

Des médicaments dangereux pour la formation du cerveau



Neurosciences: que nous disent-elles sur la nature biologique des processus mentaux ?

deux sujets annoncés pour un plongeon dans le cerveau :

dépakine, médicament dangereux pour la formation du cerveau

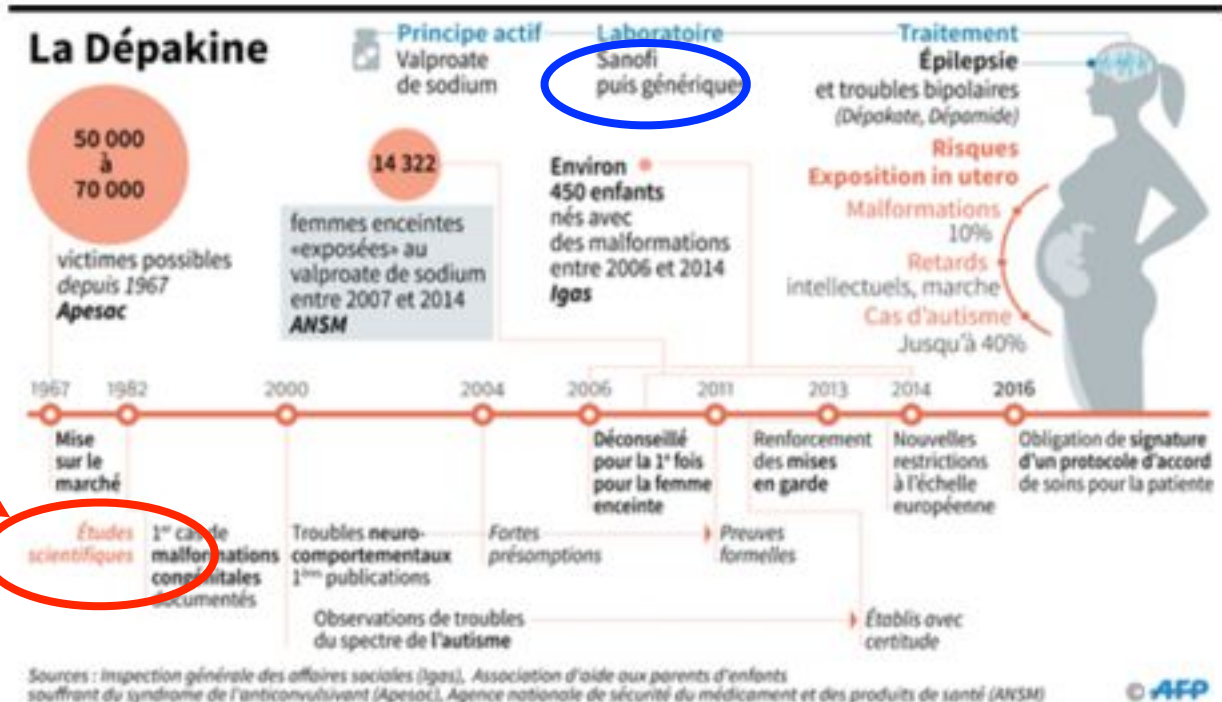
le sujet du jour, traité de manière plus approfondie que prévu : avec aperçu sur les principales étapes du développement cérébral, et certaines malformations associées.

alzheimer : fragilité cérébrale associée à un gain évolutif ?

une spéculation qui servira d'introduction à un prochain cours sur la maladie d'Alzheimer et autres troubles neurodégénératifs

massacre à la dépakine, un échec choquant de notre système de santé une alerte sur la malformation médicale

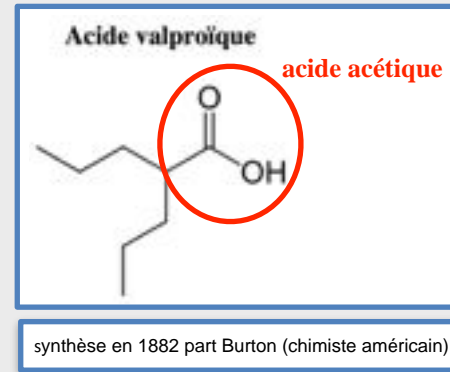
- 14 322 femmes enceintes ont été "exposées" au valproate de sodium, la substance active de l'antiépileptique Dépakine, entre 2007 et 2014, soit environ 2 grossesses pour 1 000.
- 2 426 enfants victimes
- 401 morts
- 10% de risques de malformation congénitales
- 40% de risques d'autisme ou de retard intellectuel



acide valproïque ou valproate

une découverte grenobloise...

<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/serendipite.php>



Acide valproïque ou valproate de sodium	
Noms commerciaux	Convulex (Belgique, Suisse) Depakene (Canada, États-Unis) Depakine (Belgique, France, Suisse) Dépakine (France) Dépakote (France) Eprival (Canada, États-Unis) Merck-valproate (Belgique) Micropakine L.P. (France) Orliri (Suisse)

L'acide valproïque, est initialement appelé acide n-dipropylacétique, sa découverte comme médicament résulte d'un hasard heureux et de la sagacité de ses découvreurs grenoblois*: c'était le solvant dans lequel ils solubilisait certaines molécules supposées actives mais peu solubles dans l'eau !

*des collègues entre le laboratoire Berthier et la fac de médecine

Therapie, 1963 Mar-Apr;18:435-8.

[Pharmacodynamic properties of N-dipropylacetic acid].

[Article in French]

MEUNIER H, CARRAZ G, NEUNIER Y, EYMARD P, AIMARD M.

← le premier des 16.769 articles publiés à ce jour sur le valproate !

Therapie, 1964 Mar-Apr;19:451-6.

