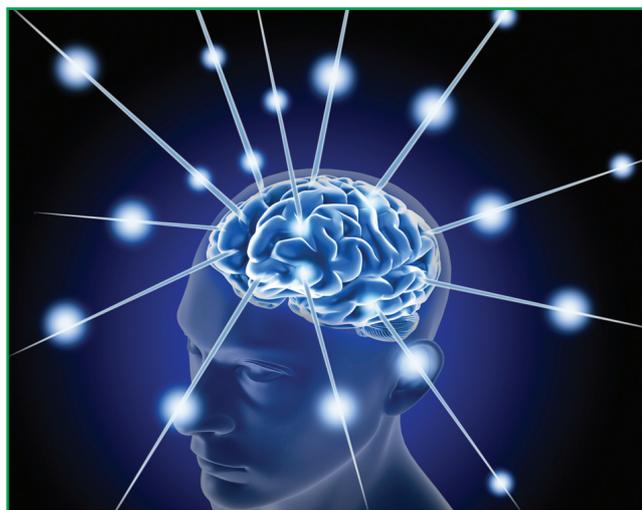


La Dépakine, Dr Jekyll et Mr Hyde ?

Claude Monneret



© jim - Fotolia.com

En termes de prévalence, l'épilepsie, crise transitoire des fonctions sensitive, cognitive et motrice du cerveau avec troubles de la mémoire, de la conscience et de fonctions neurovégétatives, se manifestant par crises itératives, est la seconde maladie neuronale dans le monde avec un taux d'incidence de 0,3 à 0,5 %, soit cinq à dix personnes qui en sont atteintes sur mille. On dénombre ainsi, approximativement, 50 millions de patients souffrant de cette maladie, dont 90 % dans les pays les plus développés.

Le traitement de l'épilepsie nécessite une prise en charge rapide et de longue durée. Environ 75 à 80 % des patients sont bien contrôlés par des traitements conventionnels qui font appel à des médicaments renfermant des principes actifs comme la phénytoïne (une hydantoïne) ou Dylantin®, la carbamazépine (dérivé de la dibenzazépine) ou Tégréto®, ou encore l'acide valproïque ou Dépakine®.

L'histoire de la Dépakine, ou valproate de sodium, est un exemple des plus réussis de la découverte d'un médicament par sérendipité. Elle débute en 1962, année durant laquelle Pierre Eymard prépare sa thèse dans le laboratoire du Professeur Gilbert Carraz à Grenoble. Le sujet qui lui a été confié consiste à élaborer des dérivés de la khelline comme anticonvulsivants. Il s'agit d'une furochromone isolée des fruits de l'*Ammi visnaga* ou khella (famille des *Apiaceae*, ou ombellifères) dotée de propriétés coronaro-dilatatrices et spasmolytiques sur les fibres lisses.

Pierre Eymard prépare ainsi une série de composés dérivés par modifications chimiques, composés qu'il faut ensuite tester. Le test consiste à injecter à la souris du pentylène tétrazole, celui-ci étant connu pour induire des crises d'épilepsie chez le rongeur. Parmi tous les dérivés préparés, il en est un qui est totalement insoluble dans les solvants usuels. Au sein du Laboratoire Berthier avec lequel le l'équipe de Gilbert Carraz collabore, les deux chercheurs H. Meunier et Y. Meunier suggèrent à Pierre Eymard d'utiliser l'acide valproïque (appelé initialement acide dipropylacétique) comme solvant, cet acide étant utilisé de longue date pour dissoudre des sels de bismuth. De tous les dérivés ainsi préparés, seul celui dissous dans l'acide valproïque s'avère efficace dans ce test qui mime les crises d'épilepsie.

