Distilbène® : un problème toujours d'actualité

Fin du résumé des interventions et des questions/réponses.

→ **Le Dr Jean-Marie Cohen, OPEN ROME** (Organize and Promote Epidemiological Networks – Réseaux d'Observation des Maladies et des Epidémies), propose « dix leçons pour la santé publique ». Il rappelle que la médecine du 19ème siècle, héritée de Claude Bernard, reposait sur un raisonnement mécaniste : les problèmes de santé étaient considérés comme un enchaînement de causes et d'effets, de sorte qu'en identifiant les causes on pouvait guérir les maladies. Dans cette conception, une erreur dans l'identification des causes peut entraîner une catastrophe. **Dans le cas du DES, les médecins, constatant que les femmes qui faisaient des fausses-couches secrétaient moins d'oestrogènes, ont prescrit des hormones aux femmes enceintes pour éviter les fausses-couches, sans penser que les véritables causes devaient être cherchées ailleurs.**

Le découvreur du DES, le Pr Charles Dodds, a laissé cette découverte de 1936 dans le domaine public, dans un souci de générosité, ce qui explique la large diffusion de ce médicament prescrit à des millions de femmes enceintes. Pour ces femmes, comme pour les médecins, cette hormone apportait une bouffée d'espoir. Aussi, accepter l'échec du traitement et renoncer à cet espoir, s'est avéré très difficile. **Il a fallu pourtant tirer la leçon de cette douloureuse expérience, reconnaître que, s'il est nécessaire de rechercher les causes d'un problème de santé, tout ce qui est survenu avant que le problème ne se manifeste n'en est pas toujours « la » cause.** Une étude clinique du Docteur W. Dieckmann en 1953 a établi que le DES ne diminue pas l'incidence des accidents de grossesse, et le taux de fausses-couches est même plus élevé chez les patientes traitées par stilboestrol que chez celles du groupe témoin, alors que les bébés de ces mères traitées ne présentent ni plus ni moins de problèmes que les bébés du groupe témoin. On est parfois amené à oser prendre des décisions pour un médicament malgré l'absence de preuves irréfutables. Les « résultats négatifs » publiés à la suite d'une étude clinique doivent cependant peser au moment de la prise de décision.

Une remarque s'impose : **le DES n'a pas eu les mêmes effets chez toutes les femmes qui en ont pris : il ne suffit pas de prendre un médicament pour qu'il produise un effet,** ce que les firmes pharmaceutiques ont tendance à oublier. D'autre part, si le DES est responsable d'une catastrophe sanitaire sans précédent chez les femmes enceintes, il reste cependant encore très utile pour guérir certains cancers de la prostate. Il s'agit, en effet, de ne pas le diaboliser.

A l'exemple du groupe « DES Action U.S.A. » fondé en 1978, qui a beaucoup œuvré pour la prise en charge des victimes du DES dans ce pays, **nous devons reconnaître combien les associations permettent aux malades de sortir de leur solitude et de s'entraider.** Une association qui réussit à mobiliser les « fils et filles DES » ne présentant pourtant aucune séquelle augmente sa capacité d'intervention. Les associations ont aussi besoin de « personnes ressources » non exposées mais solidaires des objectifs associatifs. Elles ont aussi besoin de soutenir d'autres causes que les leurs, d'en être solidaires.

La « iatrogénie » regroupe les maladies provoquées par des soins, lorsque ceux-ci s'avèrent a posteriori nocifs. Lorsque cela arrive, le malade perd confiance en son médecin, et le soignant se sent coupable en réalisant qu'il a nui en voulant faire de son mieux. Le mérite de l'association Réseau D.E.S. France et des médecins qui l'accompagnent est d'avoir réussi à surmonter cet obstacle.

→ **M. Jean-Pierre Sueur,** Sénateur du Loiret, relate la bataille de plus de cinq ans qu'il a fallu mener auprès du gouvernement pour obtenir l'application de la loi.

