



# DOSSIER DE PRESSE

ASSOCIATION D'AIDE AUX PARENTS  
D'ENFANTS SOUFFRANT DU SYNDROME DE  
L'ANTI-CONVULSIVANT



APESAC



@\_Marine.Martin



APESAC



@apesac

Association APESAC  
apesac.org

8 rue Ramon Saguardia - 66450 Pollestres

# SOMMAIRE

---

1. Marine Martin, Lanceuse d'Alerte.....p3

2. L'APESAC.....p7

3. Actions d'information.....p10

4. Actions judiciaires.....p15

6. Bibliographie.....p16



APESAC



@\_Marine.Martin



APESAC



@apesac

Contact Presse  
Marine MARTIN  
marine.martin@apesac.org

Je m'appelle Marine Martin, je suis la lanceuse d'alerte du scandale de la Dépakine (Valproate de sodium) médicament anti-épileptique prescrit aux femmes épileptiques ou bipolaires. Epileptique, j'ai pris depuis l'enfance ce médicament sans me douter des ravages qu'il pouvait provoquer pour le fœtus.

Peu après la naissance de mon 2ème enfant, qui accuse des malformations et troubles neurocomportementaux, je cherche à comprendre la maladie de mon fils. En 2009, je découvre par hasard sur le site du Centre de Recherches sur les Agents Tératogènes le lien entre Dépakine, malformations et autisme. Je découvre également que cela était connu depuis des décennies. Pourtant pour le grand public seule une mise en garde minimale était sur la notice "en cas de grossesse, prévenez votre médecin."



**Marine Martin**  
Présidente de l'APESAC  
Lanceuse d'Alerte sur le  
scandale de la Dépakine

En 2011 je décide de créer l'**APESAC** (Aide aux parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anti-convulsivant) des victimes de la Dépakine et autres antiépileptiques sur le modèle anglo-saxon OACS.

Je décide d'agir en alertant les médias et les pouvoirs publics. À force d'acharnement, je finis par obtenir la **réévaluation du rapport bénéfice/risque** du médicament au niveau européen en 2013/2014 avec mes homologues anglaises et irlandaises, avec la mise en place d'un **protocole** comme pour un autre médicament existant le Roaccutane.

Je vais contraindre le gouvernement à diligenter **une enquête de l'IGAS** (Inspection Générale des Affaires Sociales) pour connaître les **responsables** de ce scandale sanitaire. Cette enquête révélera l'inertie du **laboratoire Sanofi et des pouvoirs publics**, ce qui aboutira par la suite à la **création du dispositif ONIAM** (Office Nationale d'Indemnisation des Accidents Médicaux) pour les victimes de la Dépakine.

Cela résout le problème de la prescription des faits, permet une indemnisation rapide et ne nécessite pas forcément la présence d'un avocat.

En 2016 je vais négocier avec le gouvernement la **sortie d'études** pour connaître le nombre exact de victimes. 3 rapports sortiront au total : le 1er qui estimera à 4000 le nombre d'enfants nés avec des malformations, le 2nd qui dira qu'entre 2007 et 2014 : 14 000 femmes ont été enceintes sous Dépakine et que seulement 8700 enfants sont nés vivants. Enfin le dernier qui dira que 30 000 enfants sont nés atteints de troubles neurocomportementaux en France depuis le début de la commercialisation (1967).

En 2016 je vais également faire modifier la loi pour rendre obligatoire l'apposition d'un **pictogramme** sur les boîtes de Dépakine mais aussi pour tous les médicaments dangereux pour la grossesse. Je l'imposerai ensuite au niveau européen.



En 2012 je vais attaquer le laboratoire Sanofi dans une procédure au civil pour tromperie, puis j'attaquerai Sanofi au pénal en 2015 ainsi que l'Etat en 2016. L'APESAC sera la 1ère association française à porter plainte en action de groupe en 2016. En 2017 le fond d'indemnisation sera mis en place pour les victimes et les 1ères vont être indemnisées en 2019.



Sanofi a depuis été condamné dans une plainte déposée en 2007 à verser 3 millions d'euros à une petite fille née en 2002 pour ses malformations. Le laboratoire refuse de payer toutes ces condamnations et utilise tous les recours possibles pour échapper à la justice.

J'ai écrit un livre "**Dépakine le Scandale je ne pouvais pas me taire**", sorti chez Robert Lafont en 2017 et qui a reçu le Prix de la Revue médicale PRESCRIRE.

En 2018 je réussirai à avoir une étude de l'agence de santé ANSM qui pointe la foeto-toxicité de tous les antiépileptiques ainsi que la nécessité d'approfondir la question afin de donner une information éclairée à la patiente.

Début 2019 sera enfin rendu publique le fait que la Dépakine a aussi un effet transgénérationnel, c'est à dire que les enfants des enfants Dépakine sont susceptibles d'avoir des malformations ou des troubles neuro-développementaux.



En 2019 la Cour de Cassation reconnaît la défectuosité de la Dépakine. En février 2020 le juge d'instruction du dossier pénal met enfin Sanofi en examen suite à la plainte que j'avais déposée en juin 2016. Le laboratoire est poursuivi pour mise en danger de la vie d'autrui et tromperie aggravée, depuis 37 autres familles m'ont suivi et d'autres sont en train de nous rejoindre.



En 2021 grâce aux données collectées par l'APESAC, je sors un premier article scientifique dans la **revue scientifique américaine** sur **l'impact transgénérationnel du valproate** "Birth Defects Research" avec l'aide de plusieurs chercheurs et médecins français, britannique et écossais-australien.



5 janvier 2022, **l'action de groupe** que j'ai lancée en 2016 est jugée **recevable** par le Tribunal de Paris qui **reconnait la responsabilité** du laboratoire **Sanofi** qui a « commis une faute en manquant à son obligation de vigilance et à son obligation d'information » et a « produit et commercialisé un produit défectueux ».



Juin 2022 j'informe l'ANSM d'une étude scandinave dans la revue scientifique JAMA Neurology sur les effets tératogènes du **Topiramate**. Je travaille avec l'ANSM pour un **protocole** qui sortira le 6 octobre 2022, informant les patientes des risques durant la grossesse. J'ai bataillé ferme pour que les informations y figurant soient le plus simples et compréhensibles pour toutes ces femmes sous traitement.

J'espère qu'un jour mon combat pourra être adapté dans le cadre d'un téléfilm afin d'informer encore plus de familles de la problématique et surtout pour démontrer que oui, David peut gagner contre Goliath.

