

## AFFAIRE DÉPAKINE

# « Il ne devrait plus y avoir de femme épileptique à 2 grammes de valproate par jour »

DANS LE CONTEXTE DE CE QU'IL EST Désormais commun d'appeler "L'AFFAIRE DÉPAKINE", LE DOCTEUR PHILIPPE DERAMBURE FAIT LE POINT SUR CETTE MALADIE, LES ATTENTES DES SOIGNANTS, DES PATIENTS ET DES ASSOCIATIONS.

## Pharma. Quel état des lieux pour l'épilepsie en France ?

**Philippe Derambure** : L'épilepsie est une pathologie fréquente : 600 000 patients sont concernés rien qu'en France, ce qui en fait la première maladie neurologique, juste après l'AVC en terme de prévalence. L'épilepsie représente beaucoup de maladies, c'est un groupe de maladies. On parle des épilepsies, comme on parle des infections ou des tumeurs. C'est donc une maladie très hétérogène, mais avec laquelle, heureusement, beaucoup de personnes peuvent vivre.

## Pourquoi cette maladie semble-t-elle si complexe ?

C'est un regroupement de labyrinthes qui nécessite une expertise de différents domaines, allant de la génétique à l'imagerie médicale. Le diagnostic est clinique, basé sur l'électrophysiologie. La réalisation d'un EEG est indispensable. Pourtant, cet examen a été sous-estimé et dévalorisé, qualifié d'inutile avec l'arrivée de l'imagerie cérébrale il y a une vingtaine d'années. Actuellement, il est même en cours de disparition en médecine libérale, car il est mal valorisé, mal tarifé et parce que les neurologues sont mal formés.

## La prise en charge des patients est-elle standardisée ?

15 % des épileptiques ont un handicap très lourd qui nécessite une prise en charge extrêmement importante. Pour ces patients et leur entourage, le parcours est très compliqué. C'est pourquoi il faut savoir prescrire à chaque patient un trai-

tement adapté, avec une expertise clinique et encéphalographique.

Un patient dont l'épilepsie est résistante, à savoir un tiers des patients, doit être référé à un centre spécialisé, car d'autres solutions existent, et notamment la chirurgie.

## L'interprofessionnalité devrait alors être votre préoccupation majeure en tant que président de la ligue française contre l'épilepsie...

C'est le cas. En France, la neurologie et la psychiatrie ont été historiquement séparées, à tort : cela a véritablement posé un problème pour la prise en charge de cette maladie. Notre travail avec les psychiatres a permis de mettre en évidence une comorbidité sous-estimée avec les troubles psychiatriques. Ces troubles concernent 50 à 60 % des patients souffrant d'épilepsie. Il arrive même que des patients, non gênés par leur maladie, témoignent de symptômes d'anxiété, de dépression. On note par ailleurs un taux de suicide beaucoup plus élevé chez ces malades. Une saisine de la HAS a été faite à la fois par les sociétés savantes et par les associations de patients : cela nous donne un bon espoir qu'un groupe de la Haute autorité de santé travaille sur des recommandations de bonnes pratiques pour informer les familles sur cette comorbidité psychiatrique trop méconnue.

## Quelques mois après les débuts de "l'affaire Dépakine", que faut-il retenir ?

Il y a 30 ans, il était trop habituel d'instaurer un traitement pour une simple suspicion d'épilep-



**Pr Philippe Derambure**, directeur du département de neurophysiologie clinique du CHRU de Lille, président de la ligue française contre l'épilepsie et secrétaire général de la Fondation française pour la recherche sur l'épilepsie.

sie. Ce traitement était souvent de la Dépakine, car ce médicament était considéré comme bien toléré, possède un large spectre et est efficace dans la majorité des épilepsies. De plus la mise en route du traitement n'était pas accompagnée des informations indispensables sur la maladie. L'absence de mise en place d'un vrai parcours de soins, qui manque toujours, explique en grande partie ce qu'il s'est passé. Avec les conséquences qu'on connaît en termes de tératogénèse, cette stratégie thérapeutique s'est avérée être une tragédie. Cela illustre bien le fait qu'on ne peut pas mettre un traitement antiépileptique en route sans avoir posé un vrai diagnostic, fort d'une expertise clinique et encéphalographique. Deux tiers des patients seront bien stabilisés par leur traitement antiépileptique, un traitement qui pourra peut-être un jour, après quelques années sans crise, être diminué, voire arrêté.

