

DES
(Distilbène - Stilboestrol)

**Trois générations :
réalités - perspectives**



Sous la direction
d'Anne Levadou et du Pr Michel Tournaire

DES
(Distilbène® - Stilboestrol®)

Trois générations :
réalités - perspectives



Editeur
Réseau D.E.S. France
Centre administratif
1052 rue de de la Ferme de Carboué
40000 MONT DE MARSAN
Site internet : www.des-france.org
© Réseau D.E.S. France 2010

Avec le soutien du Ministère de la Santé et des Sports

Hommage à Pat Cody



Pat Cody (1923-2010)

À la suite d'un article paru en avril 1971, Pat est sensibilisée sur le lien entre DES et cancer pour des jeunes filles. Elle s'informe auprès du ministère fédéral de la santé à Washington.

La réponse prudente « étude en cours, nous ne voulons pas affoler les femmes... » va l'alerter. À partir de là, elle mettra tout son dynamisme pour que l'information parvienne à toute personne concernée sur notre planète.

Chaque groupe DES Action dans le monde bénéficiera de ses compétences.

Tous ceux et celles qui ont rencontré Pat peuvent témoigner de ses qualités humaines.

Le colloque du 19 novembre 2010 organisé au Palais du Luxembourg lui a été dédié, ainsi que le présent ouvrage.

LISTE DES AUTEURS

Dr Anne CASTOT

Chef du Service de l'évaluation, de la surveillance du risque et de l'information sur le médicament à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), Saint-Denis

Dr Jean-Marie COHEN

Gérant et Directeur Scientifique d'OPEN ROME (Réseaux d'Observation des Maladies et des Epidémies), Paris

Dr Sylvie EPELBOIN

Praticien hospitalier en gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction
Co-responsable du Centre d'Assistance Médicale à la Procréation de la maternité de l'Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Pr Patrick FENICHEL

Professeur d'endocrinologie et médecine de la Reproduction, INSERM U895
Chef de Service au Centre Hospitalier Universitaire, Nice

Dr Christine HAIE MEDER

Oncologue Radiothérapeute
Chef de service de curiethérapie à l'Institut Gustave Roussy, Villejuif

Mme Anne LEVADOU

Présidente de Réseau D.E.S. France

Mme Barbara MINTZES

DES Action Canada,
Therapeutics Initiative, Université de Colombie Britannique

M. Laurent NEYRET

Maître de conférences en droit - Directeur du Master 2 « droit de la santé »
Université de Versailles St Quentin

Pr Christian QUEREUX

Professeur de gynécologie obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire, Reims

Dr Jean-Marc RIGOT

Andrologue - Chef du service d'Andrologie du Centre Hospitalier Régional
Universitaire, Lille

M. Jean-Pierre SUEUR

Sénateur du Loiret, Vice-président de la Commission des Lois du Sénat, ancien ministre

Pr Michel TOURNAIRE

Professeur de gynécologie obstétrique, ancien chef de service à l'hôpital Saint-Vincent de Paul – Paris

TABLE DES MATIÈRES

Le Distilbène (DES) : une histoire exemplaire

Le DES : une histoire exemplaire. L'expérience française	11
Anne LEVADOU (Reseau D.E.S. France)	
« Nous n'avons pas eu de problème ici »	
L'expérience internationale du DES	21
Barbara MINTZES (DES Action Canada)	

Conséquences du DES et prises en charge

« Filles DES » (2^e génération)

Retentissement sur la fertilité féminine.	
De l'exposition au Distilbène® <i>in utero</i>	47
Sylvie EPELBOIN (Hôpital Bichat - Paris)	
Surveillance des grossesses chez les femmes exposées au DES <i>in utero</i>	81
Michel TOURNAIRE (Paris)	
Traitements médicaux et chirurgicaux	97
Aurélien BINET, Christian QUÉREUX (CHRU - Reims)	

« Fils DES » (2^e génération)

"Fils DES" (2 ^e génération) : anomalies, fertilité	119
Jean-Marc RIGOT (CHRU Lille)	

Questions actuelles

Filles et garçons de la 3 ^e génération. Influence de l'exposition intra-utérine au DES (Distilbène®) sur la descendance des femmes exposées	127
Sylvie EPELBOIN (Hôpital Bichat - Paris)	
Cancer et DES : 3 générations	143
Michel TOURNAIRE (Paris), Christine HAIE MEDER (IGR - Villejuif)	
Contribution de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) au dossier diéthylstilbestrol (DES)	161
Anne CASTOT, Marie-Laure VEYRIES (AFSSAPS - Paris)	
L'affaire du DES, moteur d'évolution du droit	167
Laurent NEYRET (Paris)	

Leçons/Avenir - le point de vue...