L'histoire en serait peut-être restée là si le même constat ne se reproduisait au sein d'une autre série de dérivés de la coumarine préparés par H. Meunier. L'un de ceux-ci, également dissous dans l'acide valproïque, s'avère protéger le lapin contre la crise cardiazolique⁽¹⁾. Les chercheurs en viennent à suspecter l'acide valproïque

d'être le véritable responsable de ces effets. Comme ils le diront eux-mêmes : « C'est de cette série de conjonctions qu'est née la connaissance que nous avons maintenant de l'activité antiépileptique de l'acide dipropylacétique. »

Ce résultat, pour le moins inattendu, est présenté à la Société Française de Thérapeutique et Pharmacodynamie le 19 décembre 1962 et publié dans la revue *Thérapie* en 1963 et 1964 [1-2], tandis qu'un brevet est déposé par le Laboratoire Berthier en 1969.

Pour être utile en clinique, encore fallait-il que l'acide valproïque soit converti en son sel, le valproate de sodium, avant d'être commercialisé. L'amidification de la fonction carboxyle de l'acide valproïque devait renforcer ses propriétés psychotropes, donnant naissance au valpromide de sodium ou Dépamide®.

Très vite, les essais cliniques du valproate de sodium vont commencer [3] et les premiers résultats sont publiés en 1964. Afin d'élargir le champ de ces essais, Carraz entame une collaboration avec des spécialistes de patients épileptiques, Sergio Borselli et Pierre Lambert du Centre Hospitalier de Savoie (Bassens) et d'autres membres du Comité lyonnais pour les recherches et thérapeutiques en psychiatrie, qui testent non seulement le valproate mais aussi le valpromide. Ils trouvent que le valpromide est un excellent sédatif, surtout lorsqu'il est associé à d'autres anticonvulsivants [4].

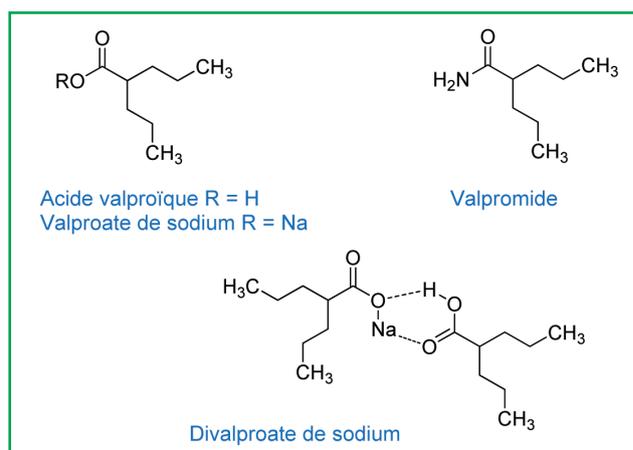


Figure 1 - L'acide valproïque, le divalproate de sodium et le valpromide.

Le valproate de sodium recevra une AMM en 1967 et sera commercialisé par Sanofi sous le nom de Dépakine®. Il est indiqué dans le traitement de l'épilepsie, tout comme la Micropakine®, formulation sous forme de granulés à libération prolongée. La Dépakote® (divalproate de sodium) et le Dépamide® (valpromide) sont indiqués en deuxième intention dans les épisodes maniaques du trouble bipolaire.

L'arrivée de l'acide valproïque comme antiépileptique fut considérée, à raison, comme une véritable révolution thérapeutique pour les patients dans les années 1970, car très efficace et bien toléré. Très vite, en 1977, cet acide trouve une autre application : le traitement des troubles bipolaires, indication qui devient progressivement l'indication principale [5].

Dès 1981 apparaissent les premières publications sur les effets tératogènes⁽²⁾ de l'acide valproïque chez l'animal [6], puis sur un modèle de primate, le singe, en 1988 [7]. De tels effets tératogènes ont très vite été confirmés chez la femme enceinte avec un risque élevé de malformations congénitales, dont des anomalies de fermeture du tube neural (spina-bifida) [8] (figure 2).

