



# DOSSIER DE PRESSE

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



APESAC



@\_Marine.Martin



APESAC



@marinemartinapesac



APESAC



APESAC

Association APESAC

[apesac.org](http://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.....p16

6. Bibliographie.....p18



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, 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** 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 ». La même année Sanofi sera reconnu coupable pour le défaut d'information dans 3 dossiers au civil. En fin d'année nous réussissons en collaboration avec l'ANSM à faire **contre-indiquer un autre antiépileptique l'EPITOMAX**, l'APESAC sortira un flyer spécialement conçu pour les femmes utilisant ce médicament.



En mai 2023 les résultats de l'étude demandée à l'EMA en 2017 pour **les pères traités par Dépakine** sortiront et démontreront le lien de causalité entre la prise de cet antiépileptique par l'homme et **les troubles neurodéveloppementaux chez leur descendance**.

En septembre 2024 après 12 ans de procédure, le Tribunal Judiciaire de Paris condamne Sanofi dans le dossier de Marine Martin pour la **défectuosité de la Dépakine et sur le régime de la faute**.

La même année nous obtiendrons la mise en place d'un livret pour les hommes ainsi qu'une attestation d'information partagée. Nous réussissons également à faire **contre-indiquer un autre antiépileptique : Le Tégrétol**.

# 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 trituer 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 l'air 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 cousins 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.



MILLE ET UNE VIES  
UNE MERE CONTRE LES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES

MERCREDI 17 NOVEMBRE 2021 | N° 23313 | 2,40 € l'Humanité.fr  
LE JOURNAL FONDÉ PAR JEAN JAURÈS



Lanceurs d'alerte comment protégés qui dérangent  
proposition de loi vise à renforcer les droits de ces citoyens



Marine MARTIN, lanceuse d'alerte

# MARINE MARTIN

# LANCEUSE D'ALERTE

Marine MARTIN, lanceuse d'alerte

ENVOYÉ SPÉCIAL



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

au niveau des interactions sociales et il a des problèmes de repères dans l'espace. Salomé a 21 ans. Elle est moins touchée et s'en sort mieux. Elle veut de finir sa licence de maths et veut devenir prof. Elle a aussi écrit un livre de fantasy. Je suppose que voir leur maman se battre et changer les lois leur donne la force d'essayer de mener à bien leurs projets, de ne pas avoir peur de tenter des choses. Combat a changé toute votre vie... J'ai découvert le lien entre la Dépakine et l'autisme de mes enfants en 2009. J'ai créé l'association d'aide aux parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anti-convulsivant (Apevac) en 2011. La médiatisation m'a obligée à faire un choix. Faisais-je responsable de la crise de nerfs, il leur faut les moyens d'avoir quelqu'un pour les aider et les soulager au quotidien. Ces femmes épileptiques ont des enfants extrêmement malades. Entre la maladie de la mère et celle de l'enfant...

C'est comme ça que j'ai réussi à faire imposer le pictogramme de la femme enceinte sur les boîtes de médicaments. J'ai appris que la seule chose qui fait avancer les politiques, c'est leur image et la presse. Je fais pression sur eux en menaçant de les dénoncer dans les médias. Quand j'arrive avec des caméras de télévision, bizarrement, on me reçoit. Je suis désormais entendue. Quelle est l'urgence aujourd'hui ? Que les victimes soient indemnisées pour être soignées correctement. Les parents sont au bord de la crise de nerfs, il leur faut les moyens d'avoir quelqu'un pour les aider et les soulager au quotidien. Ces femmes épileptiques ont des enfants extrêmement malades. Entre la maladie de la mère et celle de l'enfant...

« Nulle part on ne vous avertissait des risques »

Région  
La phagothérapie en quête de reconnaissance

## 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.

Quatre mois d'attente, et quatre jours de plus après le rendez-vous manqué de ce vendredi 19 février. À 11 h, Marisol Touraine elle-même devait rendre les conclusions d'une enquête générale des affaires sociales sur la Dépakine, un anti-épileptique accusé d'effets indésirables graves sur les fœtus lorsque la mère enceinte est sous traitement. Marine Martin, dont les deux enfants touchés, avait fait le déplacement. Elle avait été invitée à l'Assemblée nationale pour déposer son rapport. Mais elle n'a pas pu y aller. Elle a donc écrit un livre, « Mille et une vies », qui raconte son combat. Elle a aussi écrit un livre de fantasy. Je suppose que voir leur maman se battre et changer les lois leur donne la force d'essayer de mener à bien leurs projets, de ne pas avoir peur de tenter des choses. Combat a changé toute votre vie... J'ai découvert le lien entre la Dépakine et l'autisme de mes enfants en 2009. J'ai créé l'association d'aide aux parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anti-convulsivant (Apevac) en 2011. La médiatisation m'a obligée à faire un choix. Faisais-je responsable de la crise de nerfs, il leur faut les moyens d'avoir quelqu'un pour les aider et les soulager au quotidien. Ces femmes épileptiques ont des enfants extrêmement malades. Entre la maladie de la mère et celle de l'enfant...

Comment vont vos enfants aujourd'hui ?  
MARINE MARTIN : Nathan a 18 ans. Je crois qu'il est heureux, mais il a des difficultés. Il a des problèmes de repères dans l'espace. Salomé a 21 ans. Elle est moins touchée et s'en sort mieux. Elle veut de finir sa licence de maths et veut devenir prof. Elle a aussi écrit un livre de fantasy. Je suppose que voir leur maman se battre et changer les lois leur donne la force d'essayer de mener à bien leurs projets, de ne pas avoir peur de tenter des choses. Combat a changé toute votre vie... J'ai découvert le lien entre la Dépakine et l'autisme de mes enfants en 2009. J'ai créé l'association d'aide aux parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anti-convulsivant (Apevac) en 2011. La médiatisation m'a obligée à faire un choix. Faisais-je responsable de la crise de nerfs, il leur faut les moyens d'avoir quelqu'un pour les aider et les soulager au quotidien. Ces femmes épileptiques ont des enfants extrêmement malades. Entre la maladie de la mère et celle de l'enfant...