DES : dix leçons pour la santé publique	181
Jean-Marie COHEN (Paris)	
Une bataille de plus de cinq ans pour obtenir l'application de la loi.	
Le point de vue d'un Sénateur	191
Jean-Pierre SUEUR (Loiret)	
L'exposition au distilbène : une expérimentation humaine involontaire riche en enseignements	201
Patrick FENICHEL (CHU - Nice)	

DES : dix leçons pour la santé publique

Dr Jean-Marie COHEN

OPEN ROME

(Organize and Promote Epidemiological Networks - Réseaux d'Observation des Maladies et des Épidémies)

1. AVANT DE METTRE UN MÉDICAMENT SUR LE MARCHÉ, IL FAUT PROUVER SON EFFICACITÉ ET SON INNOCUITÉ

Le diéthylstilbestrol (DES) est la dénomination commune internationale (DCI) d'un œstrogène de synthèse découvert en 1938 par le médecin et chimiste anglais Charles Dodds [1].

Dans ces années-là, les biologistes avaient observé qu'en cas de menace de fausses couches, le taux des *œstrogènes* dans les urines diminuait. Les médecins en ont déduit que la fausse couche résultait d'un manque d'*œstrogènes*. Ils ont alors supposé qu'en donnant un supplément d'*œstrogènes* aux femmes enceintes, elles feraient moins de fausses couches [2].

Avant la seconde guerre mondiale, les « essais cliniques » étaient rares, très « rustiques » et les médecins se contentaient d'arguments de ce type pour recommander la prescription d'un médicament. En outre, le procédé de fabrication imaginé par Charles Dodds avait l'avantage d'être très peu coûteux à mettre en œuvre.

Le diéthylstilbestrol (DES) a donc été mis sur le marché avec les arguments suivants :

- le DES est une hormone féminine de synthèse facile à produire,
- une partie des fausses couches spontanées est probablement due à un manque d'hormone féminine,
- en apportant aux femmes enceintes une hormone féminine de synthèse, on augmente la quantité d'hormones présentes dans leur organisme,
- donc, les fausses couches spontanées seront probablement plus rares chez les femmes enceintes qui prennent du DES.

Ce type de raisonnement, directement inspiré par le mode de pensée de Claude Bernard au XIX^e siècle, pleine période de révolution industrielle, a le mérite d'être très simple : il schématise le vivant en une succession mécanique de causes et d'effets.

Malgré son côté simpliste, il a permis de nombreuses découvertes médicales considérées encore aujourd'hui comme fondamentales, la streptomycine (antibiotique) par exemple, a été prescrite chez les malades atteints de méningite tuberculeuse après un essai clinique ne portant que sur quelques dizaines de cas, ce qui ne l'a pas empêchée de guérir cette forme de tuberculose toujours mortelle auparavant).

Mais par contre, dans un raisonnement mécaniste, il suffit d'une erreur pour compromettre la validité de la conclusion qu'on en tire.

Ainsi, dans le cas du DES, la faille est venue de l'hypothèse sur les causes de fausses couches et ce n'est que bien après la mise sur le marché du médicament, qu'on s'est aperçu qu'elles n'étaient pas dues à un manque d'hormones.

Les répercussions catastrophiques du DES se sont produites dans les années 1960, exactement au moment où, dans les pays les plus développés, les médecins ont pris conscience des limites du raisonnement mécaniste : plus les connaissances médicales s'accroissent, plus il devient possible et nécessaire de tenir davantage compte de la complexité du vivant, de la multiplicité des causes, des effets et de la diversité de leurs interactions.

Il devient alors évident que pour prouver l'intérêt d'un médicament ou d'une intervention médicale, il faut mesurer son efficacité au cours d'un « essai clinique », chez des « vrais malades » et avec des méthodes d'observation rigoureuses.

Au début, nombreux étaient ceux qui considéraient ces essais cliniques comme un luxe inutile trop contraignant. Les méfaits du DES ont brutalement démontré à tous qu'il fallait accepter cette nouvelle donne : pas de mise sur le marché d'un médicament sans preuve de son efficacité et de son innocuité.

2. LA PHILANTHROPIE ET L'ENTHOUSIASME NE SONT PAS DES GARANTIES

Le Pr Charles Dodds, découvreur du DES, aurait pu faire breveter sa découverte et en tirer des revenus conséquents. Dans un souci philanthropique, il ne l'a pas fait et a laissé ce médicament dans le domaine public pour permettre une diffusion large de sa découverte (il sera d'ailleurs fait Lord par la Reine Elisabeth II en 1964, en reconnaissance de son apport important à la recherche médicale).