# La Dépakine et ses 14.000 victimes

**SANTÉ** La lanceuse d'alerte Marine Martin publie un livre dans lequel est estimé le nombre de personnes rendues handicapées par le médicament

avec de petits moyens et sans compétences en statistiques, doit trinitier ce chantier-là », attaque Marine Martin. Fin août, le ministère de la Santé avait bien estimé à quelque 14.000 le nombre de grossesses exposées à la Dépakine entre 2007 et 2014 mais, se désole la présidente de l'association Apesac, « ce travail avait laissé les familles sur leur faim car il restait absurde, circonscrit dans le temps et ne s'intéressait pas aux enfants tout...

constate que, « sans jamais reconnaître sa responsabilité, Servier a accepté d'indemniser les victimes du Mediator ». Dans cette bataille contre un Goliath du CAC 40, elle possède deux atouts : sa capacité à faire naître l'émotion et à créer du collectif. Si leurs visages ne s'étaient pas invités sur les écrans télé, les enfants Dépakine, tous coustus avec leur faciès caractéristique (lèvre supérieure fine, yeux écartés, front bombé), seraient sans doute restés oubliés, comme

in, la maman qui veut faire payer San...  
ce à une entreprise du CAC 40 ? Tenir bon et faire éclater  
sanitaires après celui du Mediator. Itinéraire d'une obstinée.



# LANCEUSE D'ALERTE

## MARINE MARTIN

**Marine MARTIN, lanceuse d'alerte**  
LE MEDIA



Marine Martin

**« Dans le scandale de la Dépakine, je ne lâche rien »**

« Nulle part on ne vous avertissait des risques... »

**Région**  
**Dépakine : le ministre de la Santé**  
la ministre de la Santé devait annoncer vendredi les résultats d'une enquête sur le médicament controversé. Ce sera mardi.

**Santé** Marisol Touraine devait annoncer vendredi les résultats d'une enquête sur le médicament controversé. Ce sera mardi.

**« J'AI OUVERT UNE BOITE DE PANDORE »**



# L'APESAC

ASSOCIATION D'AIDE AUX PARENTS  
D'ENFANTS SOUFFRANT DU SYNDROME DE  
L'ANTI-CONVULSIVANT

Marine Martin, lanceuse d'alerte du scandale de la **Dépakine**, créé **L'APESAC** en 2011. Mère de deux enfants victimes de la Dépakine, elle décide de mettre de côté sa carrière professionnelle pour se consacrer à ce combat.

L'APESAC est une association agréée par le Ministère de la Santé, reconnue d'intérêt générale. Elle travaille quotidiennement à la diffusion de l'information sur les dangers liés à la prise d'anticonvulsivants pendant la grossesse et la mise en place de mesures de prévention. Elle œuvre aussi pour les demandes de réparations.

L'association accompagne aujourd'hui plus de **8300 victimes** sur tout le territoire national à qui elle apporte au quotidien : informations, soutien, accompagnement et conseils ; dans leurs démarches médicales, administratives, scolaires, psychologiques et judiciaires.

Elle organise aussi sur tout le territoire des rassemblements régionaux avec des médecins, spécialistes et avocats.



# L'APESAC

## QUELQUES CHIFFRES

**13** déléguées bénévoles sur tout le territoire nationale.



**8314** Victimes

**1852** Avortements

**199** Décès

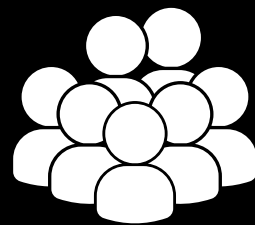
recensement des victimes d'embryofoetopathie en décembre 2024



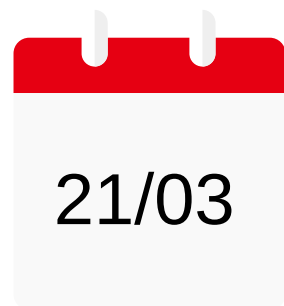


# L'APESAC

## NOS RASSEMBLEMENTS EN 2024



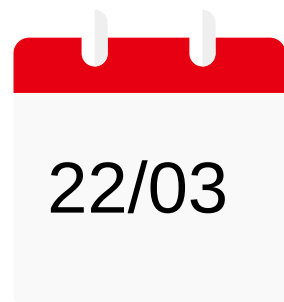
**5** rassemblements à venir en 2024



### Colloque international (Paris)

21/03

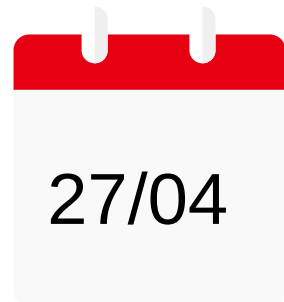
Institut la Personne en Médecine :  
Médicament, risques et crises.



### Colloque Anticor (Paris)

22/03

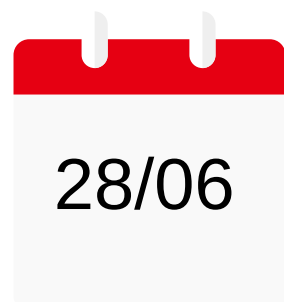
Comment lutter contre la corruption  
dans la santé et le social.