Ce que nous révèle "l'affaire Dépakine", c'est que beaucoup trop de patientes, ont été laissées sous Dépakine alors qu'elles auraient pu bénéficier d'une expertise spécialisée pour diminuer, voire arrêter leur traitement, avant d'entamer leur projet de grossesse.

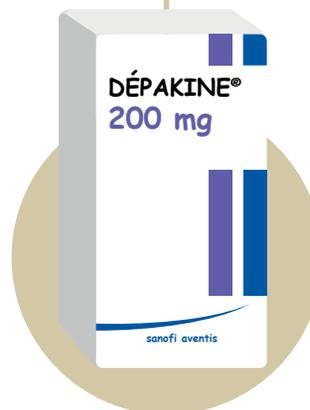
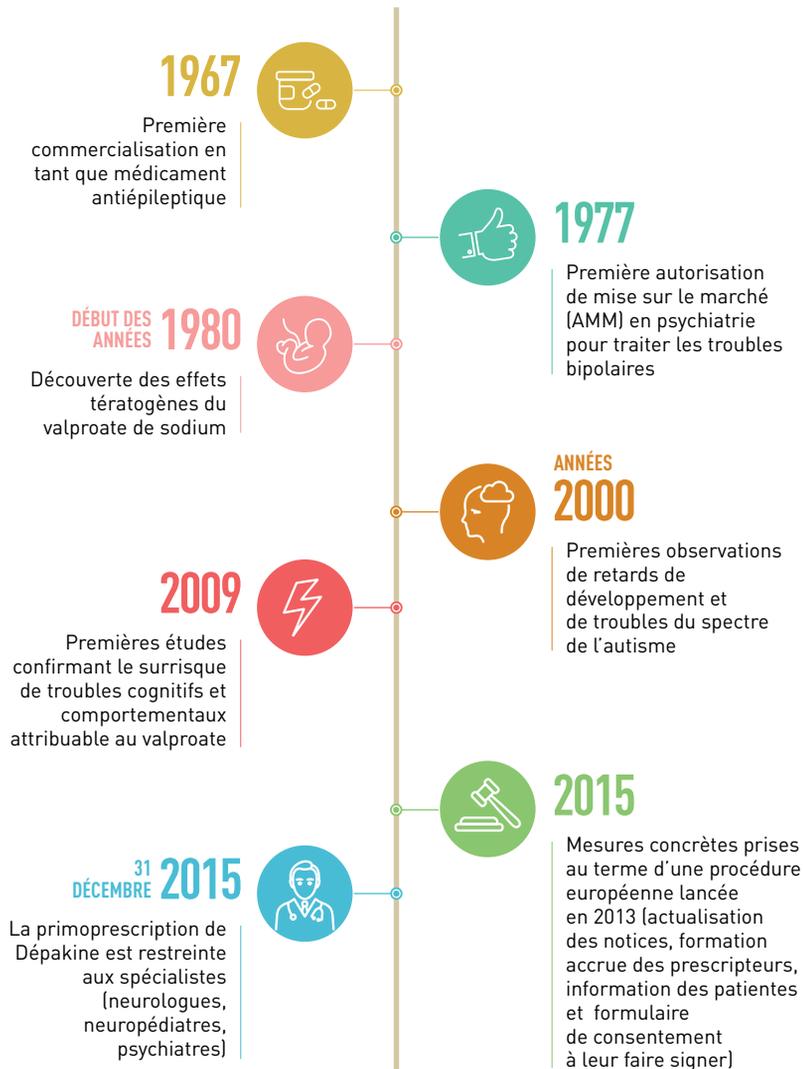
### Ces événements tragiques auraient donc pu être évités ?