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



DES SOUPÇONS DÈS LES ANNÉES 1970...  
Depuis quand le danger du valproate de sodium aurait-il dû être signalé aux patientes ? Selon un document interne à Sanofi datant de début 2003, que s'est procuré le JDD, le fabricant avait connaissance d'un risque dès les années 1970 et bien que le risque paraît...

Victimes de l'antiépileptique Dépakine seront indemnisées  
Lanceuse d'alerte Marine Martin gagne une bataille

un combat long et complexe, épaulé par Charles Joseph Oudin, avocat des victimes du Mediator. « Elle est parvenue à obtenir la reconnaissance de son statut de lanceuse d'alerte », salue Sophie Jostin-Noray, son avocate. En octobre 2014, la européenne change. Depuis, la Dépakine ne sera prescrite en France qu'à la dernière intention et les patientes souhaitent une grossesse sans informations des risques : à 40 % de chances que l'enfant présente des retards de développement, malformations troubles neurologiques. Pour ce qui est du fonds d'indemnisation des victimes, c'est l'Etat qui mettra main à la poche, avant de se retourner contre Sanofi. Même si « ce n'est pas contribuable de payer », s'insurge la lanceuse d'alerte, cette aide devrait s'adresser aux familles. « J'espère que cela permettra à mon fils Nathan d'avoir une sœur pour l'aider tout au long de sa vie. Je ne sais pas quel sera son degré d'autonomie. »

## Lanceuse d'alerte

ils ont fait l'année 7/7 La Catalane Marine Martin a déclaré la guerre à un médicament, la Dépakine. Première lanceuse d'alerte en France, elle a obtenu la reconnaissance de son statut de lanceuse d'alerte. Elle a aussi écrit un livre de fantasy. Je suppose que voir leur maman se battre et changer les lois leur donne la force d'essayer de mener à bien leurs projets, de ne pas avoir peur de tenter des choses. Combat a changé toute votre vie... J'ai découvert le lien entre la Dépakine et l'autisme de mes enfants en 2009. J'ai créé l'association d'aide aux parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anti-convulsivant (Apevac) en 2011. La médiatisation m'a obligée à faire un choix. Faisais-je responsable de la crise de nerfs, il leur faut les moyens d'avoir quelqu'un pour les aider et les soulager au quotidien. Ces femmes épileptiques ont des enfants extrêmement malades. Entre la maladie de la mère et celle de l'enfant...

# 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

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

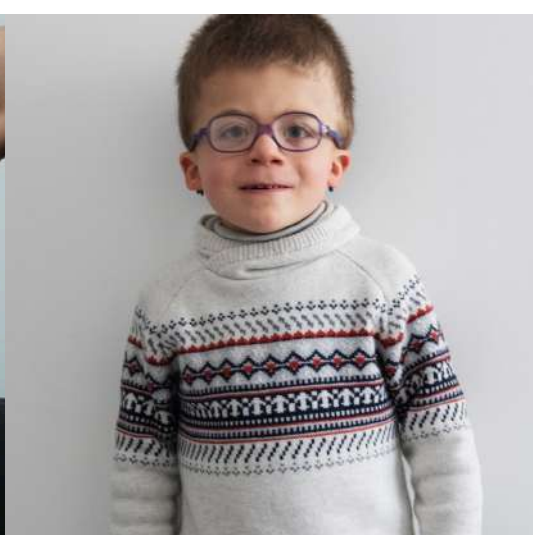


**8672** Victimes

**1907** Avortements

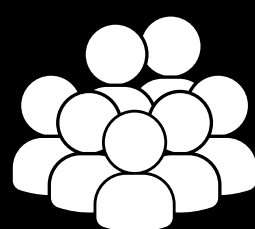
**212** Décès

recensement des victimes d'embryofoetopathie en avril 2026



# L'APESAC

## ÉVÈNEMENTS



08/04

### Intervention Lycée Arago

Intervention de Marine Martin devant une classe de 1ere au Lycée Arago. Sujet : Quels procédures possibles pour lancer une alerte ? Le scandale de la Dépakine