[PHARMACODYNAMIC PROPERTIES OF 2,2-DIPROPYLACETIC ACID. 2D REPORT ON ITS ANTI-EPILEPTIC PROPERTIES].

[Article in French]

LEBRETON S, CARRAZ G, MEUNIER H, BERIEL H.

Ann Med Psychol (Paris), 1964 Nov;122:577-85.

[COMMUNICATION CONCERNING 1ST CLINICAL TESTS OF THE ANTICONVULSIVE ACTIVITY OF N-DIPROPYLACETIC ACID (SODIUM SALT)].

[Article in French]

CARRAZ G, FAU R, CHATEAU R, BONNIN J.

1967 : mise sur le marché en France (laboratoires Labaz - rachetés par Sanofi, une création de Elf)
1973 : mise sur le marché en Grande-Bretagne
1978 : mise sur le marché aux Etats-Unis

un anticonvulsivant non barbiturique, d'abord prescrit dans le traitement de l'épilepsie, puis dans d'autres indications



valproate / dépakine, une étude accablante

<http://social-sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/rapport-d-etude-exposition-a-l-acide-valproique-et-ses-derives-au-cours-de-la>

2007-2014

Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque - Total

- ◆ Au total: **14 322 grossesses** exposées à l'acide valproïque entre 2007 et 2014
 - soit 1,9 grossesse exposée pour 1000 grossesses en France
- ◆ Diminution de **42,4%** du nombre annuel de grossesses exposées entre 2007 et 2014
 - de 2 316 en 2007 à 1 333 en 2014

Issues des grossesses de femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse (1)

	Total 2007-2014	
Accouchements	8 816	
Naissances vivantes	8 701	
Mort-nés	115	
Interruptions de grossesse (IVG/IMG)	4 300	
Autres (GEU,FCS...)	1 206	
Total	14 322	

- ◆ Au total, 8 701 naissances d'enfants exposés à l'acide valproïque in utero

ALD : Affection de Longue Durée
 GEU : grossesse extra-utérine
 FCS : fausse couche spontanée

Caractéristiques des femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse

	Epilepsie (n=8 204)	Troubles bipolaires (n=6 149)
Age moyen (std)	30,2 (6,3)	32,4 (6,3)
Age (classes)		
Moins de 25 ans	1 605 (19,6%)	745 (12,1%)
25-34 ans	4 393 (53,5%)	2 948 (47,9%)
35 ans ou plus	2 206 (26,9%)	2 456 (39,9%)

Exposition à l'acide valproïque selon le trimestre de grossesse (8701 naissances vivantes)

- ◆ 88% des naissances ont été exposées au cours du 1^{er} trimestre de grossesse
 - 85% au cours des 2 premiers mois la période la plus à risque tératogène de l'exposition

Caractéristiques des prescripteurs d'acide valproïque pendant la grossesse

Spécialité du prescripteur*	Epilepsie (n=8 204)	Troubles bipolaires (n=6 149)
Médecin hospitalier	1 595 (19,4%)	2 011 (32,7%)
Généraliste libéral	5 496 (67,0%)	2 342 (38,1%)
Psychiatre libéral	128 (1,6%)	1 701 (27,7%)
Neuropsychiatre libéral	29 (0,4%)	40 (0,7%)
Neurologue libéral	755 (9,2%)	11 (0,2%)
Autre spé. libérale	201 (2,5%)	44 (0,7%)

dépakine ou valproate

des recommandations

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

<http://www.lfce.fr/>

**BASE DE DONNÉES PUBLIQUE
DES MÉDICAMENTS**
Visiter medicaments.gouv.fr

Accueil | Glossaire | Aide Dernière mise à jour le 24/06/2014

DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée
Valproate de sodium

Encadré

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observerez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets secondaires.

MISE EN GARDE

Les enfants exposés *in utero* au valproate présentent un risque élevé de troubles graves du développement (intellectuel et moteur) et du comportement (jusqu'à 30 à 40 % des cas) et/ou de malformations (environ 10 % des cas).
Si vous êtes une fille, une adolescente, une femme en âge de procréer ou une femme enceinte, votre médecin spécialiste ne pourra vous prescrire le valproate qu'en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.
Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement. Si 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.
Votre médecin discutera de cela avec vous mais vous devez suivre les conseils donnés à la rubrique 2 de cette notice.
Contactez immédiatement votre médecin spécialiste si vous êtes enceinte ou pensez que vous pouvez l'être.

<http://www.apesac.org>

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

**Ligue Française
Contre l'épilepsie**

L'ACCUEIL LES INSTANCES LES CONGRÈS LES ACTIONS LES ÉPILEPSIES ACTUALITÉS PRESSE NOUS CONTACTER ESPACE MEMBRE

Accueil > Faire ses questions > Valproate* (DEPAKINE) : Questions/Réponses

Valproate* (DEPAKINE) : Questions/Réponses

Les médias se font échos de situations dramatiques, qui nous incitent à revenir sur des points importants, concernant cette molécule et son utilisation dans le cadre de l'épilepsie.

Je suis une femme en âge de procréer, j'ai une épilepsie et en ma prescrite le valproate*. Que dois-je faire ?

Une grossesse comporte un risque très élevé pour l'enfant (malformation ou développement) pour qu'elle puisse survenir sous ce traitement.
- Si vous souhaitez conduire une grossesse prochainement, il faut discuter avec votre neurologue pour envisager un changement de traitement avant même la conception.
- Si vous n'avez pas de projet, vous pouvez vous voir administrer le valproate, dans la mesure où le rapport bénéfices/inconvénients est favorable, à la condition de remplir le formulaire d'accord de soin, avec le neurologue traitant, une fois par an.

