé et le Ministère de l'Économie. Jusqu'ici l'ONIAM refusait d'indemniser les victimes qui avaient déposé des dossiers à l'ONIAM et dans d'autres procédures : au tribunal civil, pénal, et administratif.

PARIS, le 7 juillet 2023

Travail avec EMA :

- 01 février 2023 : Réunion à l'EMA. PRAC sur la mise en œuvre du Programme de prévention du valproate pendant la grossesse depuis 2018.
 - 01 Mars 2023 : Réunion de réévaluation sur les conditions de prescription du TOPIRAMATE. Marine MARTIN Patiente experte a été auditionnée sur la mise en place de mesures de minimisation des risques.
2. Pourriez-vous faire un point sur les principaux contentieux achevés depuis septembre 2022 et en cours relatifs aux victimes de la Dépakine ?
- Procédures judiciaires au fond : condamnation de Sanofi dans plusieurs dossiers (tribunal judiciaire de Nanterre), des appels sont en cours.
 - L'action de groupe est toujours pendante devant la Cour d'appel.
 - Pénal : la procédure d'instruction est toujours en cours.
 - Tribunal administratif : des cours administratives d'appel ont été saisies, des décisions sont attendues.
 - ONIAM : plus de 2 000 victimes ont saisi le dispositif valproate. Plus de 400 avis d'indemnisation ont été rendus par le dispositif et des protocoles d'indemnisation sont attendues (35 enfants ont été entièrement indemnisés, pour les autres la procédure d'indemnisation n'est pas achevée).
3. Des études sur les effets potentiellement transgénérationnels de la Dépakine ont-elles été menées ? Quelles seraient les conséquences de la reconnaissance de cet effet du valproate de sodium sur le nombre de victimes et leur indemnisation ?

Nous avons publié une étude dans Birth Defects Research qui décrit 187 enfants dont un parent a été exposé in utero à la Dépakine : 82 avaient des troubles neurodéveloppementaux, 43 avaient une malformation, 88 seulement n'avaient aucun de ces problèmes. Ces données sont tirées du fichier de l'APESAC.

On peut estimer le nombre de grossesses exposées (encore plusieurs centaines par an), mais on ne sait pas combien des enfants issus de ces grossesses ont ou auront des enfants. A ma connaissance il n'y a pas d'autres études. Nous sommes en train s'essayer de faire des recherches au niveau international avec nos homologues du Royaume-Unis.

Récemment le mécanisme d'action impliquant les troubles neuro chez les pères ayant consommés de la Dépakine pendant la conception pourrait également apporter des éléments dans le sens d'une modification épigénétique, qui expliquerait aussi l'impact transgénérationnel.

4. Pourriez-vous présenter les effets épigénétiques de la Dépakine ? Quelles seraient les conséquences de la reconnaissance de cet effet du valproate de sodium sur le nombre de victimes et leur indemnisation ?

La Dépakine dont la molécule active est le valproate a des propriétés épigénétique c'est à dire qu'elle peut moduler le niveau d'expression des gènes.

Depuis des années des recherches sont menées pour essayer d'utiliser cette propriété qu'a le Valproate pour soigner certains cancers comme la leucémie.

PARIS, le 7 juillet 2023

Ces propriétés sont très étayées dans la littérature scientifique. Voici quelques références bibliographiques qui permettent d'étayer ces informations.

- Rapport ANSES: « Le valproate est un inhibiteur non sélectif des histones désacétylases. Il est susceptible d'induire des modifications épigénétiques affectant les méthylation et acétylméthylation des histones. Le valproate augmenterait également l'activité du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) qui joue un rôle important dans la croissance post-natale et la maturation du SNC (Système Nerveux Centrale) » Nov 202, page 79.
- Publication: « Testicular histone hyperacetylation in mice by valproic acid administration affects the next generation by changes in sperm DNA methylation Kazuya Sakai, Kenshiro Hara »
Extrait : « Si des effets intergénérationnels via la méthylation de l'ADN des spermatozoïdes sont observés chez les souris traitées au VPA, cela peut être utilisé comme un modèle simple pour évaluer la toxicité épigénétique intergénérationnelle ou examiner les mécanismes de l'hérédité épigénétique. Par conséquent, dans cette étude, nous avons étudié les effets du sperme traité au VPA sur la génération suivante de souris, en nous concentrant sur la méthylation de l'ADN. » Mai 2022.

