

**TRIBUNAL ADMINISTRATIF
DE MONTREUIL**

N° 1704392

Mme Chrystèle D. G. D. B.
et autres

Mme Emmanuelle Topin
Rapporteur

M. Romain Felsenheld
Rapporteur public

Audience du 23 juin 2020
Lecture du 2 juillet 2020

61-02-02
C+

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AU NOM DU PEUPLE FRANÇAIS

Le tribunal administratif de Montreuil

(8ème chambre)

Vu la procédure suivante :

Par une ordonnance du 17 mai 2017, le tribunal administratif de Paris a transmis au tribunal administratif de Montreuil la requête enregistrée le 3 avril 2017 présentée par Mme Chrystèle D. G. D. B. épouse S. et M. Fabien S., en leurs noms propres et au nom de leurs enfants mineurs A., E. et A. S..

Par cette requête, et des mémoires enregistrés les 16 septembre 2019, 14 octobre 2019, 19 novembre 2019 et 15 janvier 2020, Mme D. G. D. B. épouse S. et autres, représentés par Me Joseph Oudin, demandent au tribunal, dans le dernier état de leurs écritures :

1°) de condamner l'Etat à verser la somme de 1 125 226,54 euros à A. S., de 854 371,50 euros à E. S., de 100 000 euros à Mme Chrystèle D. G. D. B. épouse S., de 100 000 euros à M. S. et de 20 000 euros à A. S. ;

2°) de mettre à la charge de l'Etat la somme de 10 000 euros au titre de l'article L. 761-1 du code de justice administrative ;

3°) de mettre à la charge de l'Etat les entiers dépens.

Ils soutiennent que :

- le rapport d'expertise collégiale du 25 février 2019 doit être écarté des débats à raison de l'impartialité de l'un des membres du collège d'experts ;
- l'Etat, qui est soumis à un principe de précaution et de prévention, a commis des fautes dans l'exercice de son pouvoir de police sanitaire liées à l'absence de modification des notices du médicament ;
- ces fautes ont causé des préjudices à leur enfant A., qui a besoin d'une assistance spécialisée et non spécialisée de tierces personnes pour un montant total de 956 699,04 euros, qui subit un déficit temporaire qui doit être indemnisé à hauteur de 106 027,50 euros, ainsi que des souffrances et un préjudice esthétique temporaire devant être indemnisés respectivement pour un montant de 35 000 et 27 500 euros ;
- elles ont causé des préjudices à leur enfant E., qui a besoin d'une assistance spécialisée et non spécialisée de tierces personnes pour un montant total de 761 211,50 euros, qui subit un déficit temporaire qui doit être indemnisé à hauteur de 58 410 euros ainsi que des souffrances et un préjudice esthétique temporaire devant être indemnisés respectivement pour un montant de 20 750 et 14 000 euros ;
- chacun des parents souffre d'un préjudice d'affection et d'anxiété ainsi que de troubles dans leurs conditions d'existence devant être indemnisés à hauteur, respectivement, de 40 000 euros et de 60 000 euros chacun ;
- le préjudice moral subi par A. S. doit être indemnisé à hauteur de 20 000 euros.

Par des mémoires enregistrés le 18 décembre 2017, le 17 septembre 2019 et le 4 juin 2020, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, représentée par Me Schmelck, conclut à ce qu'il soit sursis à statuer dans l'attente de l'issue des autres éventuels recours introduits par les requérants devant le juge judiciaire ou dans le cadre de la procédure amiable, et subsidiairement au rejet de la requête. A titre plus subsidiaire, elle conclut à la reconnaissance de fautes exonératoires de la responsabilité de l'Etat commises par le laboratoire et les médecins prescripteurs, et, à titre encore plus subsidiaire, elle conclut à la réduction des préjudices.

Elle soutient que :

- l'Etat n'a pas commis de faute ;
- à titre subsidiaire, les fautes commises par le laboratoire qui n'a pas sollicité de modification de l'autorisation de mise sur le marché et par les médecins, qui n'ont pas informé leur patiente, sont constitutives de fautes exonératoires ;
- de manière plus subsidiaire, les préjudices résultant des troubles ORL doivent être écartés à défaut de lien de causalité avec l'exposition à la Dépakine.

Par des mémoires en défense, enregistrés le 11 octobre 2019 et le 23 décembre 2019, le ministre des affaires sociales et de la santé conclut au sursis à statuer dans l'attente de l'issue d'éventuels autres recours, et, à titre subsidiaire, au rejet de la requête.