Ma fille elle-même prend le valproate* pour son épilepsie. Que dois-je faire ?

Je suis une femme qui n'est plus en âge de procréer. Y a-t-il des risques pour moi à prendre le valproate* ?

Je suis un homme et je prends le valproate*, y a-t-il des risques pour mes enfants futurs ?

Les malformations et les troubles du développement surviennent-elles systématiquement au cours des grossesses qui ont été exposées sous valproate* ?

Pourquoi le valproate* n'est-il pas purement et simplement retiré de la vente ?

J'ai pris du valproate* par le passé. Dois-je encore à risque en cas de projet de grossesse ?

Les malformations et les troubles du développements surviennent-elles systématiquement au cours des grossesses qui ont été exposées sous valproate* ?

Heureusement non. Il s'agit d'un risque augmenté, c'est-à-dire significativement plus élevée chez les enfants dont les mamans ont pris du valproate*. ce qui ne veut pas dire que tous les enfants sont atteints.

Inversement, il existe un risque de malformation et de trouble du développement, y compris autisme, au cours de grossesse non exposé à des médicaments. Il est important de comprendre que ce qui est imputé au traitement est une augmentation du risque.

Valproate* (DEPAKINE) : Questions/Réponses

Les médias se font échos de situations dramatiques, qui nous incitent à revenir sur des points importants, concernant cette molécule et son utilisation dans le cadre de l'épilepsie.

sur le site le 7 septembre

sur le site le 20 septembre



*ce que le rapport ne me dit pas :
pourquoi tant d'interruptions de grossesses (28% en 2007 et 37% en 2014) ?
des interruptions de grossesse médicales ou volontaires? pourquoi tant de morts-nés ?...
profil plus précis des prescripteurs ?
quelles malformations incriminées ?...*

<http://www.apesac.org>

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

embryofœtopathies ou embryopathies

<http://www.orpha.net>

ORPHA1905 Embryofœtopathie au valproate
Synonyme(s) : Embryopathie au valproate ; Exposition anténatale au valproate

Dernière mise à jour : Novembre 2015

dysmorphies faciales

craniosynostose

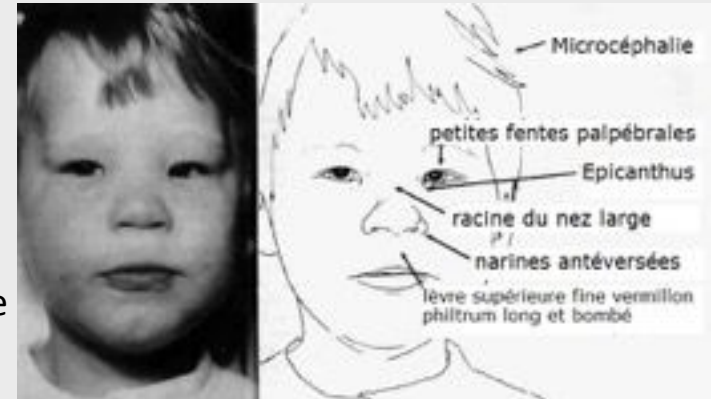
malformation des membres, atteinte des extrémités ('mineures')

retard de développement (langage, communication, ..)

atteintes cognitives, troubles du comportement de type autistique

troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité

anomalies du tube neural : spina bifida ou anencéphalie



IN UTERO EXPOSURE TO VALPROATE AND NEURAL TUBE DEFECTS

Lindhout D & Smith D

The Lancet, 1986

Définitions (épidémiologie) :

Prévalence : nombre de cas dans une population donnée
(chiffre absolu ou % par rapport au # d'individus)

Incidence : nombre de cas nouveaux dans une population donnée
pendant un temps donné (souvent 1 an)