La grossesse et le désir de maternité ont été révélateurs du risque de la Dépakine et nous connaissons ce risque depuis les années 80, date à laquelle plusieurs publications ont révélé le risque de malformation lié à certains médicaments antiépileptiques, dont la Dépakine. Avec un risque de malformation d'environ 10 %, le valproate est néanmoins plus tératogène que les autres antiépileptiques, pour lesquels ce risque est estimé entre 3 et 5 %. Il a été démontré dès 2006 (et confirmé en 2009 par une publication) qu'il existait un risque de trouble neurodéveloppemental avec comme conséquence une diminution des capacités du langage, et un risque de troubles du spectre autistique qui reste difficile à quantifier. Ces risques ne peuvent pas être anticipés faute de moyen de dépistage anténatal. Depuis 30 ans que j'exerce, nous avons toujours expliqué aux jeunes femmes et aux adolescentes qu'il existait un risque, sans pour autant dire qu'il s'agissait d'une contre-indication à la grossesse. Nous nous sommes battus pour les femmes épileptiques puissent avoir des enfants : ces médicaments ne doivent pas être un frein à leurs projets. Il est d'ailleurs important de rappeler que la très grande majorité des enfants nés d'une patiente qui a pris du valproate pendant la grossesse n'ont pas de malformation et ont un développement normal.

### À l'heure actuelle, que préconiser aux femmes atteintes d'épilepsie ?

Dans certaines situations, la Dépakine reste inévitable : le valproate de sodium reste en effet le médicament le plus efficace dans certaines formes d'épilepsie, et notamment l'épilepsie de l'enfant

## LES DATES CLÉS DE LA DÉPAKINE (VALPROATE DE SODIUM)



et de l'adolescent. C'est également le cas dans les épilepsies généralisées idiopathiques (épilepsie absence infantile et juvénile, et épilepsie myoclonique juvénile) mais encore plus dans certaines épilepsies très graves, et en particulier le syndrome de Lennox-Gastaud).

Chez les femmes en âge de procréer, il faudra éviter de prescrire de la Dépakine. S'il s'agit d'une épilepsie généralisée, il faudra donner en première intention le Lamictal (lamotrigine) ou le Keppra (levétiracétam).

Toute patiente doit être informée des risques existants pour elle et le fœtus, et donc de la nécessité de programmer cette grossesse, qui est, par définition, une grossesse à risque. Elle doit discuter de ce projet avec son médecin traitant et, à l'âge adulte, les femmes épileptiques doivent revoir leur spécialiste pour discuter de leur prise en charge. Tous les médicaments sont à risque, notamment quand ils sont pris à forte dose.

Il faut par ailleurs insister sur la contraception et sur le fait qu'un désir de grossesse doit être planifié : on peut diminuer, voire arrêter le traitement et éviter les médicaments plus à risque. Il faudra enfin suivre le développement de l'enfant à naître, car on sait que l'épilepsie est un risque en soi. Ce suivi n'est malheureusement pas systématique, bien qu'il soit connu. En pratique, depuis la fin 90, je ne donne plus de Dépakine en première intention chez les femmes. Et quand j'y suis obligé, je donne de faibles doses de valproate de sodium. À mon sens, il ne devrait plus y avoir de femme à 2 grammes de Dépakine par jour. La dose journalière ne devrait pas dépasser 1 gramme, et ce, après avoir essayé les autres molécules.

### **On dit pourtant que la grossesse est un état de plénitude, une période moins sujette aux crises ?**

Les crises sont en effet parfois plus rares, mais ce n'est pas une généralité. C'est parfois même le contraire, la grossesse pouvant aggraver la maladie. Chez une femme qui présente une épilepsie active (c'est-à-dire qui nécessite un traitement), on ne peut pas tenter l'arrêt du médicament. Nous avons vu des drames faisant suite à des traitements arrêtés brutalement...

### **Pensez-vous que les patients eux-mêmes ont tendance à minimiser les risques inhérents à leur maladie ?**

Il est toujours difficile pour les patients et leurs familles de reconnaître qu'ils sont atteints d'une maladie chronique. La moitié des patients épileptiques ne se déclare pas à la commission nationale du permis de conduire et notre rôle n'est pas de les dénoncer. Concernant la grossesse, c'est la même chose : nous sommes dans l'obligation d'informer sur les risques et d'accompagner ce projet de façon anticipée.