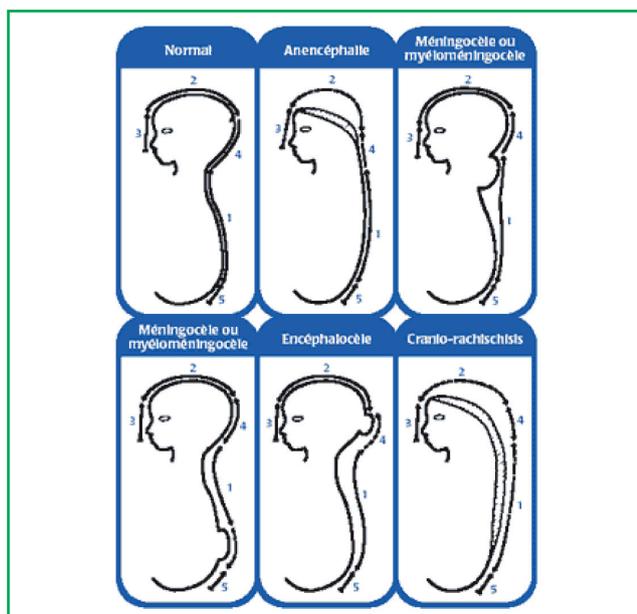


Figure 2 - Anomalies du tube neural (adapté de [9]).

Les nouvelles données disponibles aujourd'hui confirment également que les enfants exposés *in utero* présentent un risque accru de troubles neuro-développementaux (jusqu'à 30 à 40 % des cas) et une perte de QI de sept à dix points. Selon l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), environ 10 % des enfants exposés *in utero* au valproate présentent des malformations congénitales, et jusqu'à 40 % présentent un risque accru d'autisme et des retards d'acquisition du langage et/ou de la marche.

Sachant que ces risques de retards, de malformations et de déficits intellectuels chez les enfants exposés à la Dépakine durant la grossesse ont été connus et pris en compte par les obstétriciens dès 1984, comment en est-on arrivé au retentissement actuel de ce qui est considéré par certains comme un scandale sanitaire, à savoir que 51 512 femmes aient encore pu être exposées à la Dépakine entre 2007 et 2014 ? Parmi celles-ci, selon l'ANSM et la Caisse nationale d'assurance maladie [10], 14 322 grossesses exposées à l'acide valproïque ont été dénombrées, soit 1,9 grossesse exposée pour 1 000 grossesses débutées en France. Ces grossesses ont eu pour issue la naissance d'un (ou plusieurs) enfant(s) né(s) vivant(s) (8 701, 61 % des grossesses), une interruption volontaire ou médicale de grossesse (4 300, 30 %), une fausse couche spontanée ou une grossesse extra-utérine (1 206, 8 %), ou la naissance d'un enfant mort-né (115, 1 %). De 2007 à 2014, le nombre annuel de grossesses exposées à l'acide valproïque a régulièrement décroché, passant de 2 316 à 1 333 (- 42 %).

Comment en est-on arrivé là ? Selon le Dr Hubert Journal, médecin généticien à l'hôpital de Vannes : « *La responsabilité est collective, de la part des médecins, des laboratoires, des pouvoirs publics [...] Les risques de retard, de malformation et de déficit intellectuel durant la grossesse concernent 3 % de la population en temps normal. Pour les bébés exposés à un antiépileptique, ils montent à 5 %. Et ils atteignent à 9 ou 10 % pour la Dépakine (jusqu'à 50 % de retard intellectuel)* » [11].

Il a fallu attendre fin 2014 pour que l'ANSM mette en garde tous les professionnels de santé, des médecins généralistes jusqu'aux pharmaciens, des risques d'issues anormales de grossesses liés à la prescription de la Dépakine et de ses analogues, chez la femme enceinte ou en âge de procréer. La Haute Autorité de Santé (HAS) et l'ANSM ont publié en novembre 2015 une fiche détaillant les alternatives médicamenteuses à destination de ces femmes à risque [12]. L'Agence reconnaissait ainsi sa part de responsabilité dans le drame vécu par les enfants atteints et leurs familles. Les pouvoirs publics et le laboratoire pharmaceutique feront-ils l'objet d'une enquête approfondie ? Quelles leçons, si cela est le cas, en seront tirées pour l'avenir ? Car depuis l'affaire du thalidomide dans les années 1950-60 et la mise en place du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), on pouvait légitimement penser que ce genre d'« affaire » était révolu⁽³⁾.