C'est en partie à cause de ce geste philanthropique que le DES a été librement produit à partir de 1947 par beaucoup de laboratoires pharmaceutiques, entraînant la prescription du médicament à des millions de femmes enceintes dans la plupart des pays développés. Il s'est a posteriori avéré que la générosité de ce geste ne garantissait en rien l'efficacité du médicament qu'il avait offert à ses concitoyens.

Par ailleurs, il faut rester méfiant face à un découvreur généreux et passionné. L'histoire du DES confirme que « tomber amoureux de son médicament » est un danger permanent pour les chercheurs et ceux qui travaillent avec eux. Mettre au point un médicament demande beaucoup de patience, d'imagination, d'énergie, d'investissements personnels et collectifs qui n'aboutissent la plupart du temps qu'à des échecs parce que les découvertes sont rares.

Quand, au terme de nombreux échecs, un nouveau médicament donne l'espoir de répondre aux attentes des malades, tout humain normalement constitué a du mal à supporter que cet espoir de succès puisse finalement s'avérer un échec supplémentaire.

L'histoire du DES montre que les chercheurs doivent admettre que l'échec est normal dans leur métier, et rester malgré tout passionnés, inventifs et méfiants chaque fois qu'ils croient tenir enfin une molécule prometteuse.

3. IL EST DIFFICILE DE RENONCER À UN ESPOIR

Une fausse couche spontanée est un drame pour les femmes enceintes et pour ceux qui les accompagnent tout au long de leur grossesse. Quand elle se produit, elle provoque, outre la douleur, un mélange de frustration et d'angoisse. Dans un tel contexte, l'apparition de la solution miracle que semblait être le DES, a apporté une bouffée d'espoir aux femmes enceintes et aux médecins.

Quand il est apparu que ce n'était peut-être pas aussi miraculeux qu'on l'avait cru, une partie des médecins a eu du mal à accepter de renoncer à cet espoir. Les confrères, qui ont tenté de les convaincre, se souviennent encore aujourd'hui du mur d'incompréhension et d'incrédulité auquel ils se sont heurtés.

Ce phénomène n'est pas l'apanage du DES, il arrive assez souvent qu'un médicament prometteur se révèle moins efficace que prévu quelques années plus tard. Dans le cas du DES, le choc a été particulièrement violent parce que ce médicament est passé en quelques années de « miraculeux » à « catastrophique ». Le DES nous a rappelé ainsi avec force que l'angoisse pouvait avoir une grande influence sur la capacité de jugement des médecins.

4. IL NE FAUT PAS OUBLIER LE « THÉORÈME DU LAMPADAIRE »

Le DES est un exemple très particulier d'effets particulièrement néfastes qui sautent une génération.

Penser à relier l'apparition d'un cancer chez la fille, avec la prise d'un médicament pendant la grossesse de la mère plus d'une dizaine d'années auparavant, n'allait pas forcément de soi. En effet, on a spontanément tendance à chercher la cause d'un problème là où la recherche est la plus facile. C'est ce qu'on appelle en souriant le « théorème du lampadaire » : si on ne retrouve plus ses clefs de voiture une fois la nuit tombée, on commence en général par les chercher au pied des lampadaires, là où il y a le plus de lumière.

Ce « théorème du lampadaire » a une deuxième application : on a souvent tendance à relier entre eux deux événements spectaculaires. Or,

ce faisant, on assimile l'antériorité à la cause. On s'est ainsi posé beaucoup de questions sur le lien entre exposition *in utero* au DES et troubles mentaux chez certains enfants, mais les tentatives de validation d'un éventuel lien de causalité restent aujourd'hui non probantes [3].

Le DES nous rappelle que « survenue avant » ne signifie pas « cause », et que rechercher un lien de causalité ne suffit pas à affirmer que le fait est avéré.