Il soutient que la responsabilité de l'Etat ne peut pas être engagée en l'absence de fautes.

Par une ordonnance du 19 février 2019, le vice-président du tribunal administratif de Montreuil a liquidé et taxé les frais et honoraires de l'expert désigné par ordonnance n° 1704351 du 17 novembre 2017 à un montant de 1 500 euros.

Vu les autres pièces du dossier.

Vu :

- le code de la santé publique ;
- la loi n° 2019-1479 du 28 décembre 2019 ;
- le décret n° 2008-435 du 6 mai 2008 ;
- le code de justice administrative et l'ordonnance n° 2020-305 du 25 mars 2020.

Ont été entendus au cours de l'audience publique :

- le rapport de Mme Topin,
- les conclusions de M. Romain Felsenheld, rapporteur public,
- les observations de Me de Noray et de Me Queyreix représentant les requérants,
- et les observations de Me Sergent représentant l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Considérant ce qui suit :

1. Mme D. G. D. B. , épouse S., née le 8 janvier 1978 souffre d'épilepsie depuis 1995 traitée par l'administration de Dépakine. Elle a poursuivi un traitement à raison de deux comprimés de Dépakine Chrono 500 mg durant ses deux grossesses débutées respectivement les 7 mai 2005 et 15 septembre 2007. Elle a donné naissance à A. le 2 février 2006 et à E. le 12 juin 2008, qui sont atteints de diverses malformations physiques et de troubles neuro-développementaux. Mme et M. S., en leur nom propre et aux noms de leurs enfants mineurs, demandent au tribunal de condamner l'Etat à leur verser la somme totale de 2 199 598,04 euros en réparation des préjudices résultant des fautes commises par l'Etat dans ses activités de contrôle de la mise sur le marché de la Dépakine Chrono 500 mg.

Sur la demande de sursis à statuer :

2. Il ne résulte pas de l'instruction que les requérants auraient introduit une action civile au fond devant la juridiction judiciaire en vue d'être indemnisés des mêmes préjudices ou qu'ils auraient saisi l'ONIAM d'une procédure d'indemnisation amiable. Par suite, et en tout état de cause, les conclusions du ministre et de l'ANSM tendant à ce qu'il soit sursis à statuer ne peuvent être accueillies.

Sur la demande tendant à écarter des débats le rapport d'expertise collégiale du 5 mai 2019 :

3. Les requérants entendent voir écarté des débats le rapport d'expertise du 25 février 2019 du collège d'experts désigné par l'ordonnance du juge des référés du tribunal de grande instance de Bobigny du 17 juin 2016 en raison du manque d'impartialité alléguée de l'un de ses membres, le professeur Brion, en ce qu'il a occupé différentes fonctions d'expert au sein de l'agence en charge du médicament entre 1999 et 2013. Il résulte toutefois du jugement du tribunal correctionnel de Paris du 5 novembre 2019 (n° 17062000305) que l'intéressée a été rapporteur auprès de la commission de neurologie, psychiatrie, anesthésie et antalgie de 2001 à 2013, et, qu'à ce titre, elle n'a jamais participé à une commission de cette agence relative

aux autorisations de mise sur le marché de la Dépakine et n'avait par ailleurs aucun lien de subordination avec l'agence en charge du médicament. Dans ces conditions, il ne résulte pas de l'instruction que cet expert aurait partial et, par suite, la demande des requérants tendant à ce que soit écarté des débats ce rapport d'expertise judiciaire doit être rejetée.

Sur la responsabilité de l'Etat :

En ce qui concerne le régime de responsabilité :

4. En premier lieu, d'une part, en vertu des dispositions de l'article L. 5311-1 du code de la santé publique applicable à l'époque des faits, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) participait à l'application des lois et règlements relatifs notamment aux essais, à la fabrication, à la préparation, à l'exploitation, à la mise sur le marché et à l'utilisation des médicaments destinés à l'homme. Ce même article prévoyait que cette agence procédait à l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation de ces produits à tout moment opportun et, notamment, lorsqu'un élément nouveau était susceptible de remettre en cause l'évaluation initiale et assurait la mise en œuvre des systèmes de vigilance. Par ailleurs, l'ancien article L. 5311-2 de ce code disposait que cette agence procédait ou faisait procéder à toute expertise et à tout contrôle technique relatifs notamment aux médicaments et qu'elle était chargée de recueillir et d'évaluer les informations sur les effets inattendus, indésirables ou néfastes des médicaments. Enfin, l'ancien article L. 5121-8 ce même code, applicable à l'espèce, prévoyait que toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement dont la mise sur le marché n'avait pas été autorisée par la Communauté européenne devait faire l'objet, avant sa commercialisation ou sa distribution à titre gratuit, en gros ou au détail, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, renouvelable par période quinquennale et que l'agence pouvait modifier, suspendre ou retirer cette autorisation.