### REC (Toulouse)

27/04

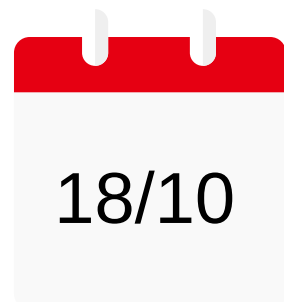
Les rencontres de l'esprit critique



### Assemblée Générale (Argelès-sur-Mer)

28/06

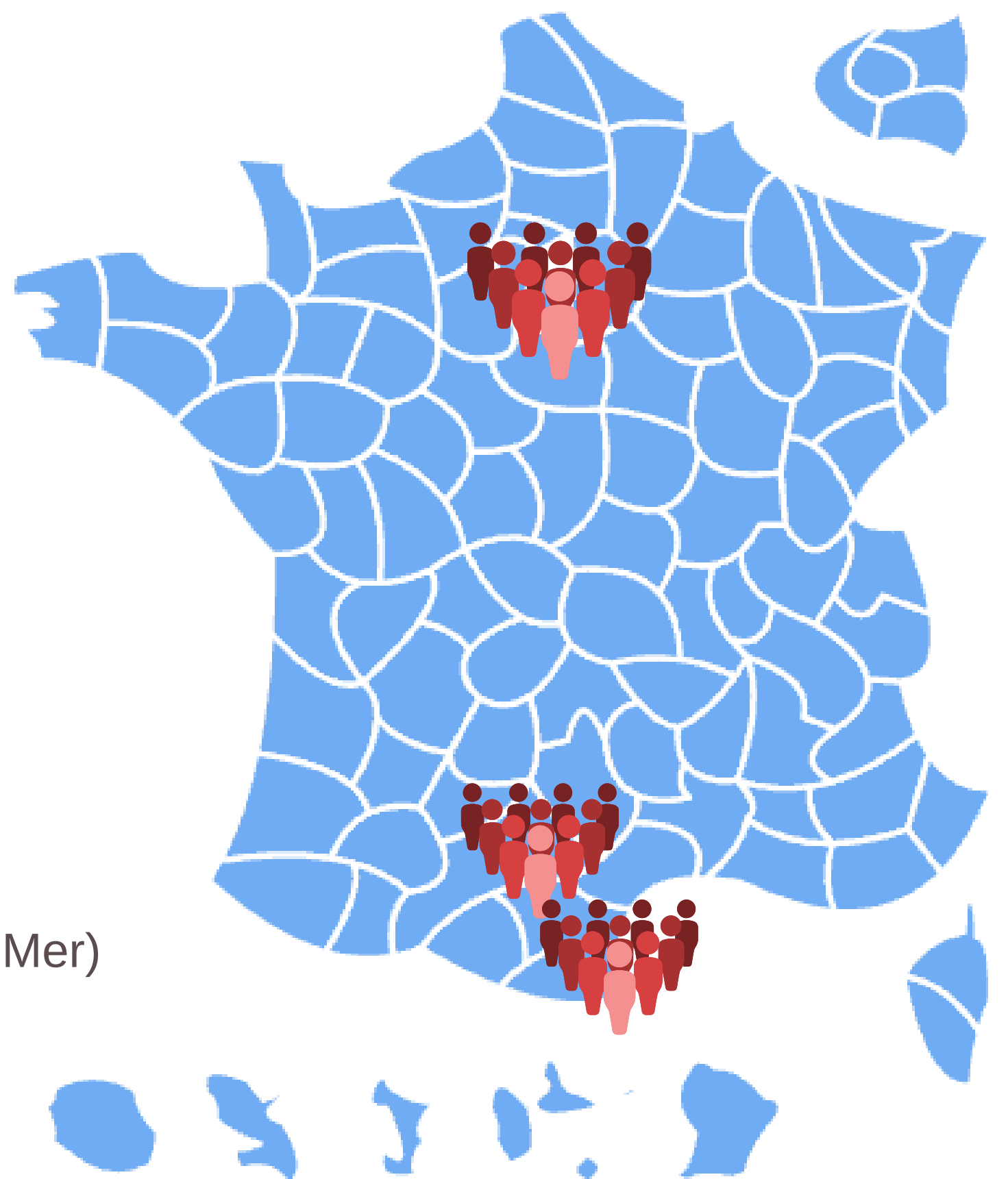
Assemblée Générale de l'APESAC



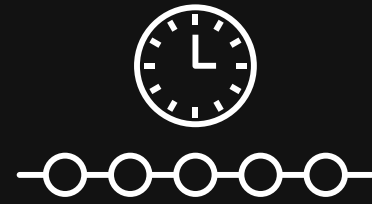
### Rencontre débat à Médiathèque de Cergy (Paris)

18/10

Table ronde de trois intervenants sur la  
thématique des Lanceurs d'Alerte



# ACTIONS D'INFORMATION



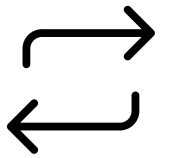
- 2011

Création de l'APESAC



- 2015

Modification de la notice et le RCP ainsi qu'un changement de condition de prescription du valproate de sodium



Extrait notice 4 juillet 2004

Extrait notice 17 avril 2015

## e) GROSSESSE - ALLAITEMENT

En cas de désir de grossesse, prévenez votre médecin, une surveillance particulière devra être mise en place.

En cas de grossesse, votre traitement devra éventuellement être adapté. Il est important de ne pas arrêter le traitement car il existe un risque de réapparition de crises pouvant avoir des conséquences pour vous ou votre enfant.

Au moment de la naissance, une surveillance attentive du nouveau-né sera nécessaire.

Prévenez votre médecin de la prise de ce médicament si vous désirez allaiter.

Extrait notice 25 janvier 2006

## e) GROSSESSE - ALLAITEMENT

### Grossesse

L'utilisation de ce médicament est déconseillée, sauf avis contraire de votre médecin, pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez rapidement votre médecin lui seul pourrait adapter le traitement à votre état.

*D'une façon générale, il convient, au cours de la grossesse et de l'allaitement, de toujours demander l'avis à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre un médicament.*

### Allaitement

En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est déconseillé.

*D'une façon générale, il convient, au cours de la grossesse et de l'allaitement, de toujours demander l'avis à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre un médicament.*

### Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

#### Grossesse

##### Conseil important à l'attention des femmes

Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin ne pourra vous prescrire le valproate qu'en cas d'échec des autres traitements. Le valproate est dangereux pour l'enfant à naître s'il est pris pendant la grossesse.