01/07

### Assemblée Générale

Assemblée Générale de l'APESAC en visioconférence

12/09

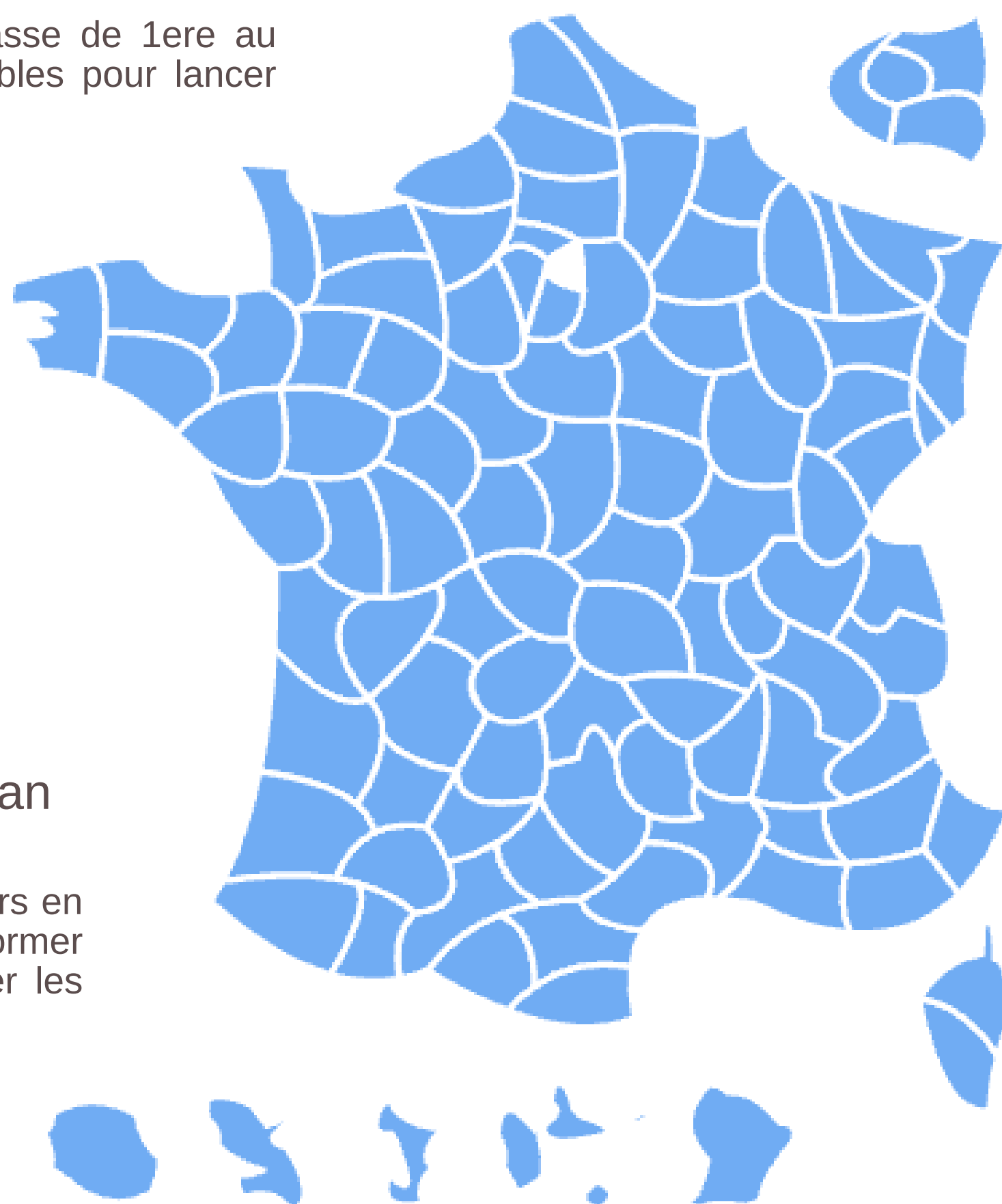
### Forum des associations

L'APESAC est au forum des associations de Pollestres, rencontre avec les familles.

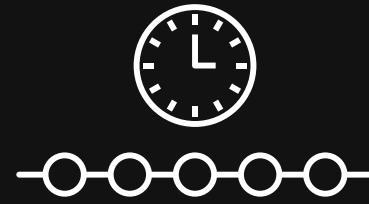
03/10

### Journée des associations à Perpignan « Valeurs en Fêtes »

Journée des associations à Perpignan « Valeurs en Fêtes » L'APESAC a tenu son stand afin d'informer des dangers des antiépileptiques et rencontrer les familles.



# ACTIONS D'INFORMATION



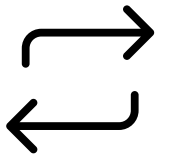
- 2011

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.

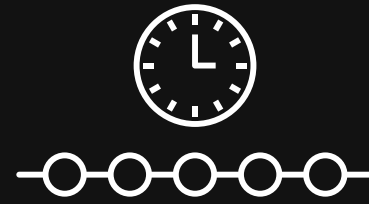
- Le valproate expose à un risque s'il est pris pendant la grossesse. Plus la dose est élevée, plus les risques sont importants ; toutefois, **toutes les doses exposent à ce risque.**
- **Les enfants exposés in utero au valproate présentent des risques élevés de malformations graves et de troubles du 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)



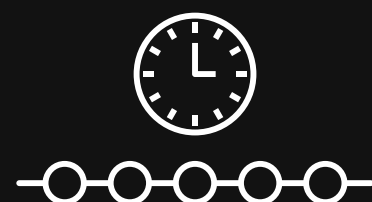
A À remplir et signer par le médecin spécialiste	B À remplir et signer par la patiente ou son représentant*
<p>Nom et prénom de la patiente : .....</p> <p>Nom et prénom de son représentant légal* (si applicable) : .....</p> <p>Je confirme que la patiente susmentionnée a besoin de valproate car :</p> <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 :           <ul style="list-style-type: none"> <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 conduisant à des troubles importants de l'apprentissage, et un risque augmenté de troubles du spectre autistique et d'autisme.</li> </ul> </li> <li>Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse (sauf dans des situations exceptionnelles de patientes épileptiques résistantes ou intolérantes au valproate) et 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 d'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 le 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 après l'arrêt du traitement (si la patiente est en âge de procréer).....</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 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 : ..... 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 ..... <input type="checkbox"/></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 ..... <input type="checkbox"/></li> <li>Les enfants dont la mère a pris du valproate pendant la grossesse, présentent les risques suivants : ..... <input type="checkbox"/></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) ..... <input type="checkbox"/></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 ..... <input type="checkbox"/></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..... <input type="checkbox"/></li> <li>La nécessité de consulter mon médecin spécialiste dès que j'envisagerai 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 ..... <input type="checkbox"/></li> <li>Je dois demander un rendez-vous en urgence avec mon médecin spécialiste si je pense être enceinte ..... <input type="checkbox"/></li> <li>J'ai reçu un exemplaire de la brochure patiente ..... <input type="checkbox"/></li> <li>Dans l'épilepsie, en cas de grossesse, je confirme que j'ai discuté avec mon médecin spécialiste et compris les points suivants :           <ul style="list-style-type: none"> <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> </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 : ..... 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, Jolii 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.

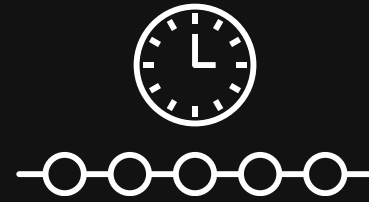


- 2020 Aout

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 disorder(s).

**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; Tartaglione 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;

	38 F2 children (from 23 F1 men)	Total 187 F2 children (from 108 F1 parents)
n	3 (8%)	17 (9%)
men	3 (24%)	56 (30%)
women	2 (5%)	26 (14%)
total	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 Children Suffering from Anti-Convulsant Syndrome") and initiated lawsuits.