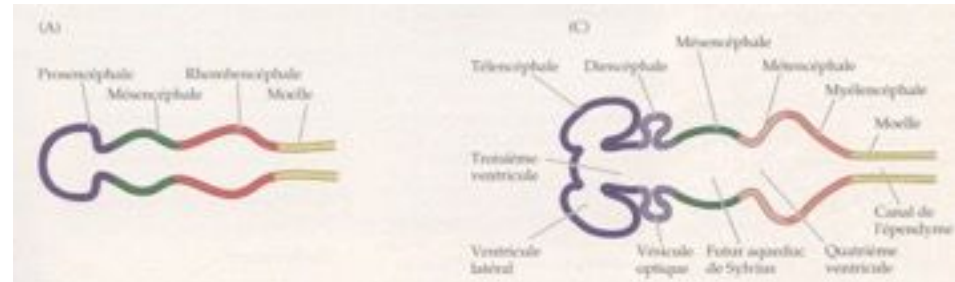
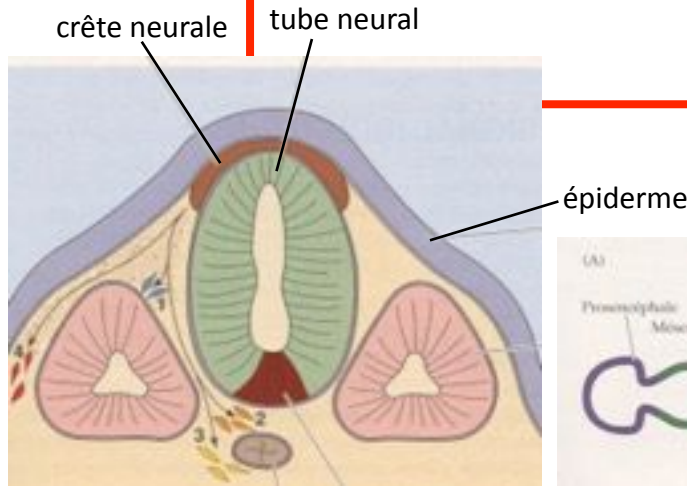
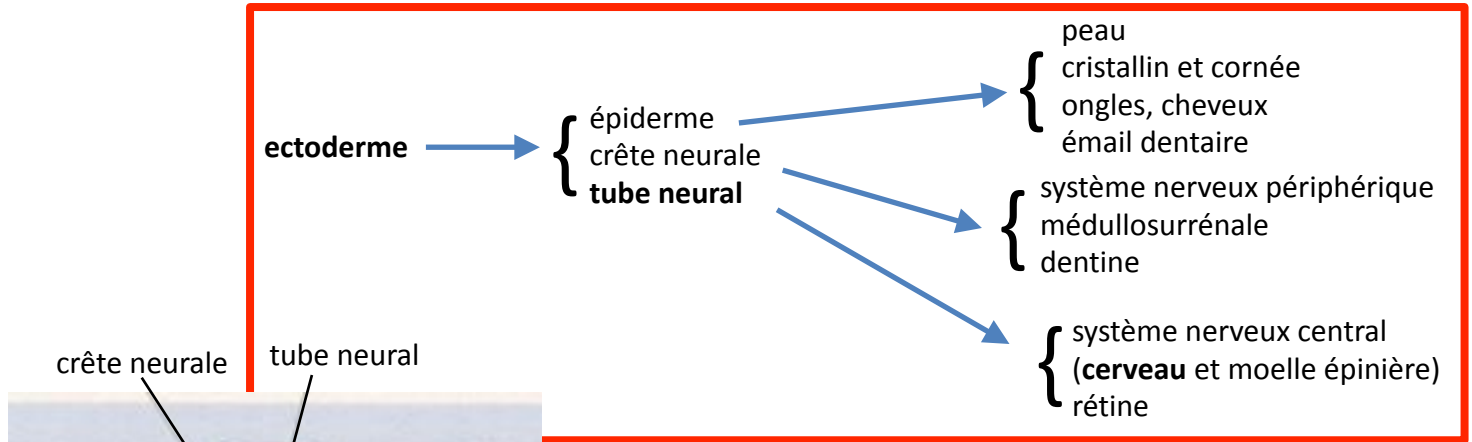
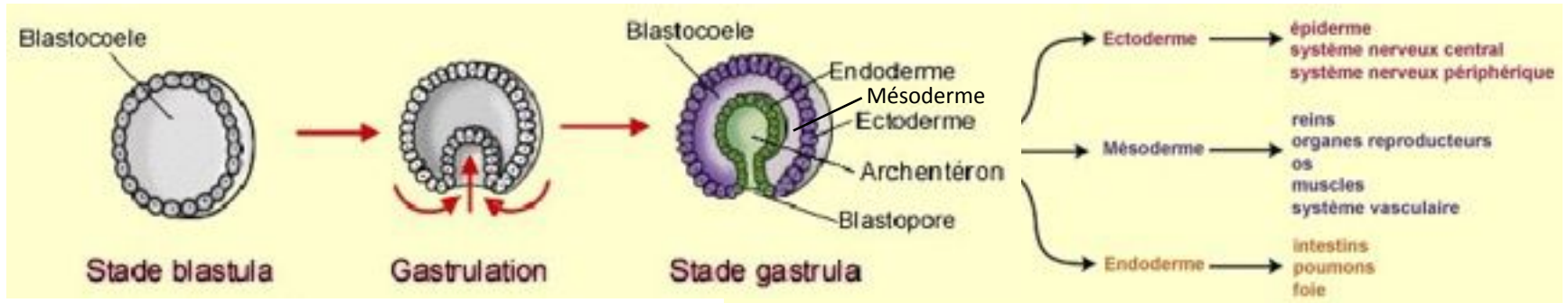
risque et risque relatif

**MATERNAL VALPROIC
ACID AND CONGENITAL
NEURAL TUBE DEFECTS**
Elisabeth Robert et al.
The Lancet 1982

prévalence inconnue - une incidence d'anomalies du tube neural associée à la prise de valproate durant la grossesse
estimée à de 10 à 30 fois l'incidence observée dans la population générale

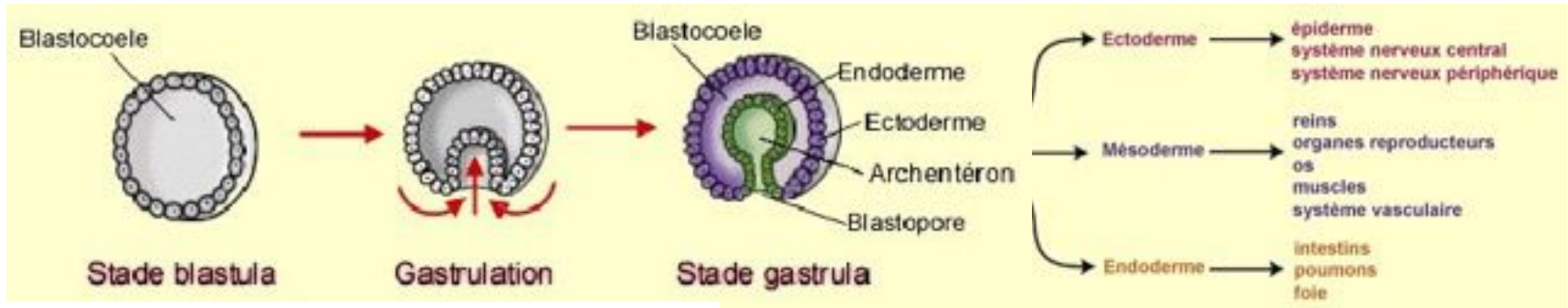
développement embryonnaire du cerveau à partir de l'ectoderme