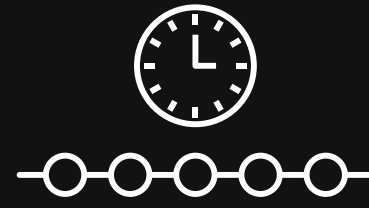
- Le valproate expose à un risque s'il est pris pendant la grossesse. Plus la dose est élevée, plus les risques sont importants ; toutefois, **toutes les doses exposent à ce risque.**
- **Les enfants exposés *in utero* au valproate présentent des risques élevés de malformations graves et de troubles du développement (intellectuel et moteur) et du comportement.** Les malformations rapportées incluent le *spina bifida* (malformation osseuse de la colonne vertébrale), des malformations de la face, de la lèvre supérieure et du palais, du crâne, du cœur, des reins, des voies urinaires et des organes génitaux ainsi que des membres.
- Si vous prenez du valproate pendant la grossesse, vous avez un risque plus élevé que les autres femmes d'avoir un enfant atteint de malformations nécessitant un traitement médical. Le valproate étant utilisé depuis de nombreuses années, **il est établi que près de 10% des enfants nés de mères sous valproate présentent des malformations, contre 2 à 3 % des enfants dans la population générale.**
- **On estime que jusqu'à 30 à 40 % des enfants d'âge préscolaire dont les mères ont pris du valproate pendant la grossesse présentent des problèmes de développement dans leur petite enfance. Les enfants concernés marchent plus tardivement et/ou parlent plus tardivement, et/ou ont des capacités intellectuelles plus faibles que les autres enfants et/ou ont des difficultés de langage et/ou de mémoire.**
- **Les troubles du spectre autistique sont plus souvent diagnostiqués chez les enfants exposés au valproate.**
- Des données limitées à ce jour indiquent que les enfants sont plus susceptibles de développer les symptômes du **trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).**
- Avant de vous prescrire ce médicament,  **votre médecin spécialiste devra vous avoir expliqué les risques possibles pour votre enfant en cas de grossesse pendant la prise de valproate.** Si par la suite vous envisagez une grossesse, vous ne devez pas interrompre votre traitement sans en avoir parlé avec votre médecin et convenu d'un autre traitement si cela est possible.
- Si vous essayez d'avoir un enfant, interrogez votre médecin spécialiste sur la prise d'acide folique. Une supplémentation en acide folique avant la grossesse pourrait diminuer le risque d'anomalies de fermeture du tube neural et de fausse couche précoce inhérents à toute grossesse. Cependant, la prévention par l'acide folique des malformations liées au valproate n'est pas prouvée à ce jour.

- 2013-2014

L'EMA procède à une réévaluation européenne des conditions de prescription de la Dépakine



# ACTIONS D'INFORMATION



## • 2015

Entrée en vigueur des recommandations européennes concernant les nouvelles conditions de prescription de la Dépakine



## • 2016

L'APESAC fait rédiger en collaboration avec le Ministère de la Santé le PNDS (Protocole de Diagnostic et de Soins)



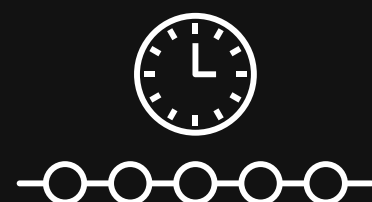
A À remplir et signer par le médecin spécialiste	B À remplir et signer par la patiente ou son représentant*
<p>Nom et prénom de la patiente : .....</p> <p>Nom et prénom de son représentant légal* (si applicable) : .....</p> <p>Je confirme que la patiente susmentionnée a besoin de valproate car :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>cette patiente ne répond pas de manière adéquate aux autres traitements, .....</li> <li>cette patiente ne tolère pas les autres traitements .....</li> </ul> <p>Je confirme que j'ai expliqué les points suivants à la patiente susmentionnée (ou représentant légal*) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les enfants exposés au valproate pendant la grossesse présentent les risques suivants : .....</li> <li>Environ 11 % de malformations congénitales majeures ; et</li> <li>jusqu'à 30 à 40 % de troubles du développement et du comportement tels que troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles conduire à des troubles importants de l'apprentissage, et un risque augmenté de troubles du spectre autistique et d'autisme.</li> <li>Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse (sauf dans des situations exceptionnelles de patientes épileptiques résistantes ou intolérantes au traitement).</li> <li>Le valproate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies :</li> <li>La nécessité qu'un médecin spécialiste réévalue régulièrement le traitement par valproate (au moins une fois par an) et la nécessité d'obtenir un test de grossesse plasmatique négatif (sensibilité minimale de 25mUI/mL) à l'initiation du traitement puis à la poursuite du traitement (test de grossesse recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité de 25mUI/mL)) (si la patiente est en âge de procréer) ;</li> <li>La nécessité d'utiliser au moins une méthode de contraception efficace sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate ;</li> <li>La nécessité de fixer un rendez-vous avec un médecin spécialiste dès qu'elle envisage une grossesse afin de s'assurer de discuter en temps utile du passage à d'autres traitements, c'est-à-dire : avant la conception et avant l'arrêt de la contraception. ....</li> <li>La nécessité de contacter son médecin spécialiste immédiatement pour réévaluer en urgence le traitement en cas de grossesse suspectée ;</li> </ul> <p>J'ai remis à la patiente ou au représentant légal* un exemplaire de la brochure patiente et je lui ai expliqué la nécessité de conserver la carte de suivi.</p> <p>Dans l'épilepsie, en cas de grossesse, je confirme que la patiente :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>est résistante ou intolérante à tous les autres traitements .....</li> <li>reçoit la dose efficace de valproate la plus faible possible .....</li> <li>est informée de la possibilité d'avoir des conseils et un soutien pendant la grossesse .....</li> <li>est informée de la nécessité d'une surveillance spécifique de son enfant à naître pendant la grossesse et de son bébé / enfant après la naissance .....</li> </ul> <p>Nom du spécialiste : .....</p> <p>Signature et tampon : .....</p> <p>Date : .....</p>	<p>J'ai discuté des éléments suivants avec mon médecin spécialiste et j'ai compris les points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pourquoi j'ai besoin du valproate plutôt que d'un autre médicament .....</li> <li>Je dois consulter régulièrement un médecin spécialiste (au moins une fois par an) pour vérifier si le traitement par valproate reste la meilleure option pour moi .....</li> <li>Les enfants dont la mère a pris du valproate pendant la grossesse, présentent les risques suivants : .....</li> <li>Environ 11 % de malformations congénitales majeures et</li> <li>jusqu'à 30 à 40 % de troubles du développement et du comportement tels que troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention, qui peuvent conduire à des troubles importants de l'apprentissage, et un risque augmenté de troubles du spectre autistique et d'autisme.</li> <li>La raison pour laquelle je dois obtenir un test de grossesse plasmatique négatif (sensibilité minimale du test : 25 mUI/mL), au début du traitement et si nécessaire par la suite (si je suis en âge d'avoir des enfants). Il est recommandé de réaliser un test de grossesse tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité de 25 mUI/mL) .....</li> <li>Je dois utiliser au moins une méthode de contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement (si je suis en âge d'avoir des enfants). L'utilisation d'au moins une méthode de contraception efficace est primordiale pendant un traitement par valproate .....</li> <li>Les différentes possibilités de contraception efficace (de préférence une méthode dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisateur, telle qu'un dispositif intra-utérin ou un implant contraceptif), ou deux méthodes de contraception complémentaires incluant une méthode barrière, doivent être utilisées. Et/ou nous avons prévu une consultation avec un professionnel spécialisé pour le conseil en matière de contraception efficace .....</li> <li>La nécessité de consulter mon médecin spécialiste dès que j'envisage une grossesse afin de m'assurer de discuter et de passer à d'autres traitements avant la conception et avant l'arrêt de la contraception .....</li> <li>Je dois demander un rendez-vous en urgence avec mon médecin spécialiste si je pense être enceinte .....</li> <li>J'ai reçu un exemplaire de la brochure patiente .....</li> <li>Dans l'épilepsie, en cas de grossesse, je confirme que j'ai discuté avec mon médecin spécialiste et compris les points suivants : .....</li> <li>J'ai la possibilité d'avoir des conseils et un soutien pendant la grossesse .....</li> <li>Il est nécessaire d'assurer une surveillance spécifique de l'enfant à naître pendant la grossesse et du développement de mon bébé / enfant après la naissance .....</li> <li>Dans le trouble bipolaire, je confirme que j'ai discuté avec mon médecin spécialiste et que j'ai compris que le valproate était contre-indiqué en cas de grossesse .....</li> <li>Je dois présenter cet accord de soins signé accompagné de l'ordonnance à la pharmacie pour chaque délivrance du traitement .....</li> </ul> <p>L'ensemble des conseils relatifs à une contraception efficace doivent être suivis, même en l'absence de règles avec un test de grossesse négatif. Ces conditions concernent également les femmes qui ne sont pas sexuellement actives, sauf si le prescripteur considère qu'il existe des raisons incontestables indiquant qu'il n'y a aucun risque de grossesse.</p> <p>Nom et prénom de la patiente : .....</p> <p>Nom et prénom de son représentant légal* (si applicable) : .....</p> <p>Signature : .....</p> <p>Date : .....</p> <p><small>*Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale ; pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal</small></p>