Si le lien de causalité était établi, il faudrait que les victimes de la génération suivante soient indemnisées que ce soit à l'ONIAM ou dans des procédures civiles.

5. Une pharmacovigilance particulière est-elle réalisée au sujet des effets potentiellement transgénérationnels et épigénétiques de la Dépakine ? Comment l'ANSM s'empare-t-elle de ce sujet ?

Elle s'est enfin décidée à se mettre au travail. Elle a investi et engagé une ARC (Attaché de recherche) pour une durée de 6 mois afin déclarer à la pharmacovigilance les cas recensés par l'APESAC, disponible dans notre base de données et qui ont servi à la publication dans la revue Birth Defects Research.

La pharmacovigilance consiste à collecter et à décrire des cas signalés par des médecins ou des patients, pour déterminer s'il y a un signal ou pas.

L'ANSM a chargé deux centres de pharmacovigilance de collecter des cas de la seconde génération, mais ce travail avance très lentement. Dans la mesure où notre publication représente un signal, ce travail n'est pas très utile.

Il manque à notre étude un groupe contrôle qui permettrait de démontrer l'excès de risque chez les enfants de la seconde génération.

Ce type d'enquête de pharmaco-épidémiologie ne dépend pas de l'ANSM mais de la Direction Générale de la Santé. L'INSERM devait être chargé d'une mission de ce type mais nous n'avons jamais été associé aux travaux donc nous ne savons rien.

6. L'information des femmes épileptiques susceptibles d'avoir eu un enfant sous Dépakine sur les effets de ce médicament et sur le processus d'indemnisation vous paraît-elle suffisante ? Comment pourrait-elle être améliorée ? Quel est le rôle de l'ANSM à cet égard ?

Non, cela n'a pas été fait, comme suggéré les années précédente : une campagne avec un budget conséquent devrait être réalisé avec l'APESAC. Campagne médias, réseaux sociaux etc...

COMMISSION DES FINANCES,
DE L'ÉCONOMIE GÉNÉRALE
ET DU CONTRÔLE BUDGÉTAIRE

PARIS, le 7 juillet 2023

Donner les moyens à l'APESAC d'embaucher un ou une juriste pour gérer des dossiers d'accompagnement des victimes.

L'ANSM ne nous transmet pas les chiffres que nous demandons sur le nombre d'hommes ou de femmes traités par Valproate. Au contraire elle crée des sous-comités pour que je ne puisse plus avoir accès aux données épidémiologiques. J'ai récemment été exclue du comité sur le pictogramme ainsi que dans le groupe de travail sur l'épidémiologie.

L'ANSM ne fait pas de campagne d'information à destination des patientes épileptiques pour indiquer l'existence du dispositif.

7. Par quels moyens les victimes potentielles de la Dépakine peuvent-elles être retrouvées ? Avez-vous des recommandations à formuler à ce sujet ?

Il faut écrire à toute les femmes épileptiques et bipolaires nées entre 1947 et 1995 qu'elles soient traitées par Dépakine ou pas car elles l'ont peut-être été des années auparavant. Le courrier doit être envoyé par l'agence pour les informer des risques et de l'indemnisation.

Faire de même avec les hommes épileptiques ou bipolaires suite à la communication de cet été de l'ANSM.

De très nombreux enfants ont été placés. Il conviendrait d'adresser des informations aux ASE pour rechercher systématiquement si les enfants n'ont pas été exposés à la Depakine et ne pas entraver les parents qui cherchent à constituer les dossiers.

De même, de très nombreuses victimes qui sont devenues adultes sont désormais confiés à la des organismes de tutelles (UDAFF etc.). Il conviendrait de leur adresser des correspondances spécifiques pour les inciter à interroger les parents sur l'exposition à la Depakine et leur proposer de déposer des demandes d'indemnisation, en lien avec l'APESAC.