5. D'autre part, ainsi que le prévoyaient les dispositions de l'article R. 5121-23 de ce code, abrogé par l'article 13 du décret du 6 mai 2008 relatif à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain, puis celles de l'article R. 5121-25 introduit par l'article 14 de ce même décret, applicables à l'espèce, la demande d'autorisation de mise sur le marché comportait un résumé des caractéristiques techniques du produit (RCP) destiné au médecin prescripteur. Ce document devait mentionner en particulier les contre-indications, les effets indésirables et les préconisations à tenir en cas de grossesse. Selon les dispositions du d) de l'article R. 5121-25 de l'ancien code de la santé publique puis de celles de l'article R. 5121-25 de ce même code en vigueur à compter du 8 août 2008, la demande d'autorisation comprenait également un projet de notice dont le contenu devait être établi en conformité avec les dispositions du résumé des caractéristiques du produit en application des dispositions de l'article R. 5121-149 du code et devait mentionner notamment selon le 3° de cet article : « *L'énumération des informations nécessaires avant la prise du médicament relatives aux contre-indications, aux précautions d'emploi, aux interactions médicamenteuses et autres interactions susceptibles d'affecter l'action du médicament et aux mises en garde spéciales. Cette énumération doit : / a) Tenir compte de la situation particulière des catégories suivantes d'utilisateurs : enfants, femmes enceintes ou allaitant, personnes âgées, personnes présentant certaines pathologies spécifiques ; (...)* ».

6. Il en résulte, eu égard tant à la nature des pouvoirs conférés par les dispositions précitées aux autorités chargées de la police sanitaire relative aux médicaments, qu'aux buts

en vue desquels ces pouvoirs leur ont été attribués, que la responsabilité de l'Etat peut être engagée par toute faute commise dans l'exercice de ces attributions.

7. En second lieu, une présomption d'imputabilité instituée par l'article L. 1142-24-12 du code de la santé publique issu de l'article 266 de la loi de finances pour 2020 du 28 décembre 2019 aux termes duquel : « *S'il constate un ou plusieurs dommages mentionnés à l'article L. 1142-24-10 qu'il impute à la prescription, avant le 31 décembre 2015, de valproate de sodium ou de l'un de ses dérivés pendant une grossesse, le collège d'experts émet un avis sur les circonstances, les causes, la nature et l'étendue de ces dommages ainsi que sur la responsabilité de l'une ou de plusieurs des personnes mentionnées au premier alinéa de l'article L. 1142-5 ou de l'Etat, au titre de ses pouvoirs de sécurité sanitaire./ Les malformations congénitales sont présumées imputables à un manque d'information de la mère sur les effets indésirables du valproate de sodium ou de l'un de ses dérivés lorsqu'il a été prescrit à compter du 1er janvier 1982. Les troubles du développement comportemental et cognitif sont présumés imputables à un manque d'information de la mère sur les effets indésirables du valproate de sodium ou de l'un de ses dérivés lorsqu'il a été prescrit à compter du 1er janvier 1984. (...)* ». Cette présomption ne s'impose toutefois qu'au collège d'experts se prononçant sur l'imputabilité des dommages à l'exposition au valproate de sodium ou de l'un de ses dérivés dans le cadre de la procédure amiable d'indemnisation des victimes et n'a donc pas d'incidence sur l'appréciation faite par le juge, saisi d'une action en responsabilité fondée sur d'éventuels manquements de l'Etat dans l'exercice de ses pouvoirs de police sanitaire.