NDLR : dans la soirée du 15 novembre, juste pendant le bouclage de ce numéro, l'Assemblée nationale a donné – à l'unanimité et sous les applaudissements – son feu vert pour la création d'un fonds d'indemnisation des victimes de l'antiépileptique Dépakine et de ses génériques. Cette création avait été annoncée en août 2016 par le gouvernement.

Notes et références

- (1) Le cardiazol (pentylnététrazole) a été tout d'abord utilisé comme stimulant circulatoire et respiratoire puis à dose élevée pour provoquer une crise épileptique chez un patient. Son AMM a été annulée en 1982.
- (2) Tératogène : qualifie des substances capables de provoquer des malformations ou des monstruosité du fœtus, visibles à la naissance ou à l'autopsie (*Dictionnaire de l'Académie nationale de pharmacie*).
- (3) À noter que depuis le 1^{er} janvier 2016, aucune délivrance du médicament ne peut être faite sans présentation de la prescription initiale annuelle par un spécialiste et d'un formulaire signé par le malade.
- [1] Meunier H. *et al.*, Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique. 1^{er} Mémoire : Propriétés antiépileptiques, *Thérapie*, **1963**, 18, p. 435.
- [2] Carraz G. *et al.*, Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique et de ses dérivés, *Thérapie*, **1964**, 19, p. 468.
- [3] Carraz G. *et al.*, Communication à propos des premiers essais cliniques sur l'activité anti-épileptique de l'acide n-dipropylacétique (sel de Na), *Ann. Med. Psychol.*, Paris, **1964**, 122, p. 577.
- [4] Lambert P.A. *et al.*, Neuropsychotropic action of a new anti-epileptic agent: depamide, *Ann. Med. Psychol.*, Paris, **1966**, 124, p. 707.
- [5] Altamura A.C. *et al.*, Le valpromide (Dépakine®) dans le traitement d'états psychotiques aigus : une étude clinique ouverte, *Acta Psychiatrica Belgica*, **1986**, 86, p. 297.
- [6] Nau H. *et al.*, A new model for embryotoxicity testing: teratogenicity and pharmacokinetics of valproic acid following constant-rate administration in the mouse using human therapeutic drug and metabolite concentrations, *Life Sci.*, **1981**, 29(26), p. 2803.
- [7] Mast T.J. *et al.*, Predicting the human teratogenic potential of the anticonvulsant, valproic acid, from a non-human primate model, *Toxicology*, **1988**, 39(2), p. 111.
- [8] Chitayat D. *et al.*, Congenital abnormalities in two sibs exposed to valproic acid in utero, *Am. J. Med. Genet.*, **1988**, 31(2), p. 369.
- [9] Van Allen M.I. *et al.*, Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans, *Am. J. Med. Genetics*, **1993**, 47, p. 723.
- [10] Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM, **2016**. Synthèse consultable sur http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese_etude_exposition_valproate_24_aout_2016_vf.pdf
- [11] www.letelegramme.fr/france/depakine-un-lanceur-d-alerte-breton-16-08-2016-11183377.php
- [12] HAS & ANSM, Fiche mémo : Alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie, **2015**, www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-12/fiche_memo_alternatives_acide_valproique_2015-12-08_15-24-53_177.pdf



Claude Monneret

est président de l'Académie nationale de pharmacie et directeur de recherche émérite au CNRS*.

* Institut Curie, 26 rue d'Ulm, F-75248 Paris Cedex 05.
Courriel : claudemonneret@curie.fr

Retrouvez-nous en ligne !

l'actualité chimique

lactualitechimique.org

Archives, actus, photothèque...