Les membres du Conseil Scientifique du Réseau D.E.S. France ont mené un long combat afin d'obtenir l'amélioration de la prise en charge de la « grossesse DES ». La CNAM-TS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Sociaux) ne pouvant apporter cette amélioration selon la réglementation fixée, il fallait faire évoluer la loi. Après plusieurs questions écrites au gouvernement qui se montrait toujours réticent en **2003 et 2004,** M. Sueur a déposé un amendement à la loi « afin que les femmes exposées au DES bénéficient d'un congé de maternité dès leur premier jour d'arrêt de travail ». **Cette loi a enfin été adoptée le 20 décembre 2004.**

L'élaboration du décret pour l'application de cette loi a nécessité d'innombrables interventions et questions au gouvernement ainsi qu'au Ministère de la Santé, tant de Jean-Pierre Sueur que de Sylvie Desmarescaux, séna-

DES_ France.

teur du Nord **(en 2005)**. Il a fallu définir les conditions à remplir pour bénéficier de cette mesure, nommer un groupe de travail pour étudier les propositions d'action, demander l'avis de l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie), et celui du Conseil d'Etat **(en 2006). Enfin, le 30 juin 2006, un premier décret était publié** concernant les assurées de la CPAM (le régime général de Sécurité Sociale) et de la MSA (Mutualité Sociale Agricole). Il définissait les modalités d'application de la loi, mais les femmes fonctionnaires en étaient exclues.

Par de nouvelles questions écrites, M. Sueur continua de demander au gouvernement, **en 2007 puis 2008**, la parution du décret pour les femmes fonctionnaires, mais sans résultat. **En juin 2009**, il interpella vivement la Ministre de la Santé, Mme Roselyne Bachelot, qui s'adressa au gouvernement avec fermeté, mais toujours en vain. **En décembre 2009,** le décret fut enfin présenté au Conseil Supérieur de la Fonction Publique, puis validé par le Conseil d'Etat, et signé par les ministères concernés. **Il a été publié au Journal Officiel le 3 juillet 2010**, et cela « 5 ans, 6 mois, et 14 jours » après la promulgation de la loi, comme le note M. Sueur. Et pendant ce temps, de nombreuses femmes n'ont malheureusement pas pu bénéficier de ces mesures.

En juin 2007, à l'exemple des Pays-Bas qui avaient mis en place un « Fonds DES » pour permettre aux victimes de recevoir des indemnisations sans devoir recourir à des procédures judiciaires, M. Sueur a proposé à Madame la Ministre de la Santé de mettre en place un tel fonds en France. Ce fonds devait être adapté aux spécificités de notre pays et garantir aux personnes concernées des indemnisations à la mesure des préjudices définis par les juridictions françaises, cela pour éviter les procédures judiciaires longues, lourdes et coûteuses. **La ministre a répondu en octobre 2007 en esquivant la question :** seuls les laboratoires devaient être tenus pour responsables de ce problème, il fallait s'adresser à eux. **En décembre 2007,** M. Sueur a réitéré sa question écrite à Madame la Ministre de la Santé, mais il n'a pas obtenu de réponse. Il reste cependant disponible pour une nouvelle intervention auprès du gouvernement.

Ce long combat témoigne de la ténacité dont ont dû faire preuve les « femmes DES », relayées dans leurs actions par les parlementaires, dont c'est le rôle auprès des pouvoirs publics, comme le souligne M. Sueur. **Les parlementaires sont bien sûr prêts à continuer de cheminer avec celles qui ont montré combien elles sont décidées à faire bouger les choses.**

→ **LE PR FENICHEL,** Endoctrinologie et Médecine de la Reproduction, voit en l'exposition au Distilbène® une expérimentation humaine involontaire et exceptionnelle. Si douloureuse qu'elle soit, **cette expérimentation permettra d'étudier les rapports entre l'environnement nutritionnel, métabolique et toxique du fœtus et la santé de la personne devenue adulte, tout comme la santé de ses descendants.**

Cet environnement du fœtus, s'il est perturbé, peut entraîner des conséquences durables et, de plus, s'exprimer à distance, parfois 40 ans et davantage après l'exposition. Les anomalies consécutives à l'exposition prénatale au DES, qui est un puissant composé oestrogénique, sont de trois ordres : **des malformations de l'appareil génital dès la naissance avec perturbations de la régulation endocrinienne, une hypofertilité par la suite observée chez les deux sexes, et le développement de tumeurs qui peuvent apparaître à l'âge adulte.**

Le Distilbène® traverse donc bien le placenta, il est capable d'induire directement des effets sur le développement fœtal. Des expériences menées chez les rongeurs ont montré que le Bisphénol A, synthétisé en même temps que le DES en 1936, et utilisé aujourd'hui dans la fabrication de contenants alimentaires, ainsi que l'estradiol, impliquent les mêmes « récepteurs ER » d'oestrogènes que le DES, mais avec une affinité différente de celle du DES. Ils ont des conséquences graves. D'autre part, du fait que les doses de Distilbène® impliquent plusieurs récepteurs, les effets induits sur les personnes peuvent être très différents, voire opposés, selon les doses administrées. **Enfin, si le Distilbène® a effectivement un effet semblable à l'œstrogène naturel, il a, sans doute par ailleurs, bien d'autres effets que l'on est loin de connaître, aussi est-il recommandé de prendre le minimum de médicaments pendant la grossesse.**