En ce qui concerne les fautes commises à l'égard d'A. S. :

S'agissant de la responsabilité de l'Etat :

8. L'expertise judiciaire du 28 janvier 2019 ordonnée le 25 janvier 2017 (n° 16/02074) par le tribunal de grande instance de Bobigny, qui a analysé la conformité du RCP et de la notice du 2 juillet 2004 aux données scientifiques de l'époque, a répertorié 9 publications scientifiques entre 1984 et 2004, dont une première étude de type « cohorte prospective » en 2002 et une première étude montrant une relation « dose/effet » en 2004. Ces études, bien que chacune imparfaite dans leur méthodologie, faisaient toutes état de suspicions sérieuses d'imputabilité de retards de développement à l'exposition in utero au valproate de sodium ainsi qu'ont pu le relever tant le rapport n° 2015-094 R de février 2016 de l'Inspection générale des affaires sociales intitulé « *enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium* » que l'expertise du 28 janvier 2019. Cette accumulation de données indiquait de manière suffisamment vraisemblable les risques potentiels sur le développement neuro-développemental des fœtus exposés au valproate de sodium.

9. Il résulte de l'instruction d'une part que le RCP de la Dépakine 200 mg résultant de l'autorisation de mise sur le marché du 2 juillet 2004 qui était applicable dans les mêmes conditions à la Dépakine Chrono 500 mg, en vigueur au moment de la grossesse exposait les risques de malformations liés aux antiépileptiques, mais ne mentionnait de risques neuro-développementaux. La notice du médicament ne faisait état d'aucun risque et se bornait à conseiller à la patiente de prévenir son médecin en cas de désir de grossesse et en cas de grossesse à ne pas arrêter le traitement.

10. D'autre part, les difficultés d'ordre réglementaire invoquées par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et qui l'auraient empêché, jusqu'en 2004,

de modifier de manière unilatérale l'autorisation de mise sur le marché du médicament, ne peuvent être en tout état de cause utilement invoquées dans le présent litige, s'agissant d'une grossesse postérieure à 2004. Dans ces conditions, le RCP, qui ne mentionnait pas ces risques et la notice qui ne faisait état d'aucun risque, n'étaient pas conformes aux données de la science à l'époque de la grossesse. L'Etat a par suite manqué à ses obligations de contrôle et a engagé sa responsabilité.

S'agissant des faits de tiers :

11. En premier lieu, aux termes de l'article L. 1111-2 du code de la santé publique : « *Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent ainsi que sur les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus. (...)* ». Aux termes de l'article R. 4127-35 de ce même code : « *Le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension. (...)* ».

12. En l'espèce, le médecin gynécologue qui a suivi la grossesse de Mme D. G. a sollicité l'avis du service pharmacologie du CHRU hôpitaux de Tours, qui, le 14 juin 2005, a fait état des risques de malformations physiques et de ce que certaines études rapportaient de difficultés scolaires, troubles de l'attention, difficultés d'apprentissage en rapport avec une diminution des fonctions verbales plutôt qu'une atteinte du QI global des enfants exposés in utero au valproate de sodium. Ce service a recommandé un arrêt du traitement ou sa réévaluation. Le médecin neurologue chez laquelle Mme D. G. a été adressée a décidé du maintien du traitement par la Dépakine Chrono 500 mg à raison de deux comprimés par jour. Aucun de ces médecins n'a toutefois justifié avoir informé leur patiente des risques encourus pour l'enfant en raison de l'exposition in utero au valproate de sodium en méconnaissance des dispositions des articles L. 1111-2 et R. 4127-35 du code de la santé publique. La faute ainsi commise par les médecins ayant pris en charge l'intéressée sont constitutives de fautes exonératoires déchargeant l'Etat de sa responsabilité à hauteur de 20 %.

13. En second lieu, il résulte du rapport d'expertise du 28 janvier 2019 qui a procédé à une analyse précise des informations transmises par le laboratoire, que le laboratoire Sanofi Synthelabo France, titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, a communiqué des rapports périodiques actualisés de sécurité à l'AFSSAPS ne faisant pas état de données cumulatives et dépourvues de commentaires spécifiques alors qu'à partir de 2002 le nombre d'anomalies du développement était en augmentation et que de nouvelles études étaient publiées. Il est vrai qu'il a sollicité le 19 mai 2003 la modification du RCP pour y faire état, au titre de risques liés aux antiépileptiques, de ce que de « *très rares cas de retards psychomoteurs ont été rapportés chez les enfants nés de mères épileptiques. Il n'est pas possible de différencier ce qui pourrait être lié à des facteurs génétiques, sociaux ou environnementaux, à l'épilepsie maternelle, ou aux traitements antiépileptiques.* ». Il résulte toutefois de l'expertise judiciaire du 28 janvier 2019 que le laboratoire n'avait étayé cette demande que de trois publications, alors qu'il en existait quatorze autres, et avait omis de fournir les données cumulatives de la pharmacovigilance recensant un total cumulé de 120 cas de troubles neuro développementaux en 2003. Le laboratoire a ainsi commis une faute, alors même qu'il appartenait par ailleurs à l'AFSSAPS, au titre de ses obligations de contrôle et