**ETHICS STATEMENT**  
Not required. The interviews were performed according to the French Data Protection Act (Ref. MR-001 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>  
Bromley, R. L., Weston, J., & Marson, 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.2017.14485>  
Choi, C. S., Gonzales, E. L., Kim, K. C., Yang, S. M., Kim, J. W., Mabeungu, 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., Gronborg, T. K., Sorensen, M. J., Schendel, D., Parner, E. T., Pedersen, L. H., & Vestergaard, M. (2011). 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



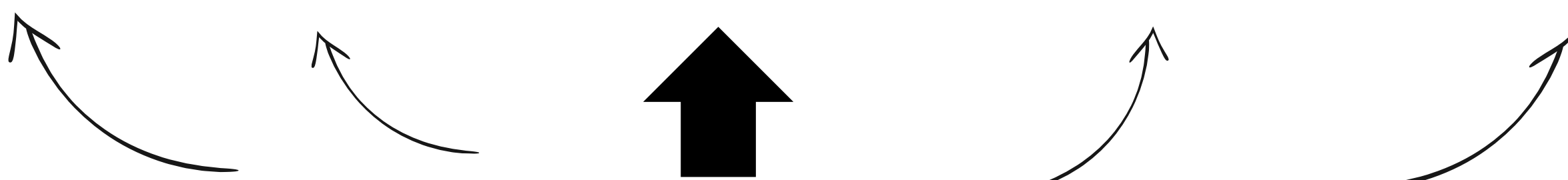
**Marine Martin**  
Lanceuse d'Alerte du Scandale de la Dépakine



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

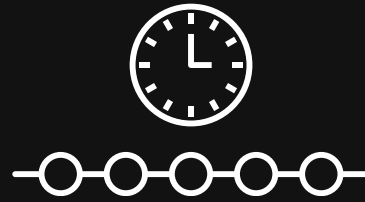


**Susan Bewley**  
Obstétricienne consultante et professeure émérite d'obstétrique et de santé des femmes au King's College de Londres



Auteurs

# ACTIONS D'INFORMATION



## • 2022 / 2024

En Mai 2022 le Topiramate = Epitomax un antiépileptique prescrit majoritairement pour les migraineuses et épileptiques est désormais contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer et enceintes. Marine Martin bataille ferme et obtient la sortie d'une attestation d'information partagée informant médecins et patientes traitées par Epitomax des risques pour l'enfant exposé pendant la grossesse :

- 8,2 % (hypospadias, fentes labiales et palatines, microcéphalies)
- 6 % de troubles du spectre autistique et un risque de 8 % de déficience intellectuelle.

En Décembre 2024 le Trégrétole = Carbamazépine est à son tour contre indiqué chez la femme enceinte et en âge de procréer suite au travail de l'APESAC et de son Conseil Scientifique.

L'ANSM communiquera sur la mise en place d'une attestation d'information partagée informant que :

- 5,9% des enfants exposés souffrent de malformations. Elle ne donne pas de pourcentage sur les troubles neuro-développementaux.

L'APESAC quant à elle se basera sur l'étude de Madley Dowd et al nature pour donner un chiffre de 10,3% de troubles neuro-développementaux



**ATTESTATION D'INFORMATION PARTAGÉE**  
Attestation destinée aux filles, aux adolescentes, aux femmes susceptibles d'avoir des enfants et aux femmes enceintes pour lesquelles un traitement une spécialité à base de topiramate est envisagé ou est en cours.

**EPITOMAX® et ses génériques**

- ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.
- Cette attestation vise à s'assurer que toutes les informations et les risques relatifs à l'utilisation du topiramate pendant la grossesse ont bien été expliqués à la patiente (et/ou son représentant \*) et ont bien été compris. Elle doit être remise par le prescripteur et co-signée par le prescripteur et la patiente (ou son représentant \*). Les médicaments à base de topiramate disposent d'une AMM en France l'épilepsie et la migraine.
- Chez les filles, adolescentes et femmes susceptibles d'avoir des enfants, un traitement par topiramate doit être initié et renouvelé annuellement **uniquement par un spécialiste neurologue ou pédiatre un médecin compétent « douleur »**. Dans l'intervalle d'un an, le traitement peut être renouvelé ; tout médecin.
- Chez les patientes présentant une stérilité définitive, ce traitement peut être initié par tout médecin en effet pour ces patientes, les restrictions précitées de prescription et de délivrance du topiramate s'appliquent pas.
- Chez les patientes ne présentant aucun risque de grossesse, temporaire ou définitif, seul le FEUILLE cette attestation doit être présenté à la pharmacie lors de la dispensation.
- La présente attestation (FEUILLE 2) doit être complétée (parties A et B) et signée par le médecin spécialiste neurologue ou pédiatre ou le médecin compétent « douleur » et la patiente (ou son représentant \*) :
  - à l'initiation du traitement,
  - puis chaque année,
  - ou à tout moment si la patiente envisage une grossesse ou est enceinte.
- Un exemplaire complété et signé :
  - sera conservé et archivé par le médecin spécialiste neurologue ou pédiatre ou le médecin compétent « douleur » (il est conseillé de sauvegarder une version électronique dans le dossier de la patiente),
  - sera conservé par la patiente (ou son représentant \*).
- Une copie sera transmise au médecin traitant.

(\*) Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale ; pour les patientes majeures par la loi, le représentant légal.

**Références :**

(\*)Cohen JM, Alvestad S, Costa CE, et al. Comparative Safety of Antiepileptic Medication Monotherapy for Major Malformation. *JAMA Neurol.* 2022; 79(3):551-562.

(\*\*\*)Hernandez-Diaz S, McEneaney TE, Parnell PB et al. Fetal Growth and Premature Delivery in Pregnant Women on Anti-epileptic Drugs. *Registre nord-américain des grossesses sous médicaments antiépileptiques.* *Ann Neurol.* 2017 Sept;82 (3):457-465. doi:10.1002/ana.25031. PMID:2885694

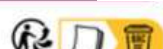
(\*\*\*\*)Ces données sont issues de deux études observationnelles basées sur le suivi de près de 300 enfants issus des registres de grossesse nordiques.