Des expérimentations sur le rat ont mis en évidence les effets transgénérationnels de l'exposition aux pesticides ou aux fongicides, dont les molécules sont proches de celle du DES : l'hypofertilité est retrouvée à la 3ème ou à la 4ème génération. On note de même chez la souris une transmission du cancer de l'utérus jusqu'à la 3ème génération. Les modifications épigénétiques peuvent donc se transmettre sur trois générations et s'estomper par la suite. Les perturbateurs endocriniens peuvent se retrouver dans notre environnement de tous les jours, dans notre alimentation en particulier, et il est parfois difficile de les éliminer.

Il serait souhaitable de poursuivre les recherches concernant l'exposition au DES, de continuer à observer les conséquences que cette exposition aura sur les générations futures, et il sera souhaitable de préciser, pour les modèles animaux, les mécanismes moléculaires d'action du DES.

Questions posées à la suite de ces interventions

Une question concerne la fusion de l'AFSSAPS et de l'AFSSEPS et l'inquiétude du fait que le médicament ne dépende que de la seule AFSSAPS, avec les pressions que celle-ci pourrait subir. Il faudrait des budgets de recherche plus conséquents, et que les chercheurs communiquent davantage entre eux, que les politiques soient à l'écoute de la recherche.

→ **M. Sueur** indique qu'il y est favorable.

Il serait indispensable de mettre en place des procédures collectives, des class actions, pour faire appliquer la responsabilité des laboratoires et non plus laisser les procédures individuelles trop lourdes.

→ **M. Sueur** indique qu'il a déposé des propositions de loi qui n'ont jamais abouti jusque-là, mais que le combat continue.

L'association HHORAGES fait remarquer que d'autres hormones de synthèse ont été prescrites, donnant d'autres troubles dont on ne connaît pas aujourd'hui tous les méfaits. L'estradiol est pourtant la seule hormone de synthèse qui ait été déclarée perturbateur endocrinien par la Commission Européenne. Il faut rester très vigilant sur l'utilisation de tous ces produits utilisés ainsi que ceux utilisés dans la vie de tous les jours.

→ **Pr Fénichel** précise que ce n'est pas parce qu'un produit est naturel qu'il sera bon, et qu'un produit est de synthèse qu'il sera mauvais. Il faut toujours rester méfiant et tester les médicaments pour en connaître leurs effets et leurs risques.

Une question concerne l'information des gynécologues sur les problèmes rencontrés par les « filles DES ». Certains, méconnaissant cette question, ne prennent pas les mesures nécessaires pour traiter leurs problèmes de grossesse.

→ **M. Sueur** propose de demander au Ministre de la Santé d'envoyer une circulaire aux médecins, en particulier à ceux de la Sécurité Sociale.

Sur la question de l'adoption, qui concerne les « filles DES », il serait opportun de demander au gouvernement une aide financière, comme cela existe dans d'autres pays, car les charges sont lourdes.

→ **Anne Levadou** propose qu'on lui en envoie la demande pour faire suivre la proposition.

Sur la question du traitement hormonal substitutif à la ménopause...

Le Dr Epelboin et le Pr Tournaire notent que les « filles DES » qui l'ont pris n'ont pas présenté davantage de cancers du sein ou de l'endomètre que la population générale. Elles peuvent être traitées comme les autres femmes : on utilise des médicaments non-hormonaux, ou bien un minimum de traitement.

Concernant la troisième génération, peut-on détecter le rétrécissement de l'œsophage à la naissance de l'enfant ?

→ **Le Pr Tournaire** précise qu'il se dépiste lors de l'examen du nouveau-né. Il profite de cette question pour résumer les complications possibles rencontrées chez les « filles-DES » : des malformations, des cancers de l'utérus, des complications de grossesse, des enfants nés prématurément, ou encore, d'après certaines études, une augmentation des cancers du sein. A la troisième génération, la situation n'a rien de comparable. Les « petits-enfants DES » peuvent présenter un rétrécissement de l'œsophage, ou bien parfois, chez les garçons, un hypospadias. Ces anomalies sont diagnostiquées dès la naissance et sont traitées par une intervention chirurgicale. A ce jour on est donc rassuré pour cette troisième génération, ce qui n'empêche pas de rester vigilant.

Le Pr Tournaire tient à remercier tous les participants à ce Colloque, en particulier Anne Levadou et les membres du Conseil d'administration de l'association.

www.des-france.org
Rubrique l'association/novembre 2010 colloque