d'information active, de procéder par ses propres moyens à une analyse de cette demande visant à inclure les risques neuro développementaux. En revanche, le laboratoire a saisi l'agence d'une seconde demande le 23 décembre 2004 tendant à ce que ces risques soient mentionnés dans le RCP, appuyée de justificatifs complets selon l'expertise du 28 janvier 2019. Le délai excessif de traitement de cette demande par l'agence, qui ne l'a soumise pour analyse que le 21 juin 2005 au groupe de travail interne dédié, n'est pas imputable au laboratoire. Dans ces circonstances, la faute commise par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans l'information portée à la connaissance de l'AFSSAPS est de nature à exonérer l'Etat de sa responsabilité à hauteur de 40 %.

En ce qui concerne les fautes commises à l'égard d'E. S. :

S'agissant de la responsabilité de l'Etat :

14. En premier lieu, il résulte de l'instruction d'une part que le RCP de la Dépakine 200 mg résultant de l'autorisation de mise sur le marché du 25 janvier 2006 qui était applicable dans les mêmes conditions à la Dépakine Chrono 500 mg, en vigueur durant la deuxième grossesse de Mme D. G. du 15 septembre 2007 au 12 juin 2008, comportait des mises en garde spéciales recommandant de vérifier au moment où le traitement était mis en oeuvre que « *la femme en âge de procréer n'est pas enceinte* » et d'instaurer « *une méthode de contraception efficace avant la mise sous traitement* ». Le résumé mentionnait également au titre de la rubrique « grossesse et allaitement » des risques de malformations « *3 à 4 fois supérieur à celui de la population générale qui est de 3 %* », un descriptif des « *malformations les plus souvent rencontrées* », à savoir « *des anomalies de fermeture du tube neural de l'ordre de 2 à 3%, des dysmorphies faciales, des fentes faciales, des crâniosténoses, des malformations cardiaques, des malformations rénales et urogénitales et des malformations des membres* ». Il y était souligné que des posologies supérieures à 1000 mg par jour et l'association d'autres anticonvulsivants étaient des « *facteurs de risque importants dans l'apparition de ces malformations* ». Cette même rubrique faisait état de l'absence de « *diminution du quotient intellectuel global chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium* » mise en évidence par les études épidémiologiques mais que : « *une légère diminution des capacités verbales et/ou une augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire ont été décrites chez ces enfants.* » et que : « *Par ailleurs, quelques cas isolés d'autisme et de troubles apparentés ont été rappariés chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer l'ensemble de ces résultats* ». Enfin, il était signalé que si une grossesse est envisagée : « *Toutes les mesures seront mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse. Si le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative) : Il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace et de privilégier des formes à libération prolongée, ou à défaut de la répartir en plusieurs prises afin d'éviter les pics plasmatiques d'acide valproïque* ». Il résulte de l'instruction et en particulier de l'expertise du collège d'experts du 25 février 2019 ainsi que de l'expertise judiciaire du 28 janvier 2019 que les mentions ainsi portées sur le RCP étaient conformes aux connaissances scientifiques de 2008, au regard plus spécifiquement des conclusions de la publication *Abad, 2004* mettant en évidence la relation entre la dose et l'effet neuro développemental et « *faisant état de suspicions sérieuses d'imputabilité des retards de développement au valproate de sodium* » selon le rapport n° 2015-094 R de février 2016 de l'Inspection générale des affaires sociale intitulé « *enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium* ». Dans ces

conditions, le résumé des caractéristiques du produit doit être regardé comme ayant été conforme aux connaissances scientifiques durant la grossesse de Mme D. G..