## • 2016-2018

L'APESAC impose par décret le pictogramme DANGER sur les antiépileptiques et autres médicaments tératogènes en 2017 puis INTERDIT en 2018



# ACTIONS D'INFORMATION



- 2016

Rapport de l'ANSM sur les malformations chez les enfants exposés in utero



- 2018 Juin

Rapport de l'ANSM sur les troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés.



ansm

Assurance  
Maladie  
Caisse Nationale

## CONCLUSIONS

Cette étude confirme un risque de troubles neuro-développementaux précoces (avant l'âge de 6 ans) - notamment de troubles envahissants du développement et de retard mental - augmenté de l'ordre de 4 à 5 fois en lien avec l'exposition à l'acide valproïque indiqué dans l'épilepsie pendant la grossesse, avec un effet dose marqué. De plus, elle fournit des informations nouvelles suggérant que la période d'exposition à risque de troubles neuro-développementaux précoces pourrait se situer plus particulièrement au cours du deuxième et/ou du troisième trimestre de la grossesse.

Le risque de troubles neuro-développementaux précoces associé aux autres antiépileptiques, notamment la lamotrigine, apparaît beaucoup moins marqué. Cependant, le risque de troubles neuro-développementaux après une exposition *in utero* à la prégabaline nécessite d'être surveillé et doit faire l'objet d'études complémentaires. Les résultats ne fournissent pas d'argument en faveur d'un effet sur le développement neurocognitif précoce de l'exposition *in utero* aux autres antiépileptiques, bien qu'une augmentation de risque ne puisse être exclue de façon certaine.

La poursuite du suivi des enfants exposés à l'acide valproïque et aux autres antiépileptiques à partir des données du SNDS, au moins jusqu'à ce qu'ils aient atteint la fin de l'école primaire, est importante afin de confirmer et d'affiner ces résultats, en complément d'une prise en charge adaptée des enfants atteints.

Risque de troubles neuro-développementaux précoces (avant l'âge de 6 ans) associé à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie en France

Etude de cohorte à partir des données du SNDS

Juin 2018

Etude réalisée par:

- Le Pôle Épidémiologie des produits de santé de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)  
Sara MIRANDA, Mahmoud ZUREIK, Rosemary DRAY-SPIRA
- Le Département d'études en santé publique de la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM)  
Pierre-Olivier BLOTIERE, Joël COSTE, Alain WEILL

L'ANSM estime que le nombre d'enfants atteints après une exposition serait de 35 000 (malformations et troubles neurodéveloppementaux)

- 2019 Avril

Réévaluation du caractère tératogène des autres antiépileptiques; Un rapport complet sur leurs dangers.

Marine Martin était présente pour représenter les familles de l'APESAC et présenter ses recommandations au sujet des autres antiépileptiques. Elle demande - entre autres - à ce qu'une réévaluation européenne soit réalisée par l'EMA pour les molécules identifiées comme étant les plus dangereuses.

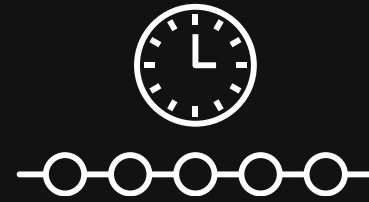


- 2020 Aout

QR Code sur les boîtes de Dépakine, Dépakote, Dépamide renvoyant vers un site dédié concernant les risques chez la femme enceinte.



# ACTIONS D'INFORMATION



• 2021 Décembre

Grâce à ses données L'APESAC fait publier la toute 1ère étude scientifique américaine sur l'impact transgénérationnel au valproate dans Birth Defects Research. Parmi 187 enfants : 43 ont des malformations et 82 ont des troubles neurodéveloppementaux



Received: 23 September 2021 | Accepted: 12 November 2021  
DOI: 10.1002/bdr2.1967

**SHORT COMMUNICATION**

**Transgenerational adverse effects of valproate? A patient report from 90 affected families**

Marine Martin<sup>1</sup> | Catherine Hill<sup>2</sup> | Susan Bewley<sup>3</sup> | Alastair H. MacLennan<sup>4</sup> | Alain Brailion<sup>5</sup>