8. Comment le dispositif d'indemnisation pourrait-il être simplifié ? Quelles sont les difficultés auxquelles font face les victimes lors de la constitution du dossier d'indemnisation ?

Les difficultés sont multiples :

- Retrouver des dossiers très anciens, les adresses des médecins qui ont déménagé, sont partis à la retraite etc. Le mécanisme de présomption de responsabilité n'est pas appliqué par le dispositif, il faudrait qu'il soit respecté dès lors qu'une seule preuve d'exposition à la Depakine est apportée y compris via un faisceau d'indices et que des certificats mêmes établis rétrospectivement puissent suffire.
- Les accès à des Centres de ressource autisme qui peuvent établir des bilans est très difficile (plus de 2 ans d'attente). De nombreux enfants n'ont pas pu faire l'objet d'un bilan et ne peuvent donc être reconnus autistes faute de place dans les CRA. Ils devraient être examinés prioritairement.
- Les certificats médicaux sont trop souvent remis en cause et des bilans complémentaires par des spécialistes sont systématiquement sollicités pour tous les troubles (exemple : des pieds valgus constatés par le pédiatre et le médecin traitant n'est pas pris en compte si un orthopédiste n'a pas fait de bilan). Cela nécessite donc de faire une batterie d'examens (non pris en charge par la sécurité sociale) pour pouvoir déposer des dossiers. Cela retarder le dépôt des dossiers et décourage les familles.

PARIS, le 7 juillet 2023

- La liste des pièces utiles à la manifestation de la vérité sont présentées comme obligatoires or certaines familles n'ont jamais été orientées vers des neuropsychiatres etc.

9. Quel regard portez-vous sur les constats établis dans le rapport d'information de M. Christian Klinger, sénateur du Haut-Rhin, sur le dispositif d'indemnisation des victimes de la Dépakine ? Quelles sont les recommandations formulées qui vous paraissent prioritaires ?

Globalement je suis d'accord avec toutes ses propositions même s'il en manque.

La plus important est la 10 sur la directive de 85 et les produits défectueux.

La 9, l'impact transgénérationnel.

La 8 a été traité.

La 2 la campagne d'info est primordiale.

La 3 revalorisation du personnel

La 5 dans la même ligne

La 6 Le baromètre de satisfaction

Le 7 les documents communiqués

10. Comment les dossiers des familles ayant déposé une demande d'indemnisation devant l'ONIAM et parallèlement devant les juridictions sont-ils traités ? Combien de dossiers cette situation concerne-t-elle ?
- 26 dossiers seulement sont concernés.

Les familles informent les juridictions et dispositifs concernés à chaque étape de l'avancement des procédures. Aucun processus de "double" indemnisation n'est à craindre, d'autant que les mis en cause et ONIAM sont également parties à la procédure judiciaire. Toutes les parties sont de fait particulièrement informées.

La difficulté réside dans la lenteur du dispositif ONIAM qui a pris beaucoup de retard notamment par rapport aux juridictions administratives. Dans les dossiers en double flux il conviendrait donc qu'ils soient examinés devant le collège d'experts valproate sans retard. En outre si l'ONIAM est trop lent cela ne fait que diminuer son activité (lent et indemnise sur un barème plus faible).

Pour ces dossiers, pour la plupart très anciens, l'ONIAM en méconnaissance des textes n'a pas hésité à demander aux familles de les contraindre à se désister du judiciaire avant même que des protocoles ne soient émis. Cette attitude a particulièrement choqué les familles.

11. Quelle est votre position au sujet de la proposition de loi relative au régime juridique des actions de groupe ? Si elle venait à être définitivement adoptée, cette proposition de loi pourrait-elle permettre certaines avancées en matière d'indemnisation des victimes de la Dépakine ou, plus largement, d'accidents médicaux ?

Concernant les victimes de la Depakine : la proposition de loi – si elle venait à être adoptée - ne pourra malheureusement avoir aucun impact.

En effet, une action de groupe a déjà été engagée concernant les victimes de la Depakine et le nouveau régime ne pourra donc pas être appliqué à une procédure déjà engagée.