15. En revanche, en second lieu, la notice du 25 janvier 2006 se bornait à préciser, au titre des mises en garde, que « *En début de traitement, le médecin s'assurera que vous n'êtes pas enceinte et vous prescrira si besoin une méthode de contraception (cf rubrique Grossesse et allaitement).* » et la rubrique « grossesse et allaitement » précisait que : « *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 (...)* ». Ces seules mentions ne permettaient pas à Mme D. G. de prendre connaissance directement des risques encourus en cas de grossesse et connus en l'état des données scientifiques disponibles en 2008. Par suite, l'Etat a manqué à ses obligations de contrôle en accordant une autorisation de mise sur le marché de la Dépakine Chrono 500 mg dont la notice n'informait pas les patientes des risques encourus en cas d'exposition du fœtus à ce médicament avec des mentions conformes au RCP, en méconnaissance des dispositions l'article R. 5121-149 du code de la santé publique.

S'agissant des faits de tiers :

16. En premier lieu, s'agissant de la responsabilité des médecins, il résulte du rapport d'expertise du 25 février 2019 que le traitement de Mme D. G. n'a pas été réévalué à l'occasion de sa deuxième grossesse et qu'aucun médecin ne l'a informée des risques figurant sur le RCP du 25 janvier 2006 en méconnaissance des dispositions des articles L. 1111-2 et R. 4127-35 du code de la santé publique. Les fautes ainsi commises sont de nature à exonérer l'Etat de sa responsabilité à hauteur de 40%.

17. En second lieu, le titulaire de l'autorisation de mises sur le marché, aux termes de l'article R. 5135-4 applicables jusqu'au 7 août 2008 puis de l'article R. 5121-41 du code de la santé publique dans sa version applicable à compter du 8 août 2008 : « *Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet au directeur général de l'Agence [en charge du médicament] tout projet de modification d'un élément relatif à l'étiquetage ou à la notice, autre que les modifications du résumé des caractéristiques du produit, prévu aux articles R. 5121-23 et R. 5121-24. / Si le directeur général de l'agence ne s'est pas prononcé dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la date de présentation de la demande, le demandeur peut procéder à la mise en oeuvre des modifications* ».

18. Ainsi qu'il a été dit au point 14, le résumé des caractéristiques du produit du 25 janvier 2006 était conforme aux données de la science en 2008. Le ministère des solidarités et de la santé et l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ne sont donc pas fondés à soutenir que Sanofi Aventis France, titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, n'aurait pas dûment informé l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé des risques encourus en cas d'administration de la Dépakine Chrono 500 mg durant une grossesse. En revanche, il appartenait au laboratoire de solliciter une modification de l'autorisation de mise sur le marché afin de rendre la notice conforme aux mentions portées sur le RCP, conformément aux dispositions des articles et R. 5121-149 du code de la santé publique cité au point 5, et ainsi porter à la connaissance des patientes les risques encourus en cas de poursuite du traitement durant une grossesse. En ne proposant pas une telle modification de la notice, Sanofi Aventis France a commis une faute de nature à exonérer la responsabilité de l'Etat à hauteur de 20%.

Sur les préjudices :

En ce qui concerne l'enfant A. S. :

S'agissant du lien de causalité :

19. Au regard des critères de suspicion d'une embryofœtopathie au valproate de sodium dégagés par le Protocole national de diagnostic et de soins de mai 2017 auquel se réfèrent les expertises judiciaires du 27 décembre 2018 ordonnée par le tribunal administratif de Montreuil le 17 novembre 2017 et de celle du 25 février 2019, doivent être présumés imputables à l'exposition in utero au valproate de sodium, les anomalies morphologiques faciales, squelettiques et des extrémités, les malformations, les troubles cognitifs et ou comportementaux, les atteintes organiques variables dès lors qu'ils ne sont imputables à aucune autre cause et que le traitement au valproate de sodium s'est poursuivi au cours de la grossesse.

20. En l'espèce, les particularités morphologiques, le retard dans l'acquisition du langage sur le plan de l'expression et de la compréhension, le trouble envahissant du développement non autistique, d'intensité légère, la tendance à l'anxiété, les capacités cognitives en retard et en décalage léger avec la moyenne de son âge, les difficultés dans le repérage dans le temps et dans l'espace ou encore le trouble dans la motricité fine ne peuvent être imputés à une autre cause qu'à l'exposition à la Dépakine Chrono 500 mg durant la grossesse. Par suite, l'exposition à la Dépakine Chrono 500 mg doit être présumée comme étant la cause certaine, directe et déterminante de ces diverses pathologies. En revanche, les études médicales n'établissent pas de manière vraisemblable, au regard de la prévalence de ces pathologies dans la population générale, le lien entre l'exposition in utero à la Dépakine et les troubles ORL infantiles et les angiomes cutanés en période prénatale, qui ont disparu à l'âge de deux ans. Par suite, le lien de causalité s'agissant de ces deux types de pathologies doit être écarté.