Bjerk M, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiepileptic Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol.* Publié en ligne le 31 mai 2022. doi:10.1001/jamaneuro.2022.1269.

Dreier JW, Bjerk M, Alvestad S, et al. Prenatal Exposure to Antiepileptic Medication and Incidence of Childhood and Adolescent Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol.* Publié en ligne le 17 avril 2023. doi: 10.1001/jamaneuro.2023.0674. En ligne avant impression 37067807.

Une troisième étude observationnelle menée aux États-Unis ne suggère pas de sur-risque chez environ 1 000 enfants âgés de 8 à 10 ans, femmes épileptiques exposées au topiramate in utero, par rapport aux enfants nés de femmes épileptiques non exposées à l'antiépileptique.

Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al. Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. *EXTRAIT DE L'ICPE 2022, la 38<sup>e</sup> Conférence internationale sur la pharmacopépidémiologie et la prise en charge du médicament (ICPE), Copenhague, Danemark, 26-28 août 2022. Pharmacopépidemiol Drug Saf.* 2022; 31 Suppl 2:3-678. abstr.



## Attestation d'information partagée

Attestation destinée aux filles, aux adolescentes, aux femmes susceptibles d'avoir des enfants et aux femmes enceintes (et/ou leur représentant\*) pour lesquelles un traitement par carbamazépine est envisagé ou est en cours :

### TEGRETOL® et ses génériques

- Cette attestation est remise par un médecin aux filles, aux adolescentes, aux femmes susceptibles d'avoir des enfants et aux femmes enceintes (et/ou leur représentant\*) pour lesquelles un traitement par carbamazépine est envisagé ou déjà en cours.
- Cette attestation vise à s'assurer que tous les risques et les informations relatifs à l'utilisation de la carbamazépine pendant la grossesse ont bien été expliqués à la patiente (et/ou son représentant\*) et ont bien été compris.
- La carbamazépine est autorisée dans les indications suivantes : épilepsie, trouble bipolaire, états d'excitation maniaque ou hypomaniaque, névralgies du trijumeau et du glossopharyngien ou douleurs neuropathiques.
- Chez les patientes ne présentant aucun risque de grossesse, temporaire ou définitif, seul le FEUILLE 1 de cette attestation doit être présenté à la pharmacie lors de la dispensation.
- Cette attestation doit être complétée et signée par le médecin prescripteur (Section A) et la patiente ou son représentant\* (Section B) :
  - à l'initiation du traitement,
  - puis chaque année,
  - et quand la patiente envisage une grossesse ou est enceinte.
- Un exemplaire complété et signé :
  - sera conservé et archivé par le médecin prescripteur (il est conseillé de sauvegarder une version électronique dans le dossier de la patiente),
  - sera conservé par la patiente (ou son représentant\*),
  - une copie sera transmise au médecin traitant si le médecin prescripteur n'est pas le médecin traitant.
- Cette attestation signée datant de moins d'un an devra impérativement être présentée à la pharmacie par la patiente (ou son représentant\*) accompagnée de l'ordonnance pour toute délivrance du médicament.

Le résumé des caractéristiques du produit et la notice sont consultables sur la base de données publiques des médicaments :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Des documents complémentaires sont disponibles sur le site de l'ANSM à l'adresse suivante :

<https://ansm.sante.fr/documents/referenc/mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque-mari>



Ce document a été élaboré sous l'autorité de l'ANSM en collaboration avec les associations de patients, les sociétés savantes et les laboratoires commercialisant des médicaments à base de carbamazépine qui en assurent la diffusion.

### RAPPELS POUR LES PATIENTES

La grossesse est une période particulière pendant laquelle les médicaments sont en général à éviter. Il peut toutefois y avoir des exceptions, notamment en cas de maladie chronique. Dans le cas où l'arrêt du traitement n'est pas possible, la patiente doit être informée des risques encourus pour l'enfant à naître.

**Dans tous les cas, il est important de ne pas arrêter, modifier ou commencer un traitement sans l'avis d'un professionnel de santé (médecin, pharmacien ou sage-femme).**

- Cas particulier pour les patientes atteintes d'épilepsie**
- Le traitement antiépileptique permet de diminuer la fréquence ou de supprimer les crises ainsi que leurs conséquences (chutes, accidents, mort subite...).
  - Le choix du traitement dépend en partie du type d'épilepsie.
  - Cependant, compte tenu des risques pour l'enfant à naître que peut entraîner la prise de ce médicament, celui-ci peut être inadapté pendant la grossesse. Il est donc essentiel d'anticiper tout projet de grossesse et d'en parler avec votre médecin afin qu'il puisse adapter votre prise en charge en modifiant votre traitement si nécessaire.
  - Il existe différents types de médicaments pour l'épilepsie. Ils ne présentent pas tous les mêmes risques pendant la grossesse. Pour obtenir des informations sur ces traitements, vous pouvez consulter la fiche d'information « antiépileptiques et projet de grossesse » en flashant ce QR code.
  - Dans tous les cas, n'arrêtez jamais votre traitement antiépileptique. En effet, mal prise en charge, votre épilepsie peut être dangereuse pour vous mais aussi pour votre futur enfant.

- Cas particulier pour les patientes atteintes de troubles bipolaires ou états d'excitation maniaque ou hypomaniaque**
- Le traitement de votre trouble par la carbamazépine permet de stabiliser votre humeur.
  - Cependant, compte tenu des risques pour l'enfant à naître que peut entraîner la prise de ce médicament, celui-ci peut être inadapté pendant la grossesse. Il est donc essentiel d'anticiper tout projet de grossesse et d'en parler avec votre médecin afin qu'il puisse adapter votre prise en charge en modifiant votre traitement si nécessaire.
  - Dans tous les cas, n'arrêtez jamais votre traitement par carbamazépine. En effet, un arrêt brutal du traitement peut conduire à l'apparition d'un épisode maniaque ou dépressif qui pourrait être délétère pour le déroulement de votre grossesse.
- Pour les patientes qui souffrent de névralgie du trijumeau ou de douleurs neuropathiques et traitées par carbamazépine, en cas de grossesse prévenez dès que possible le médecin qui prend en charge vos douleurs pour qu'il adapte votre traitement.**

\*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.