De façon générale, concernant les victimes d'accidents médicaux :

Cette loi pourrait permettre certaines avancées, notamment grâce à :

COMMISSION DES FINANCES,
DE L'ÉCONOMIE GÉNÉRALE
ET DU CONTRÔLE BUDGÉTAIRE

PARIS, le 7 juillet 2023

- L'extension des personnes ayant qualité à agir (association mais également Ministère public) ;
- Possibilité pour l'État de faire **l'avance des charges du procès** ;
- La création d'une sanction civile qui pourrait permettre un effet dissuasif envers les manquements des producteurs

Cependant, certaines limites restent existantes :

- L'octroi d'une **provision au seul stade du jugement sur la responsabilité est tardif**. Il est nécessaire qu'une provision puisse être accordée dès la mise en état ;
- La sanction civile pourrait être utilisée par les personnes mises en cause comme motif pour solliciter des sursis à statuer dans l'attente des procès au pénal
- Le texte de loi prévoit la suspension de la prescription pour les seuls « manquements constatés par le juge » ce qui pose un problème de prévisibilité pour les victimes (une différence étant possible entre les demandes de l'association et les manquements constatés par le juge à l'issue de la première phase)
- Le délai extrêmement long des procédures (première instance et appel, voire cassation et renvoi devant une seconde cour d'appel avant que la seconde phase d'indemnisation des victimes ne soit mise en œuvre)
- La charge de la preuve pesant sur les associations est majeure

12. Que pourrait-il être mis en place pour que Sanofi prenne part financièrement au dispositif d'indemnisation ? Quelles sont vos recommandations à cet égard ?

SANOFI refuse de prendre part à l'indemnisation des victimes, malgré les décisions juridictionnelles (procédures individuelles au Tribunal judiciaire, procédure collective d'action de groupe, procédure pénale etc).

Il nous semble que le gouvernement n'a pas pris le soin de contraindre SANOFI à participer. Cette solution politique reste à approfondir.

Sur le plan juridictionnel, il faut donner les moyens au Tribunal de Bobigny saisi des recours de l'ONIAM contre SANOFI.

C'est uniquement par ce biais là que SANOFI pourrait revenir à la raison et accepter sa responsabilité. Il faut notamment que le Tribunal de Bobigny utilise la possibilité de condamner SAF avec l'amende de 50%.

Or le manque de magistrats et de greffier de ce Tribunal conduit à un allongement extrêmement long des délais de procédure : à ce jour, aucun des recours de l'ONIAM contre SANOFI n'a été jugé en première instance, et aucune date n'est même disponible pour plaider les premiers dossiers.

Ainsi, à ce jour, SANOFI n'a aucune raison, ni financière, ni politique, ni même stratégique de faire des efforts pour les victimes.

De plus, comme le barème appliqué pour indemniser les victimes en substitution de Sanofi est beaucoup plus faible que celui du judiciaire, Sanofi a tout intérêt à ce que ce soit l'ONIAM qui commence d'abord à indemniser sur un référentiel faible. Pour que Sanofi ait intérêt à payer dès le stade amiable, il convient d'appliquer le référentiel intercoures dès la substitution.

PARIS, le 7 juillet 2023

13. Quelle est votre position s'agissant de la modification récente du pictogramme « femmes enceintes » ?

J'ai attaqué l'ANSM au Tribunal Administratif pour m'avoir exclu du dispositif. Je demande à ce que les nominations de ce comité soient annulés.

L'ANSM utilise les résultats d'une enquête de 2019 pour justifier la modification des pictogrammes. Ils seraient mal compris selon une majorité de 77% de femmes indiquant arrêter leur médicament avec 80% des femmes ne comprenant pas à quoi correspondent ces pictogrammes.

De ce fait, j'ai fait missionner un sondage IPSOS d'une population générale et donc non concernée nous avons aussi réalisé un sondage auprès de nos familles (population concernée) : les résultats sont relativement **similaires**.