les 3 feuilletts embryonnaires fondamentaux



développement embryonnaire du cerveau à partir de l'ectoderme

les 3 feuilletts embryonnaires fondamentaux



de la plaque neurale au tube neural

une étape importante :
la fermeture du tube neural

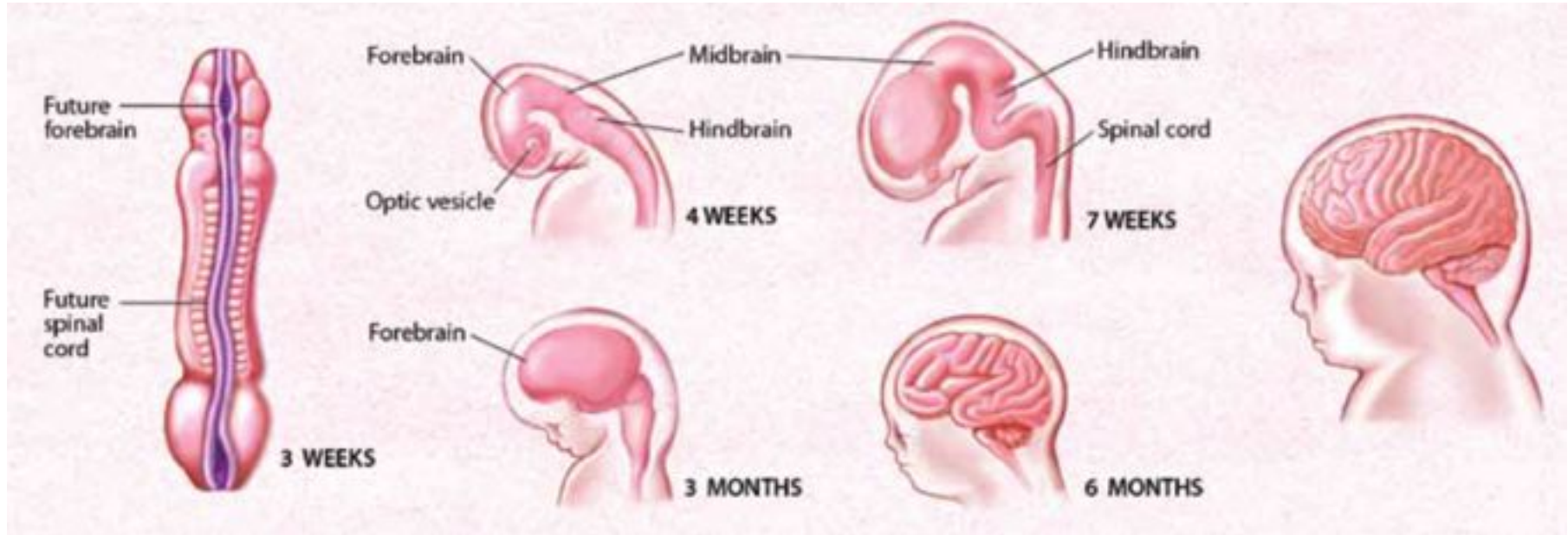
vers le 28ème jour embryonnaire

mouvements morphogénétiques
sous la dépendance de nombreux facteurs moléculaires,
facteurs de transcription, gènes homéotiques,
hormones thyroïdiennes, neurotransmetteurs
(y compris GABA, avant même la formation des synapses)

tube neural mal fermé
antérieur : anencéphalie
postérieur : spina bifida

puis du tube neural aux ventricules,
à la prolifération et différenciation neurale, à la migration cellulaire,
à la lamination du cortex, à la mise en place des territoires...

développement embryonnaire du cerveau



des tempos imposés par l'horloge biochimique des cycles cellulaires

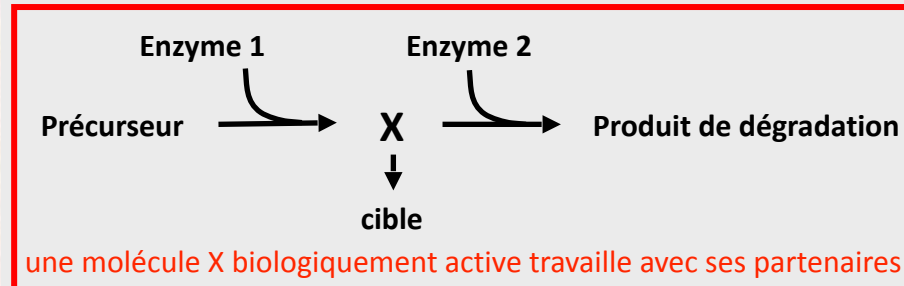
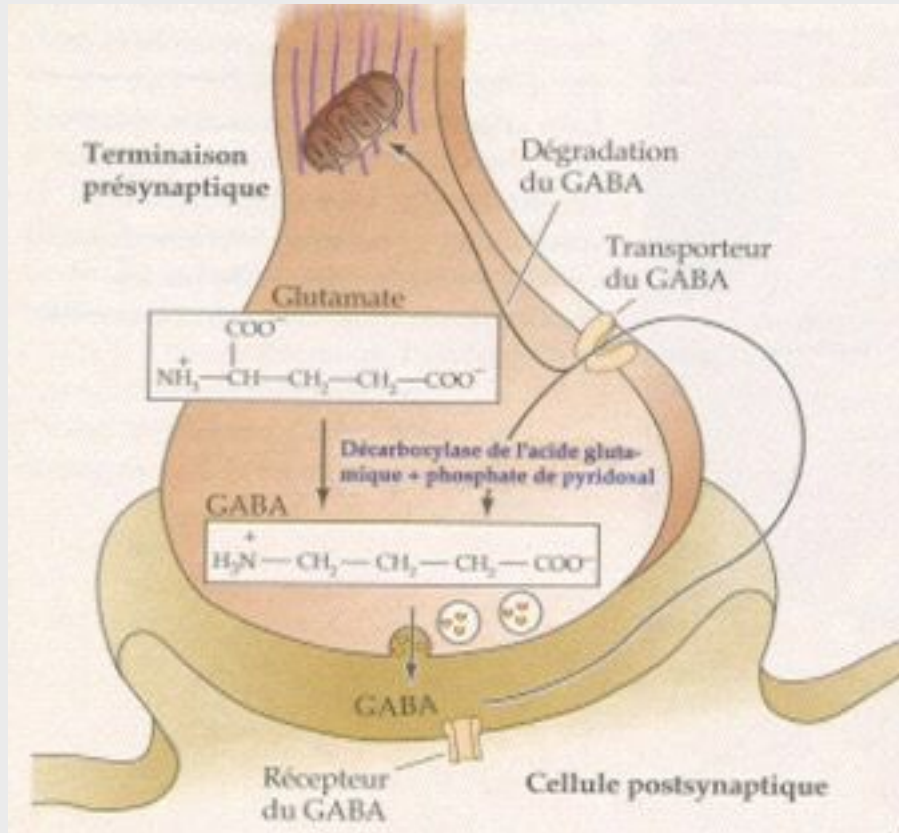
chaque étape se réalisant par la combinaison d'expression de gènes et d'activité spontanée