**Abstract**  
**Background:** Valproate use during pregnancy increases risk in malformations and neurodevelopmental disorders. Data from the experimental setting in mice showed valproate is a direct inhibitor of histone deacetylase, inducing histone hyperacetylation, histone methylation, and DNA demethylation causing congenital malformations with an epigenetic inheritance. We investigated potential transgenerational adverse effects of valproate.  
**Methods:** We questioned 108 individuals (from 90 families) suffering complications due to valproate exposure in utero who were parents themselves (85 women and 23 men) about the occurrence of malformations and neurodevelopmental disorders in their children. All were member of Aide aux Parents d'Enfants souffrants du Syndrome de l'AntiConvulsivant (APESAC), a charity created in 2011 to provide personal assistance and support to families suffering complications due to valproate exposure during pregnancy.  
**Results:** Among their 187 children they reported 43 (23%) children with malformation(s) (26 hand or foot malformations; 15 dysmorphic facial features; 10 renal/urologic malformations; 6 spina bifida; 4 cardiac malformation; 2 craniosynostosis; 2 cleft lip and palate) and 82 (44%) children with neurodevelopmental disorders (63 problematic behaviors and autism; 41 psychomotor disorders; 16 language problems; 16 attention deficit; 5 mental retardation). Only 88 (47%) children had neither malformation nor developmental disorders.  
**Conclusion:** These data add to the need for funding pharmacoepidemiological investigations of epigenetic inheritance caused by drugs causing malformations or neurodevelopmental disorders. Individuals exposed in utero to valproate must be informed about the risk, so they can consider fertility options, antenatal diagnosis, and adequate early surveillance.

**KEYWORDS**  
 drug safety, epigenetic, epilepsy, neurodevelopmental disorders, teratogenicity

MARTIN ET AL.

with at least one child (F1) suffering complications due to valproate exposure in utero who was a parent themselves. Sadly, as action was slow following the earliest warnings of teratogenicity first published in 1982 in *The Lancet*, some mothers had several children exposed. There were 108 individuals (F1) suffering complications due to valproate exposure in utero who were parents themselves: 85 women and 23 men, born between 1971 and 1999. Table 1 describes the malformations and neurodevelopmental disorders reported among their 187 children (F2). 43 (23%) have malformation(s) and 82 (44%) have developmental disorder(s). Only 88 (47%) of children (F2) had neither malformation nor developmental disorders.

**4 | DISCUSSION**

Our results are compatible with a transgenerational effect of the initial teratogen, supported by previous experimental research: (a) valproate is a direct inhibitor of histone deacetylase, inducing histone hyperacetylation, histone methylation, and DNA demethylation. These epigenetic modifications during early mouse organogenesis cause congenital malformations (Tung & Winn, 2010); (b) in mice autism spectrum disorders induced by valproate can be epigenetically transmitted, at least to the third generation (Choi et al., 2016; Tartagliione et al., 2019). Further, the adverse outcomes both from F1 mothers and F1 fathers align with observations in mice showing the induction of differential histone retention sites in round spermatids and later stages which can be transmitted to subsequent generations through epigenetic transgenerational inheritance (Ben Maamar, Beck, Nilsson, McCarrey, & Skinner, 2020). The very low rate of parent-offspring transmission of malformations and/or neurodevelopmental disorders are hardly compatible with sexual activity and parenthood;

n (men)	38 F2 children (from 23 F1 men)	Total 187 F2 children (from 108 F1 parents)
3 (8%)	17 (9%)	
9 (24%)	56 (30%)	
2 (5%)	26 (14%)	
24 (63%)	88 (47%)	

mal disorder in the 187 children (F2) from 108 individuals (F1) exposed

**CONFLICT OF INTEREST**  
 Marine Martin created a charity in 2011 - Aide aux Parents d'Enfants souffrants du Syndrome de l'AntiConvulsivant - (APESAC <https://www.apesac.org/>) ("Helping Parents of Initiated lawsuits).

**ETHICS STATEMENT**  
 Not required. The interviews were performed according to the French Data Protection Act (Ref. MR-001 Règlement Général sur la Protection des Données) and registered by the National Commission for Informatics and Freedoms (CNIL): #2067661 on April 26, 2017.

**AUTHORS CONTRIBUTION**  
 Marine Martin designed the data collection instruments and collected data. Catherine Hill carried out the initial analyses. Catherine Hill and Alain Brailion drafted the initial manuscript. Marine Martin, Catherine Hill, Susan Bewley, Alastair H. MacLennan and Alain Brailion contributed to the interpretation of data, reviewed and revised the manuscript. All authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

**DATA AVAILABILITY STATEMENT**  
 The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

**ORCID**  
 Alain Brailion <https://orcid.org/0000-0001-5735-9530>

**REFERENCES**  
 Ben Maamar, M., Beck, D., Nilsson, E., McCarrey, J. R., & Skinner, M. K. (2020). Developmental origins of transgenerational sperm histone retention following ancestral exposure. *Developmental Biology*, 465, 31-45. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2020.06.008>  
 Bewley, S., Weston, J., & Marsden, A. G. (2017). Maternal use of antiepileptic agents during pregnancy and major congenital malformations in children. *The Journal of the American Medical Association*, 318, 1700-1701. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14488>  
 Choi, C. S., Gonzalez, E. L., Kim, K. C., Yang, S. M., Kim, J. W., Inheritance, D. F., ... Shin, C. Y. (2016). The transgenerational inheritance of autism-like phenotypes in mice exposed to valproic acid during pregnancy. *Scientific Reports*, 6, 36250. <https://doi.org/10.1038/srep36250>  
 Christensen, J., Giesborg, T. K., Sorensen, M. J., Schendel, D., Parner, E. T., Pedersen, L. H., & Vestergaard, M. (2013). Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *The Journal of the American Medical Association*, 309, 1696-1703. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2270>



**Alain Brailion**  
 Praticien Hospitalier à Amiens



**Catherine Hill**  
 Epidémiologiste et biostatisticienne française



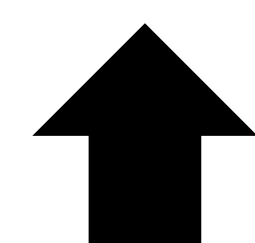
**Marine Martin**  
 Lanceuse d'Alerte du Scandale de la Dépakine



**Alastair H. MacLennan**  
 Médecin, professeur d'obstétrique et de gynécologie, chercheur médical et défenseur de la santé communautaire



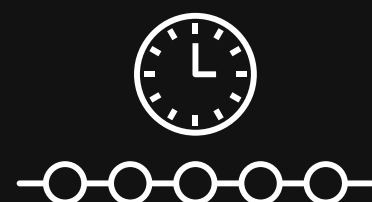
**Susan Bewley**  
 Obstétricienne consultante et professeure émérite d'obstétrique et de santé des femmes au King's College de Londres



Auteurs



# ACTIONS D'INFORMATION



- 2023 Mai et Août

Suite à une demande conjointe de l'ANSM et de l'APESAC en 2017 d'étudier les conséquences de la Dépakine (Valproate) chez les hommes épileptiques et bipolaires, l'EMA a diligenté une étude financée par les laboratoires producteurs de la Dépakine. Ce n'est que 6 ans après qu'elle verra le jour.