### **Regrettez-vous un manque d'investissement de la part des autorités de santé ?**

L'épilepsie est une maladie qui a toujours souffert du désintérêt des pouvoirs publics (cf. les plans mis en place pour les maladies neurologiques qui ont toujours exclu l'épilepsie). Actuellement, nous ne pouvons pas suivre les 600 000 patients épileptiques comme nous le souhaiterions car nous n'en avons pas les moyens. Il faudrait mettre en place un projet d'organisation de la filière épilepsie pour rendre obligatoires certaines consultations, donner des moyens humains pour favoriser le relais par le médecin traitant, notamment chez les enfants et les jeunes adultes. Certains moments de vie comme le passage du permis de conduire, la grossesse, doivent être des moments clés de consultation d'un spécialiste.

### **Comment améliorer ce parcours de soins ?**

Une structuration de l'information et de la communication doit se faire, pourquoi pas par le biais de documents, remis par les médecins et les pharmaciens. L'idée, c'est de ne jamais prescrire un médicament antiépileptique par excès. Au sein de la FFRE et de la Ligue française contre l'épilepsie, nous réfléchissons à un "plan épilepsie". Tous les neurologues (seulement 2500 en France) et les neuropédiatres doivent être impliqués. Nous souhaitons également développer des réseaux d'infirmières.

### **Quel rôle peut avoir le pharmacien dans cette maladie, sinon celui de délivrer les médicaments prescrits ?**

Les neurologues spécialistes de l'épilepsie prescrivent les traitements et ne voient leurs patients que tous les 6 mois, voire plus s'ils vont bien. Ces derniers voient donc plus souvent leur médecin traitant, qui va renouveler leur ordonnance, et bien sûr leur pharmacien, qu'ils voient tous les mois, ce qui est une chance. Nous ne voyons pas assez le pharmacien ! J'aime quand un pharmacien m'appelle, car je ne suis pas clair sur ma prescription ! Vous n'êtes pas suffisamment associés à l'information et au suivi des patients qui prennent ces médicaments à risques. Au moment du renouvellement de l'ordonnance, je pense que le pharmacien doit demander au patient si tout va bien et, face à une femme, ne pas hésiter à rappeler ces informations sur la grossesse. Et s'il n'y a pas de contraception, il faut savoir évoquer ce risque, sans pour autant inquiéter la patiente. Faire le lien avec le médicament est votre rôle.

Peut-être que des plaquettes d'information pourraient être un plus mais je souhaite insister sur un point essentiel : on ne peut pas faire ça qu'avec la Dépakine ! Nous devons le faire pour tous nos médicaments antiépileptiques, car tous amènent un risque. ●

Propos recueillis par Tina Général

## **DÉPAKINE : VERS UNE INDEMNISATION DES PATIENTS**

Dans la soirée du mardi 15 novembre, et sous un tonnerre d'applaudissements, les députés ont voté à l'unanimité la création d'un fonds d'indemnisation pour les victimes de la Dépakine. Ce dernier, qui avait été annoncé dès le mois d'août par le gouvernement, sera ainsi susceptible d'indemniser « toute personne s'estimant victime d'un préjudice à raison d'une ou plusieurs malformations ou de troubles du développement imputables à la prescription avant le 31 décembre 2015 de la spécialité Dépakine. »

Après examen du dossier par un comité d'expert qui devra caractériser l'imputabilité des dommages, ce dernier se verra, ou non, remis à l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (Oniam) qui aura la charge de se prononcer « sur la responsabilité des professionnels ou établissements de santé, de l'exploitant ou de l'État au titre de ses pouvoirs de sécurité sanitaire, dans un délai de trois mois. »

L'autorité reconnue aura alors un mois pour faire une offre de compensation. Si elle venait à se dérober, c'est alors l'Oniam qui prendrait le relais avant de se retourner contre elle. Pour le moment, ce fonds est doté de 10 millions d'euros. Une somme qui, d'après Marisol Touraine, est amenée à augmenter au cours des prochaines années.