Voici ce qu'il en découle :

95% (familles APESAC) 93 % (IPSOS) des personnes interrogées associent correctement les pictogrammes aux femmes enceintes alors que l'étude parallèle utilisée par l'ANSM indique que 80 % ne savent pas à quoi cela correspond (plus de 50% pensent qu'ils concernent l'allaitement et plus de 10% la fertilité)

Dans le sondage IPSOS, plus de la moitié chercherait à se renseigner auprès d'un professionnel (64%) et plus d'un tiers s'informerait afin de connaître les risques potentiels (35%). 26% arrêteraient toutefois ce traitement sans consulter. Chez notre population, près des trois quarts chercherait à se renseigner auprès d'un professionnel (73%) et plus d'un tiers s'informerait afin de connaître les risques potentiels (41%). 20% arrêteraient ce traitement sans consulter.

De plus, à notre connaissance il n'y a eu aucun cas de décès déclaré suite à l'arrêt du traitement à la vue du pictogramme. D'autant plus que les femmes épileptiques avec une forme d'épilepsie dit « le grand mal » sont terrifiées à l'idée de mourir lors des crises, elles n'arrêteraient pas le traitement lorsque leur pronostic vital est engagé.

14. Souhaitez-vous mentionner des éléments complémentaires qui seraient de nature à mettre en lumière d'autres éventuels dysfonctionnements dans le processus d'indemnisation des victimes de la Dépakine ?

Il nous semble qu'il faudrait modifier le dispositif ONIAM pour:

- Inclure les autres antiépileptiques, dont la toxicité est également démontrée. C'est notamment une difficulté lorsqu'une mère a consommé pendant sa grossesse de la Dépakine en association avec d'autres antiépileptiques.

En cas d'association entre deux molécules, le Collège d'experts de l'ONIAM retient systématiquement une imputabilité à la Dépakine de 50%, ce qui est particulièrement dur pour les victimes qui ont consommé 2 produits toxiques pour le fœtus, sans avoir été informés de cette toxicité.

- **Inclure les enfants victimes de la Dépakine lorsque le père consommait de la Dépakine lors de la conception.**

COMMISSION DES FINANCES,
DE L'ÉCONOMIE GÉNÉRALE
ET DU CONTRÔLE BUDGÉTAIRE

PARIS, le 7 juillet 2023

- **Inclure les enfants de la 2ème génération.**

- Encadrer mieux les délais de traitement des dossiers par l'ONIAM, et notamment :

1. Contraindre l'ONIAM à respecter les délais instaurés par le législateur pour l'émission d'un avis définitif

2. Contraindre l'ONIAM à respecter les délais instaurés par le législateur pour l'envoi des protocoles d'indemnisation

3. Encadrer le délai de réponse des organismes de sécurité sociale à un délai de 3 mois à compter de la réception de l'avis définitif. A défaut de réponse des organismes de sécurité sociale dans ce délai, permettre à l'ONIAM d'évaluer les préjudices des victimes sans cette créance

4. Instaurer une pénalité de retard aux services de l'ONIAM en cas de non-respect des délais légaux

- Renforcer les équipes de juristes composant l'équipe valproate ONIAM. Un grand turn over des juristes instructeurs et indemnificateurs est constaté. Cela ne fait qu'augmenter les délais d'instruction et d'émission des protocoles.

- Modifier les articles L 1142-24-16 et L 1142-24-17 du Code de la santé publique afin que la substitution par l'ONIAM se fasse sans perte pour la victime : l'ONIAM, en substitution, devra appliquer le référentiel naturellement applicable au responsable

- Modifier l'article L 1142-24-18 du Code de la santé publique afin que l'ONIAM ne déduise plus l'AEEH et son complément et la PCH de l'indemnisation accordée au titre de la tierce personne.

Par ailleurs il nous semble indispensable de modifier profondément le fonctionnement de l'ONIAM pour soumettre l'Office au droit, notamment :

- Nommer un magistrat à la tête de l'ONIAM ;

- Soumettre les décisions de l'ONIAM au contrôle juridictionnel de la Cour d'appel de Paris ;

- Supprimer le référentiel ONIAM et soumettre l'ONIAM à la jurisprudence judiciaire (voir proposition Rapport IGAS 2016-021R, et Cour des comptes Rapport public février 2017).