L'ANSM annonce la mise en place d'une information à destination des hommes consommant de la Dépakine c'est-à-dire du Valproate de Sodium au moment de la conception d'un enfant. *Le risque de troubles neuro-développementaux varie entre 5,6 % et 6,3 % chez les enfants nés de père exposé au valproate contre 2,5 % et 3,6 % pour les enfants nés de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam.*

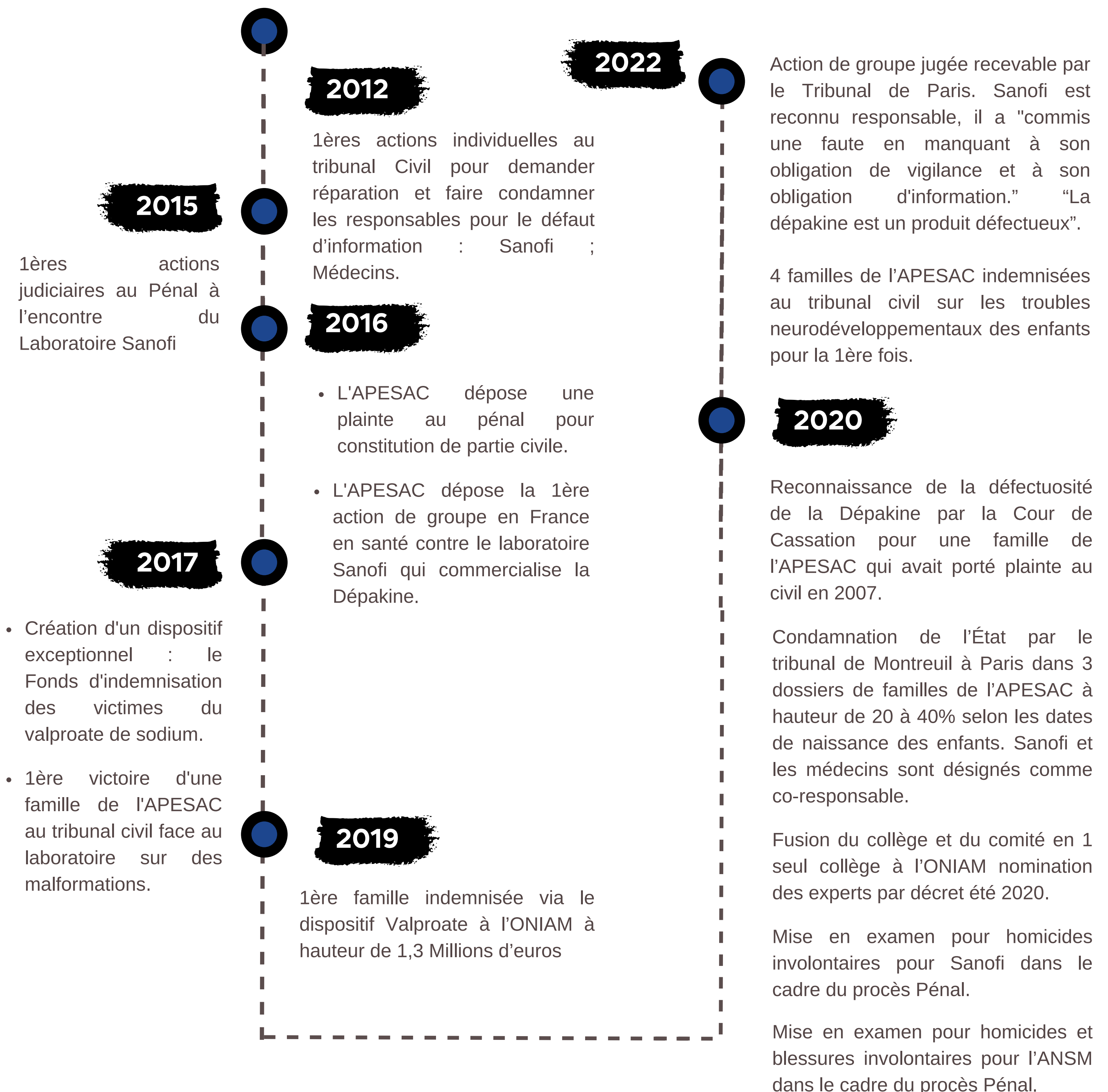


L'APESAC recense à ce jour plus de 77 enfants atteints de pères traités par valproate.

Janvier 2024, l'EMA confirme les risques neurodéveloppementaux des enfants de pères traités et informe des mesures de précautions.

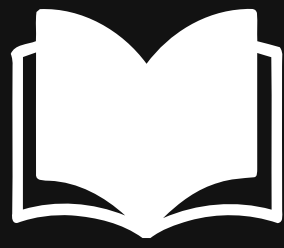
The screenshot shows the ANSM website interface. The main content area features a news article titled "Evaluation européenne du risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité par valproate dans les mois précédant la conception". The article is dated 16/05/2023 and updated on 16/08/2023. It includes a sub-heading "Actualisation du 3/8/2023" and a section for "Information des professionnels de santé et des patients dans l'attente des conclusions sur l'évaluation du risque de troubles neurodéveloppementaux". The text explains that the EMA is evaluating the potential risk of neurodevelopmental disorders in children whose fathers took valproate or its derivatives in the three months before conception. It mentions that a press release was published by the EMA and that a letter of information and a patient information sheet were also developed. The article concludes by stating that the EMA has also requested commercializing laboratories to submit requests for modification of their product authorizations to include this potential risk in the product summary and leaflets, and to submit complementary documents to better inform patients and healthcare professionals.