des fenêtres de temps pour chaque étape

une étape mal franchie a des conséquences sur la suite du programme

anticonvulsivant : favoriser l'action réputée inhibitrice du neurotransmetteur GABA

Le valproate prolonge l'effet du GABA (entre autres, en tant qu'inhibiteur de la GABA transaminase, une des enzymes de dégradation du GABA)



Journal of Neurochemistry, 1969, Vol. 16, pp. 859 to 873. Pergamon Press. Printed in Northern Ireland

EFFECTS OF DI-n-PROPYLACETATE, AN ANTICONVULSIVE COMPOUND, ON GABA METABOLISM¹

Y. GODEN,² L. HEINER, J. MARK and P. MANDEL
Centre de Neurochimie de C.N.R.S. and Institut de Chimie Biologique,
Faculté de Médecine, 11 rue Humann, 67-Strasbourg France

(Received 26 July 1968)

Abstract—The effects on GABA metabolism of an anticonvulsant drug, di-n-propylacetate (DPA), were studied. Given intraperitoneally DPA increases the brain GABA content and does not change its biosynthesis from glutamic acid. However, it inhibits *in vitro* both glutamate decarboxylase and aminobutyrate transaminase (GABA-T) activities. The inhibition is more pronounced on the GABA-T and this observation might explain the increase of GABA level.

autre action identifiée plus récemment du valproate : inhibiteur de HDAC
(histone deacetylase)

et donc influe sur la reprogrammation épigénétique

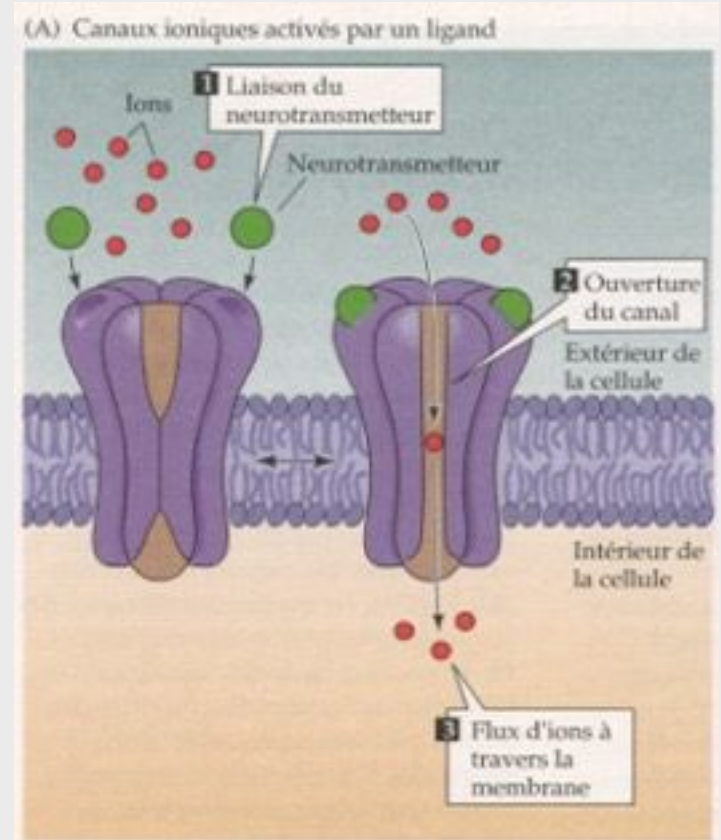
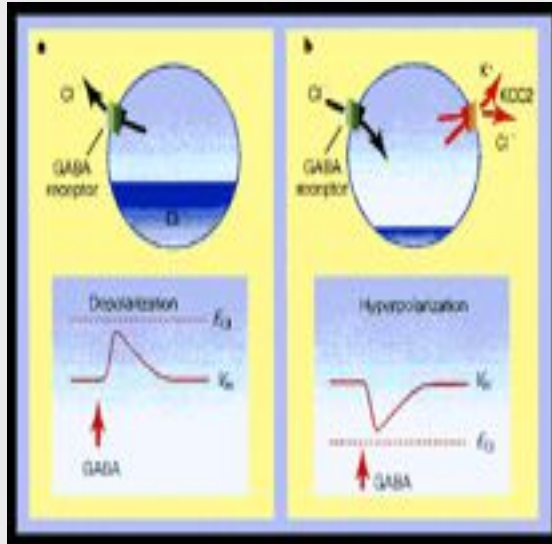
Epigenetic modifications in valproic acid-induced teratogenesis.
Tung, Emily W.Y & Winn, Louise M.
Toxicology & Applied Pharmacology. 2010