Version 1 - 10/2024 - Document élaboré et diffusé sous l'autorité de l'ANSM.

**B** A remplir et signer par la patiente ou son représentant \*

J'ai / Mon représentant\* a discuté des éléments suivants avec mon médecin spécialiste et j'ai / mon représentant\* a compris les points suivants :

- Pourquoi j'ai besoin du topiramate plutôt que d'un autre médicament.
- Je dois consulter au moins une fois par an un médecin spécialiste pour vérifier si le traitement par topiramate reste la meilleure option pour moi.
- Les enfants exposés au topiramate pendant la grossesse présentent les risques suivants :
  - Risque de malformations congénitales majeures, environ trois fois supérieur à celui observé dans le groupe de comparaison (\*). Ces malformations incluent des fentes des lèvres et du palais (fentes labiales et palatines), des atteintes des organes génitaux (hypospadias) et une diminution de la taille de la tête et du cerveau (microcéphalies). Selon les dernières études, le risque observé de malformations majeures s'élève jusqu'à 9,5 %.
  - Risque augmenté de petit poids à la naissance du nouveau-né (\*\*).
  - Risque de troubles neurodéveloppementaux 2 à 3 fois plus élevé que celui observé dans le groupe de comparaison (\*\*).
- L'extrapolation des résultats de cette étude à la population française permet d'estimer :
  - un risque de survenue de troubles du spectre autistique jusqu'à 6 %
  - un risque de survenue d'une déficience intellectuelle jusqu'à 8 %
  - un risque de survenue de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)

**Ces risques de troubles neuro-développementaux ne sont pas visibles à l'échographie :**

- Les enfants exposés au topiramate doivent faire l'objet d'une surveillance spécifique pendant la grossesse et après la naissance.
- La raison pour laquelle je dois obtenir un test de grossesse plasmatique négatif, avant le début du traitement et si nécessaire par la suite (si je suis susceptible d'avoir des enfants). Des tests de grossesse pourront être réalisés durant le traitement si nécessaire selon l'avis de mon médecin.
- Je dois utiliser au moins une méthode de contraception hautement efficace (par exemple un dispositif intra utérin ou stérilet ou 2 méthodes de contraception complémentaires comme la pilule avec une méthode de contraception barrière (préservatif ou diaphragme), sans interruption, pendant toute la durée du traitement par topiramate et pendant au moins un mois après son arrêt (si je suis susceptible d'avoir des enfants). En effet, le topiramate peut rendre ma pilule contraceptive moins efficace.
- Et/ou nous avons prévu une consultation avec un professionnel spécialisé pour des conseils en matière de contraception efficace.
- La nécessité de consulter mon médecin spécialiste dès que j'envisage une grossesse afin d'en discuter et de recourir à d'autres traitements avant l'arrêt de la contraception et avant la conception.
- Je dois demander un rendez-vous en urgence avec mon médecin spécialiste si je pense être enceinte.
- Le topiramate pour l'épilepsie est contre-indiqué pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée, et chez les patientes susceptibles de procréer n'utilisant pas de contraception hautement efficace. La seule exception concerne une patiente épileptique avec un projet de grossesse mais pour laquelle il n'existe pas d'alternative appropriée et qui a été pleinement informée des risques liés à la prise de topiramate pendant la grossesse.
- Dans l'épilepsie, en cas de grossesse, je confirme que j'ai discuté avec mon médecin spécialiste et compris les points suivants :
  - J'ai compris que le topiramate est contre-indiqué pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue, c'est-à-dire si c'est le seul traitement qui me convient après examen des autres traitements disponibles.
  - J'ai compris que je ne dois pas arrêter mon traitement sans avoir vu mon médecin car un arrêt brutal du traitement peut conduire à la récurrence des crises, ce qui pourrait avoir de graves conséquences pour moi et pour mon enfant.
  - J'ai compris que si je souhaite poursuivre ma grossesse une surveillance spécifique de mon enfant à naître pendant la grossesse et du développement de mon bébé / enfant après la naissance est nécessaire.
  - J'ai compris que les troubles neuro-développementaux ne se verront jamais à l'échographie.

**Le topiramate pour la prophylaxie de la migraine est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les patientes susceptibles de procréer n'utilisant pas de contraception hautement efficace.**

**Le topiramate pour l'épilepsie est contre-indiqué pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée, et chez les patientes susceptibles de procréer n'utilisant pas de contraception hautement efficace. La seule exception concerne une patiente épileptique avec un projet de grossesse mais pour laquelle il n'existe pas d'alternative appropriée et qui a été pleinement informée des risques liés à la prise de topiramate pendant la grossesse.**

Le nom et le prénom de son représentant\* (si applicable) : .....

Signature et tampon : .....

Date : .....

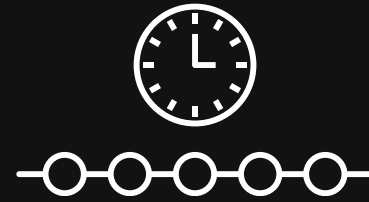
Le résumé des caractéristiques du produit et la notice sont consultables sur la base de données publiques des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Des documents complémentaires sont disponibles sur le site de l'ANSM à l'adresse suivante : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/topiramate-et-grossesse> et sur les sites internet des laboratoires commercialisant des spécialités à base de topiramate.



Ce document a été élaboré sous l'autorité de l'ANSM en collaboration avec les associations de patients, les sociétés savantes et les laboratoires commercialisant des médicaments à base de topiramate qui en assurent la diffusion.

# ACTIONS D'INFORMATION



## • 2023/2024

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. Cette confirmation de l'alerte lancée par l'APESAC


L'ANSM a mis en place en décembre 2024, une attestation d'information partagée pour les hommes, un livret d'information patient, un livret pour les médecins spécialistes, ainsi qu'une carte patient. Dans ces documents, il est expliqué que les hommes consommant de la Dépakine au moment de la conception d'un enfant ont un *“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. Certains spécialistes remettent en cause ces données.