# ACTIONS JUDICIAIRES





## BIBLIOGRAPHIE




**Prix Prescrire 2017**

Marine Martin,  
**Lauréate du Prix Prescrire 2017**

avec *Dépakine, le scandale*  
(aux éditions Robert Laffont)



**MARINE MARTIN**  
**DÉPAKINE, LE SCANDALE**  
Je ne pouvais pas me taire  
Préface d'Irène Frachon


**Après le Médiator, le nouveau scandale sanitaire.**

Que feriez-vous si vous découvriez une vérité trop longtemps cachée et mettant potentiellement en jeu des milliers de vies ? Marine Martin, elle, n'a pas hésité. Lorsqu'elle comprend que la Dépakine, le médicament qu'elle prend chaque jour depuis des années pour soigner son épilepsie, est la cause du handicap qui touche ses deux enfants et des milliers d'autres, elle décide de se battre. Commence alors une bouleversante aventure, faite de hauts et de bas, de victoires et de défaites, d'espoirs et de déceptions. Malgré les obstacles, Marine Martin tient bon. Et réussit, à informer les patientes des dangers de la Dépakine, à faire changer les conditions de prescription de ce médicament et à mettre en place un fonds d'indemnisation pour les victimes. Plus déterminée que jamais, cette mère de famille entend bien aujourd'hui continuer le combat pour que de tels drames sanitaires ne se reproduisent plus.

Le récit poignant et haletant d'une citoyenne ordinaire devenue lanceuse d'alerte.

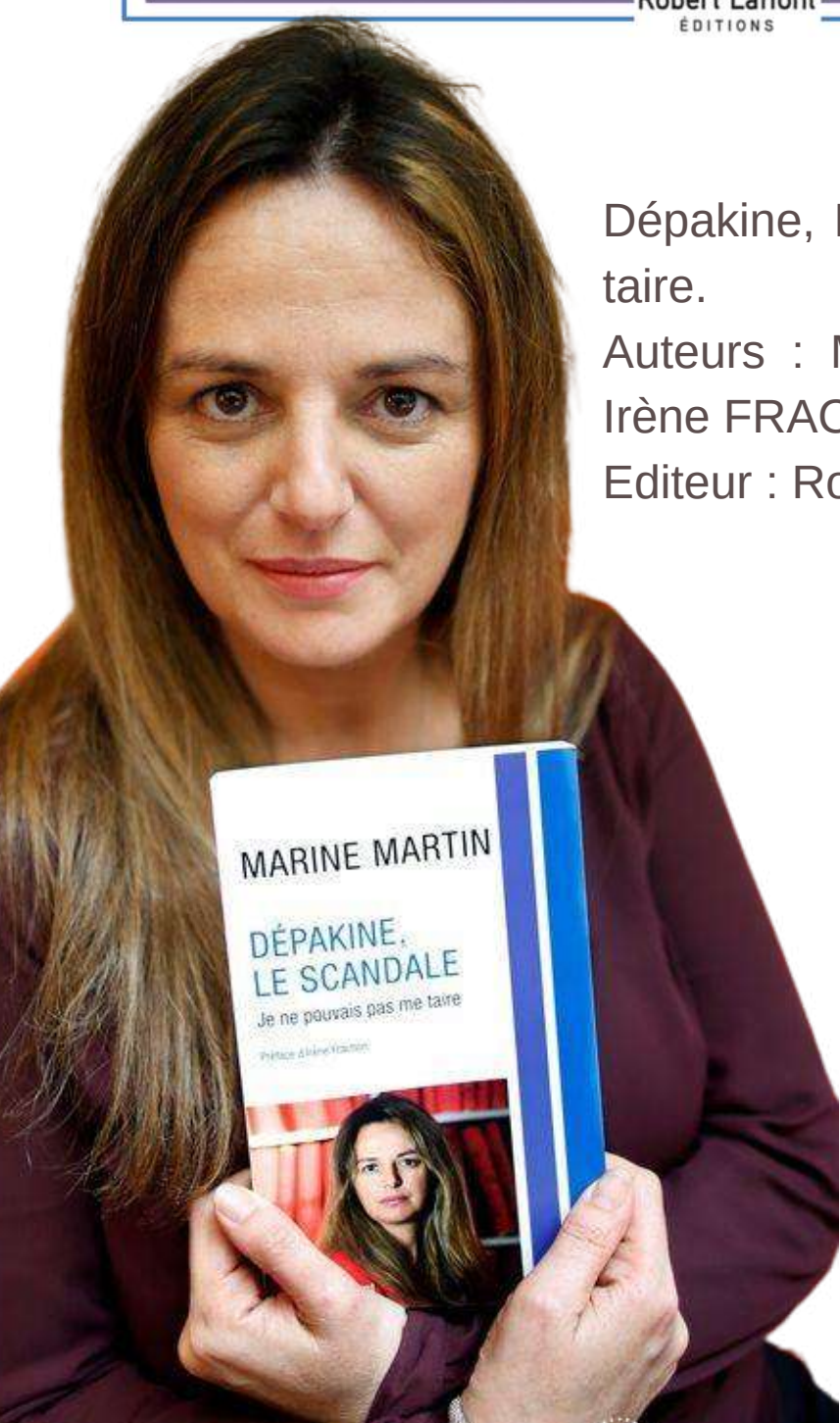
Marine Martin, 44 ans, dénonce depuis 2011 l'omerta pharmaceutique quant à l'utilisation de la Dépakine. Mère de deux enfants atteints de malformations, elle fait de son propre combat un message politique.

**Robert Laffont, Julliard, NiL, Seghers**  
30, place d'Italie - CS 51391 - 75627 Paris Cedex 13 ☎ 01 53 67 14 00  
www.laffont.fr

**ENFANTS DÉPAKINE**  
Marc Dantan • Marine Martin  
APESAC

Livre Photo, *Enfant Dépakine*.  
Photographe Marc Dantan.



*Dépakine, Le Scandale, Je ne pouvais pas me taire.*


Auteurs : Marine MARTIN, Clotilde CADU Dr Irène FRACHON (préface)

Editeur : Robert LAFFONT

Flore Talamon - Bruno Loth

**LANCEURS D'ALERTE**

Préface d'Irène Frachon




Delcourt/Ecrages

Au travers l'histoire de 9 lanceurs d'alerte, on retrouve celle de Marine MARTIN, lanceuse d'alerte du scandale de la Dépakine.

Auteur : Flore Talamon  
Illustrateur : Bruno Loth  
Editeur : Delcourt

# CONTACT



**Marine Martin**  
Présidente de l'APESAC  
06 76 82 93 84  
[marine.martin@apesac.org](mailto:marine.martin@apesac.org)

**Association APESAC**

8 rue ramon saguardia  
66450 Pollestres



YouTube



# APESAC

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