le neurotransmetteur GABA sur son récepteur R-GABA

R-GABA-A ionotrope

il est sélectif Cl^-

les ions passent selon leur gradient de concentration

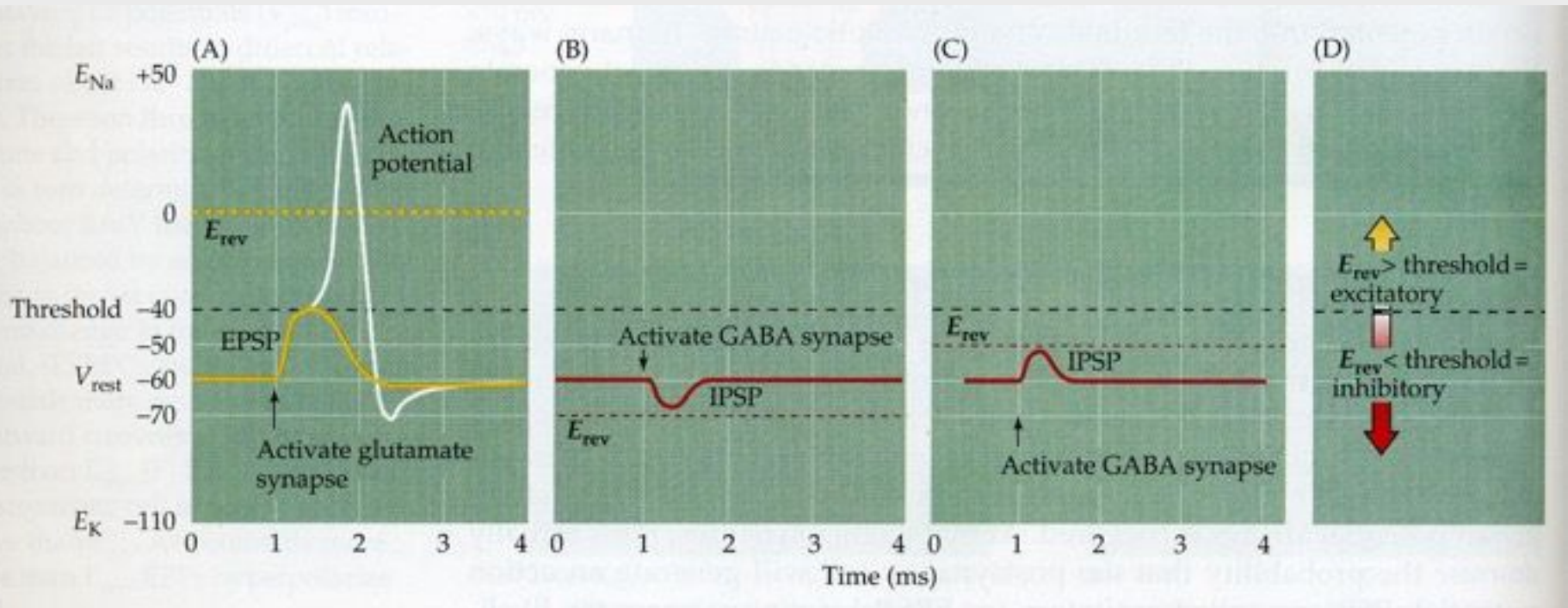


note : un autre récepteur R-GABA-B métabotrope

GABA inhibiteur chez la mère, excitateur chez l'embryon

la mise en place d'un cotransporteur en cours d'embryogenèse permet d'expulser des Cl^- et ainsi d'abaisser la $[\text{Cl}^-]_i$

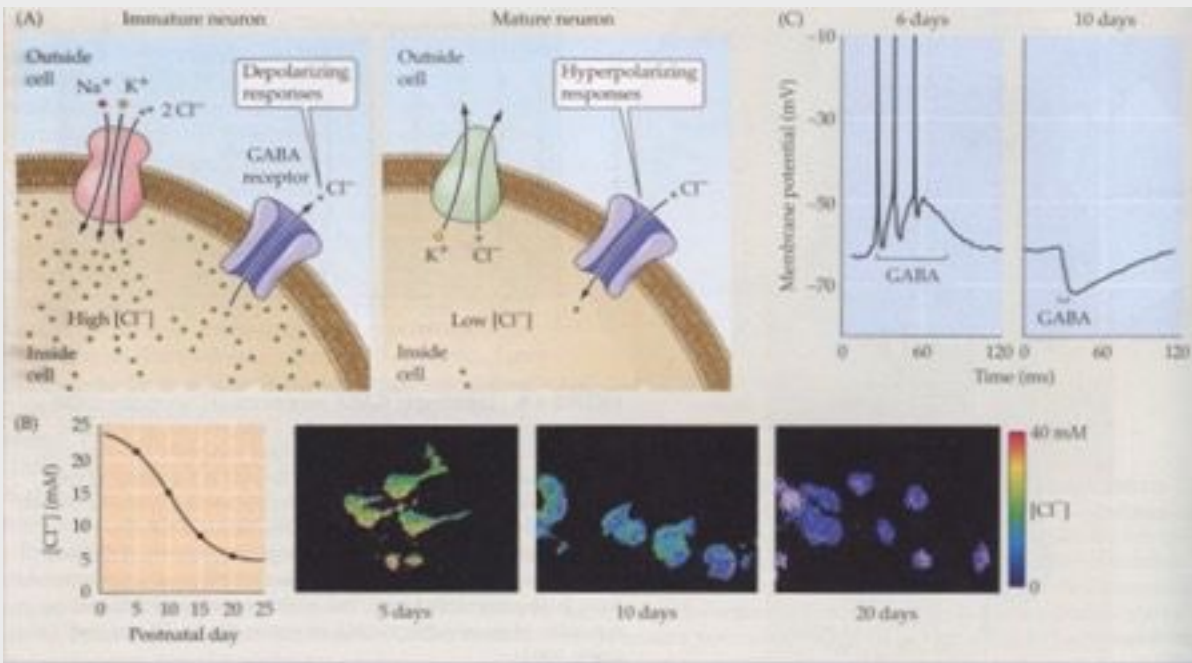
ainsi chez l'adulte le GABA aura tendance à faire entrer des Cl^- dans les neurones (et de déplacer le potentiel de membrane vers des valeurs plus négatives, rendant la cellule moins susceptible de s'exciter)