Cependant le 6 Novembre 2025, l'ANSM et EPI-PHARE communique sur les résultats d'une nouvelle étude et confirme que le valproate de sodium entraîne un risque de 24% de troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant à naître s'il a été pris par son père dans les mois précédant la conception.

Le PRAC (EMA) demande une étude complémentaire pour confirmer les troubles induits par le valproate lorsqu'il est pris par le père.

[Retour](#) ACTUALITÉS > SURVEILLANCE > PHARMACOVIGILANCE > EXPOSITION PATERNELLE AU VALPROATE PENDANT LA PÉRI...


PUBLIÉ LE 06/11/2025

## Exposition paternelle au valproate pendant la période de conception : nouvelle étude en faveur d'un risque accru de troubles neuro-développementaux chez l'enfant

**ATTTESTATION D'INFORMATION PARTAGÉE**

Attestation destinée aux **ADOLESCENTS et HOMMES** susceptibles d'avoir des enfants et traités par les spécialités à base de valproate : Dépakine®, Dépakine Chrono®, Micropakine®, Dépakote® ou Dépamide® et leurs génériques

- Cette attestation est remise par un médecin, aux adolescents et hommes susceptibles d'avoir des enfants (ou à leur représentant légal\*) et traités par valproate.
- Les médicaments à base de valproate disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France uniquement dans le traitement de l'épilepsie et du trouble bipolaire.
- NB : les spécialités Depakote, Depamide et leurs génériques sont indiquées uniquement chez l'adulte.
- Cette attestation vise à s'assurer que tous les risques et les informations relatifs à l'utilisation du valproate lors de la conception ont bien été expliqués au patient (et/ou son représentant légal\*) et ont bien été compris.
- Chez les adolescents et les hommes susceptibles de procréer, un traitement par valproate doit être initié uniquement par un médecin spécialiste neurologue, psychiatre ou pédiatre. Le traitement peut ensuite être renouvelé par tout médecin.
- La présente attestation doit être complétée (parties A et B) et signée par le médecin et le patient (et/ou son représentant légal\*) :
  - à l'initiation du traitement par un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre)
  - puis chaque année, par tout médecin
  - et quand le patient envisage de concevoir un enfant.
- Un exemplaire complété et signé :
  - sera conservé et archivé par le médecin (il est conseillé de sauvegarder une version électronique dans le dossier du patient) ;
  - sera conservé par le patient (ou son représentant légal\*) ;
  - une copie sera transmise au médecin traitant

Cette attestation devra impérativement être présentée à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.

▼ Ces médicaments font l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Les documents d'informations (Résumé des Caractéristiques du produit et notice) sont consultables sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Des documents complémentaires sont disponibles sur le site de l'ANSM à l'adresse URL suivante : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/valproate-et-grossesse>

Ce document a été élaboré sous l'autorité de l'ANSM en collaboration avec les associations de patients et les sociétés savantes, en prenant en compte les recommandations du PRAC\*\* et les commentaires des laboratoires commercialisant des médicaments à base de valproate qui en assurent la diffusion.

**BROCHURE VALPROATE\* pour les ADOLESCENTS/HOMMES susceptibles d'avoir des enfants (ou leur représentant\*\*)**

Lisez cette brochure avec la notice d'information destinée au patient, présente dans la boîte de votre médicament, pour une information complète

**VALPROATE ET DERIVES\* CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR**

\* Cette brochure contient des informations clés sur le risque potentiel du valproate\* lorsqu'il est pris par des adolescents/hommes susceptibles d'avoir des enfants dans les 3 mois précédant la conception d'un enfant. Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si vous avez des questions.

CONSERVEZ CETTE BROCHURE. VOUS DEVREZ PEUT-ÊTRE LA RELIRE.

Des informations complémentaires sont disponibles sur le site de l'ANSM à l'adresse URL suivante : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/valproate-et-derives-risque-potentiel-de-troubles-neurodeveloppementaux-chez-les-enfants-dont-le-pere-a-ete-traité-dans-les-3-mois-qui-précèdent-la-conception> La notice contenue dans la boîte de votre médicament est également consultable sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

**Déclaration des effets indésirables**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>. Pour plus d'information, consultez la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/>. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

\*Valproate ou ses dérivés également appelé Dépakine®, Dépakine Chrono®, Micropakine®, Dépakote® ou Dépamide® et leurs génériques.  
\*\*Pour les patients mineurs, les parents ou les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patients majeurs protégés par la loi, le représentant légal.  
Version 1 - Novembre 2024 - Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM



# ACTIONS JUDICIAIRES

2012

1ères actions individuelles au tribunal Civil pour demander réparation et faire condamner les responsables pour le défaut d'information : Sanofi ; Médecins.

2015

1ères actions judiciaires au Pénal à l'encontre du Laboratoire Sanofi

2016

- L'APESAC dépose une plainte au pénal pour constitution de partie civile.
- L'APESAC dépose la 1ère action de groupe en France en santé contre le laboratoire Sanofi qui commercialise la Dépakine.

2017

- Création d'un dispositif exceptionnel : le Fonds d'indemnisation des victimes du valproate de sodium.
- 1ère victoire d'une famille de l'APESAC au tribunal civil face au laboratoire sur des malformations.

2019

1ère famille indemnisée via le dispositif Valproate à l'ONIAM à hauteur de 1,3 Millions d'euros

2020

- Reconnaissance de la défectuosité de la Dépakine par la Cour de Cassation pour une famille qui avait porté plainte au civil en 2007.
- Mise en examen pour homicides et blessures involontaires pour SANOFI et l'ANSM dans le cadre du procès Pénal.

2022

- Action de groupe jugée recevable par le Tribunal de Paris. Sanofi est reconnu responsable, il a "commis une faute en manquant à son obligation de vigilance et à son obligation d'information." "La dépakine est un produit défectueux".
- 4 familles de l'APESAC indemnisées au tribunal civil sur les troubles neurodéveloppementaux des enfants pour la 1ère fois.