S'agissant de l'indemnisation des préjudices :

21. En premier lieu, il résulte des rapports d'expertise des 28 décembre 2018 et 25 février 2019, que, compte tenu de l'assistance à apporter à tout enfant en bas âge, l'assistance par une tierce personne non spécialisée doit être fixée à 1 heure par jour de 18 mois à 3 ans, à 1,5 heures par jour de 3 ans à 6 ans et à 3 heures par jour au-delà de 6 ans en moyenne durant la période scolaire et hors vacances scolaires, y compris les temps d'accompagnement aux rendez-vous médicaux, sur la base d'un taux horaire de 13,6 euros incluant les charges sociales et les surcoûts liés aux fins de semaine et jours fériés, soit la somme totale de 154 829,20 euros au titre de l'assistance par une tierce personne non spécialisée jusqu'au jour du présent jugement. L'assistance par une tierce personne spécialisée doit être fixée, compte tenu de la prise en charge institutionnalisée dont bénéficie l'enfant, à 1 heure par jour au taux horaire de 19 euros depuis l'âge de six ans jusqu'au jour du présent jugement soit 58 216 euros et, enfin, la surveillance passive à compter de ce même âge jusqu'au jour du présent jugement doit être fixée à 2 heures par jour au taux horaire de 10 euros incluant les charges sociales et les surcoûts liés aux fins de semaine et jours fériés, soit 91 920 euros. Le montant total de l'assistance spécialisée et non spécialisée et de la surveillance passive doit être, par suite, évalué à la somme de 304 965,20 euros jusqu'au jour du jugement.

22. En deuxième lieu, le déficit temporaire doit être fixé à 60 % à compter de 18 mois, le déficit temporaire total en lien avec la journée d'hospitalisation du 27 novembre 2009 n'étant quant à lui pas établi. Il sera fait une juste appréciation de ce préjudice en l'évaluant à la somme totale de 47 000 euros.

23. La réparation des souffrances endurées, qui doivent être évaluées à 5/7, doit être fixée à la somme de 25 000 euros.

24. Le préjudice esthétique doit être évalué à 2/7 et être réparé à hauteur de 4 000 euros.

25. Il résulte de tout ce qui précède qu'il doit être mis à la charge de l'Etat, compte tenu des fautes exonératoires, la somme totale de 152 386,08 euros en réparation des préjudices d'A. S..

En ce qui concerne l'enfant E. S. :

S'agissant du lien de causalité :

26. Il résulte des expertises judiciaires du 27 décembre 2018 et du 25 février 2019 que les particularités morphologiques, l'antécédent de retard de langage qui a été qualifié de retard simple avec immaturité, les difficultés comportementales, des balancements lors de l'endormissement, le manque d'attention et de concentration, les difficultés motrices à type de maladresse ne peuvent être imputés à une autre cause qu'à l'exposition à la Dépakine Chrono 500 mg durant la grossesse. L'exposition à la Dépakine Chrono 500 mg durant la grossesse doit donc être présumée comme étant la cause certaine, directe et déterminante de ces diverses pathologies. En revanche, ainsi qu'il a été dit au point 20, le lien de causalité avec l'exposition à la Dépakine n'est pas établi s'agissant des troubles ORL

S'agissant de l'indemnisation des préjudices :

27. En premier lieu, l'assistance par une tierce personne non spécialisée doit être fixée à 0,5 heure par jour de 18 mois à trois ans, à 1 heure par jour de 3 ans à 6 ans et à une moyenne de 2 heures par jour, période scolaire et hors période scolaire confondues, au taux horaire de 13,6 euros incluant les charges sociales et les surcoûts liés aux fins de semaine et jours fériés soit un total de 78 546,80 euros, l'assistance spécialisée à 5 heures par semaine, période scolaire et hors période scolaire confondues, à compter de l'âge de 6 ans au taux horaire de 19 euros incluant les charges sociales, soit un total de 29 718,47 euros, la surveillance passive à compter de ce même âge jusqu'au jour du jugement doit être fixée à 1 heure par jour au taux horaire de 10 euros incluant les charges sociales et les surcoûts liés aux fins de semaine et jours fériés, soit un total de 22 030 euros. Le montant total de l'assistance spécialisée et non spécialisée et de la surveillance passive doit être par suite évalué à la somme de 130 295,27 euros jusqu'au jour du présent jugement.