inhibition

excitation possible

ainsi le neurotransmetteur GABA réputé inhibiteur est excitateur sur des neurones immatures



MATERNAL VALPROIC ACID AND CONGENITAL NEURAL TUBE DEFECTS
 Elisabeth Robert et al.
 The Lancet 1982

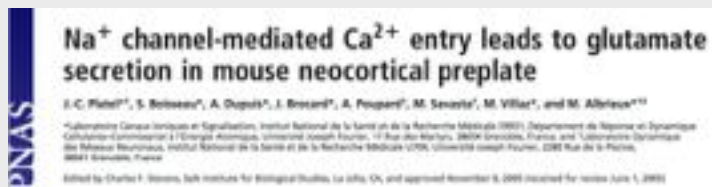
connu de quelques-uns depuis 1978
et par moi depuis 1991
troubles neuro-développementaux identifiés dès 1982
L'APESAC née en 2011
nous sommes en 2016

Excitatory and inhibitory actions of GABA and glycine on embryonic chick spinal neurons in culture. Obata K, Oide M, Tanaka H. Brain Res. 1978
 GABA: an excitatory transmitter in early postnatal life. Cherubini EI, Gaiarsa JL, Ben-Ari Y. Trends Neurosci. 1991
 The K⁺/Cl⁻ co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. Rivera C, Voipio J, Payne JA, Ruusuvoori E, Lahtinen H, Lamsa K, Pirvola U, Saarna M, Kaila K. Nature. 1999

(APESAC : Association des Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant)

ainsi le valproate administré à une mère enceinte contrarie en cours de neurogenèse l'équilibre des neurotransmetteurs utile au bon développement embryonnaire

et on sait que ces neurotransmetteurs sont présents et utiles pour orchestrer le développement neuronal avant même la formation des synapses - exemple :



développement embryonnaire du cerveau



des tempos imposés par l'horloge biochimique des cycles cellulaires

chaque étape se réalisant par la combinaison d'expression de gènes et d'activité spontanée

des fenêtres de temps pour chaque étape

une étape mal franchie a des conséquences sur la suite du programme

échanges mère-foetus via le placenta, un tissu foeto-maternel, pas une barrière étanche

Barbara Demeneix

Biologiste

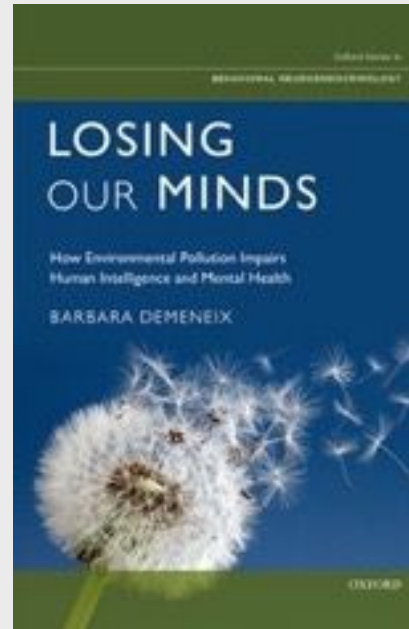
Directrice du département 'Régulations, Développement et Diversité Moléculaire'

Professeur au Muséum national d'histoire naturelle (Paris)



oui les perturbateurs endocriniens et autres molécules ou métaux lourds sont susceptibles d'altérer le développement embryonnaire neurologique, via ou non la glande thyroïde.

oui la vigilance s'impose.
mais attention à l'interprétation des chiffres d'estimation de la prévalence de telle ou telle maladie,
surtout si la vigilance et les critères diagnostiques ont évolué au fil des ans.



<https://leblogdebenari.com>

LE SCANDALE DÉPAKINE: LE CERVEAU IMMATURE N'EST PAS UN PETIT CERVEAU ADULTE



YEHEZKEL BEN-ARI

C.E.O à Neurochlore
et Directeur Honoraire de
l'Institut de Neurobiologie de
la Méditerranée

alors ?...

des conclusions biologiques

des conclusions médicales

des conclusions pour la politique de santé

avoir une formation médicale adaptée

comment faire pour que des disciplines différentes se bonifient mutuellement?

contraindre les thérapeutes à se former en permanence

en trouver les modalités positives

reconnaître les patients et leurs représentants comme experts de leur pathologie

des autorités régulatrices indépendantes, capables de synthèse et décision

exercer nos talents de citoyens joyeux et actifs sans hypochondrie