Audition de Marine Martin au Tribunal Judiciaire de Paris dans le dossier pénal des rejets toxiques de l'usine de Sanofi Mourenx qui produit la Dépakine.

2023

- Condamnation de l'État par le tribunal de Montreuil à Paris dans 3 dossiers de familles de l'APESAC. Sanofi et les médecins sont désignés comme co-responsable.

2024

- Après 12 ans de procédures, Marine Martin fait condamner Sanofi en 1ère instance au Tribunal Judiciaire de Paris. Le Laboratoire est condamné pour la défectuosité de son produit et sur le régime de la faute. Le préjudice d'anxiété pour ses enfants victimes de la Dépakine est reconnu.

- La cour administrative d'appel de Paris confirme la responsabilité de l'Etat pour défaut d'information aux médecins et patients.

2025

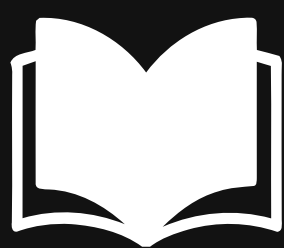
- Proposition de Loi pour inclure les hommes Dépakine dans le dispositif ONIAM

- Une procédure similaire lancée par une trentaine de famille pour anxiété et est jugée recevable par le tribunal de Nanterre.

2026

- 1ère plainte d'un "Papa Dépakine" concernant les troubles neurodéveloppementaux de sa fille liés à l'exposition paternelle à la Dépakine.
- La cour européenne confirme le délai de prescription de trois ans dès que la victime a connaissance -ou aurait dû avoir connaissance- du dommage.
- Le délai de prescription des 10 ans court à compter de la consolidation des victimes.

# 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.

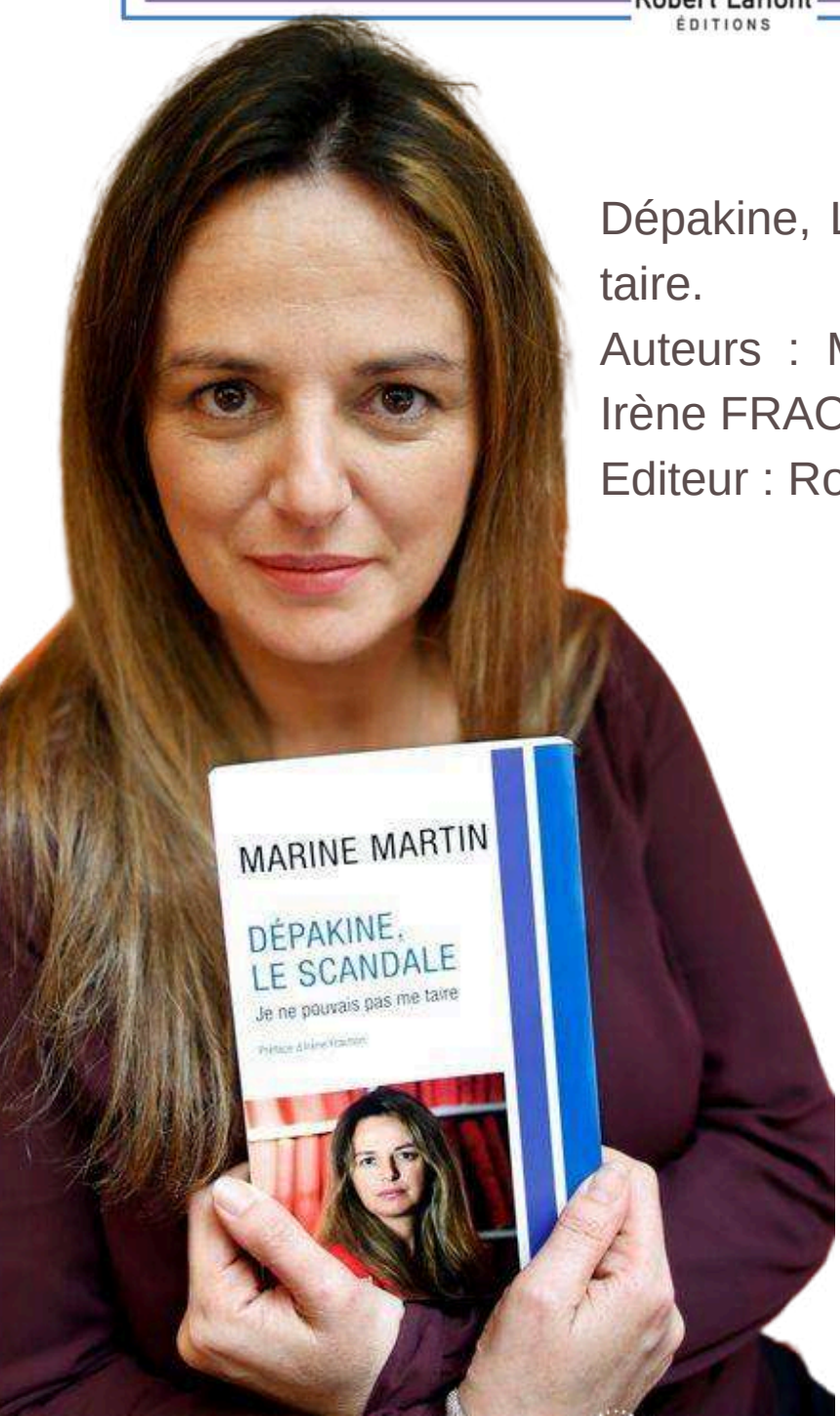
Marine Martin, 44 ans, dénonce depuis 2011 l'omerta pharmaceutique quant à l'utilisation de la Dépakine. Mère de deux enfants atteints de malformations, elle fait de son propre combat un message politique.

**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

Association APESAC

Marine Martin

Présidente de l'APESAC

[marine.martin@apesac.org](mailto:marine.martin@apesac.org)

8 rue ramon saguardia  
66450 Pollestres

 06 76 82 93 84



YouTube



# APESAC

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