28. En deuxième lieu, le déficit fonctionnel temporaire total en lien avec l'hospitalisation du 24 novembre au 15 décembre 2008 n'est pas établi par les pièces du dossier. Le déficit temporaire doit être fixé à 25 % à partir de l'âge de 18 mois. Il sera fait une juste appréciation de ce préjudice en l'évaluant à la somme totale de 16 000 euros.

29. En troisième lieu, les souffrances endurées doivent être fixées à 3/7 et indemnisées à hauteur de 7 000 euros.

30. En dernier lieu, il sera fait une juste appréciation du préjudice esthétique, qu'il convient de fixer à 2/7, en l'indemnisant pour un montant de 6 000 euros.

31. Il résulte de tout ce qui précède qu'il doit être mis à la charge de l'Etat, compte tenu des fautes exonératoires, la somme totale de 63 718,10 euros en réparation des préjudices d'E. S..

En ce qui concerne les victimes indirectes :

32. En premier lieu, il sera fait une juste appréciation du préjudice moral et des troubles dans les conditions d'existence de Mme D. G. et de M. Fabien S. en les évaluant à la somme totale de 80 000 euros pour chacun des parents.

33. En second lieu, il sera fait une juste appréciation du préjudice moral d'A. S. en l'évaluant à la somme totale de 12 500 euros.

34. Compte tenu des fautes exonératoires de la responsabilité de l'Etat, il y a lieu de mettre à la charge de l'Etat la somme totale de 32 000 euros au bénéfice de Mme D. G., de 32 000 euros au bénéfice de M. Fabien S. et de 5 000 euros au bénéfice d'A. S..

Sur les dépens :

35. En application des dispositions de l'article R. 761-1 du code de justice administrative, il y a lieu de mettre les frais de l'expertise ordonnée le 17 novembre 2017, taxés et liquidés à la somme de 1 500 euros par ordonnance de taxation du 19 février 2019, à la charge définitive de l'Etat.

Sur les conclusions tendant à l'application de l'article L. 761-1 du code de justice administrative :

36. Il y a lieu, dans les circonstances de l'espèce, de condamner l'Etat à verser aux requérants la somme globale de 3 000 euros au titre des frais exposés par eux et non compris dans les dépens.

D E C I D E :

Article 1^{er} : L'Etat est condamné à verser à A. S. la somme de 152 386,08 euros (cent cinquante-deux mille trois cent quatre-vingt-six euros et huit centimes), à E. S. la somme de 63 718,10 euros (soixante-trois mille sept cent dix-huit euros et dix centimes), à Mme D. G. la somme de 32 000 (trente-deux mille) euros, à M. Fabien S. la somme de 32 000 (trente-deux mille) euros et à A. S. la somme de 5 000 (cinq mille) euros.

Article 2 : L'Etat versera aux requérants la somme globale de 3 000 (trois mille) euros au titre de l'article L. 761-1 du code de justice administrative.

Article 3 : Les frais d'expertise liquidés et taxés à la somme de 1 500 (mille cinq cents) euros sont mis à la charge définitive de l'Etat.

Article 4 : Le surplus des conclusions de la requête des parties est rejeté.

Article 5 : Le présent jugement sera notifié à Mme Chrystèle D. G. D. B.épouse S., à M. Fabien S., à A. S., au ministre des affaires sociales et de la santé, à l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et la caisse primaire d'assurance maladie du Cher.

Délibéré après l'audience du 23 juin 2020, à laquelle siégeaient :

- Mme Mehl-Schouder, présidente,
- Mme Bories, premier conseiller,
- Mme Topin, premier conseiller.

Lu en audience publique, le 2 juillet 2020.

Le rapporteur,

La présidente,

E. Topin

M.-C. Mehl-Schouder

La greffière,

R. Pifarély

La République mande et ordonne au ministre des solidarités et de la santé en ce qui le concerne et à tous huissiers de justice à ce requis en ce qui concerne les voies de droit commun, contre les parties privées, de pourvoir à l'exécution de la présente décision.