5. IL FAUT PARFOIS OSER PRENDRE DES DÉCISIONS MALGRÉ L'ABSENCE DE PREUVES IRRÉFUTABLES

Dans l'article scientifique publié en 1953 par le Dr W. Dieckmann [4] présentant les résultats d'une étude clinique évaluant l'efficacité du DES selon un protocole d'étude particulièrement bien conçu, il est écrit que le DES ne diminue pas l'incidence des accidents de grossesse et même que « *les résultats semblent indiquer que le stilboestrol favorise les accouchements prématurés. Ce peut-être dû à un taux hormonal excessif.* ». Et aussi que « *bien que le taux de fausses couches soit plus élevé dans le groupe traité par stilboestrol que dans le groupe témoin, le nombre total de patientes était trop faible pour obtenir un résultat significatif.* ». L'article conclut que « *le stilboestrol ne réduit pas l'incidence des fausses couches, de la prématurité ou de la postmaturité. Les bébés prématurés nés d'une mère traitée par stilboestrol ne sont ni plus ni moins matures que les bébés prématurés nés d'une mère appartenant au groupe témoin. Il ne diminue pas l'incidence de la mortalité périnatale. Il ne diminue pas la fréquence de la toxémie gravidique.* ».

Si on avait utilisé en 1953 une des grilles de lecture utilisée aujourd'hui [5], on aurait conclu que les résultats n'étant pas significatifs, on ne pouvait ni les considérer comme probants, ni les utiliser pour modifier les pratiques. Autrement dit, on aurait continué à laisser prescrire du DES. D'ailleurs à cette époque, la baisse des prescriptions du DES aux États-Unis a été due surtout à deux autres raisons sans rapport entre elles : la découverte des causes génétiques des fausses couches précoces [6] et à l'apparition sur le marché américain d'autres œstrogènes qui, peu à peu, ont supplanté le DES.

En médecine, il est souvent difficile et parfois même impossible d'obtenir des preuves irréfutables, et les médecins doivent prendre leurs décisions sur un « faisceau d'arguments ».

C'est une vérité bien connue des théoriciens de la « médecine par les preuves », mais souvent mise de côté par ceux qui affirment qu'une décision médicale ne doit s'appuyer que sur ce qui est prouvé et publié dans des revues scientifiques sérieuses [7].

6. IL FAUT PUBLIER LES RÉSULTATS NÉGATIFS BANALS

L'article de W. Dieckmann a permis de diffuser ce qu'on appelle « un résultat négatif » en montrant que le DES ne semble pas avoir les effets bénéfiques attendus.

Aujourd'hui, il est très difficile de publier des résultats négatifs sur des sujets qui ne font pas grimper le taux de lecture (« l'impact factor »). En revanche, quand un sujet est d'actualité (comme, par exemple, la grippe en 2009), les résultats négatifs sont un « plus » qui facilite la publication dans des revues réputées. On peut même parfois se demander si les éditeurs de revues scientifiques n'utilisent pas les mêmes ficelles que les media populaires.

Le DES est ainsi un excellent exemple de la grande utilité des résultats négatifs sur des sujets a priori peu spectaculaires.

7. MÉDICAMENT : NOUS SOMMES TOUS DIFFÉRENTS

Le DES n'a pas eu les mêmes effets chez toutes les femmes enceintes qui en ont consommé. Pour une partie d'entre elles, leurs filles sont restées sans anomalie génitale, ni problème de fécondité, et ont eu des enfants [8].

Ce constat nous oblige à se souvenir qu'il ne suffit pas de prendre un médicament pour qu'il produise un effet. Les humains sont tous des cas particuliers, fait que les financiers des firmes pharmaceutiques à la recherche de « blockbusters¹ » ont tendance à oublier. On ne peut pas vendre un médicament comme on vend une lessive. Les consommateurs de médicaments sont tous des cas particuliers.

¹ Blockbuster : médicament ayant un énorme succès commercial mondial et consommé par des dizaines de millions de patients

8. DIABOLISER, C'EST DIABOLIQUE

Nous avons besoin d'idées simples, de raisonnements schématiques, or la vie est un phénomène extrêmement complexe qu'il est souvent dangereux de simplifier.

Le DES en est un bon exemple : il est tentant de diaboliser ce produit puisqu'il est responsable d'une catastrophe sanitaire qui a provoqué beaucoup de souffrances. Pourtant, c'est encore aujourd'hui un médicament très utile pour certains patients atteints d'un cancer de la prostate. On ne peut donc ni le diaboliser complètement, ni le porter aux nues.

9. PAS DE MÉDECINE SANS MALADES ET SANS LES BIEN-PORTANTS QUI LES ENTOURENT

L'histoire du DES a démontré bien avant l'apparition du SIDA, combien l'apport des malades est important en médecine. Le groupe « DES Action U.S.A. » fondé en 1978, a montré le chemin. Sans les associations de personnes concernées, la prise en charge des victimes du DES serait probablement restée très insuffisante, les Autorités n'auraient probablement pas pris des décisions indispensables mais difficiles à promulguer, l'attitude des soignants aurait probablement évolué beaucoup moins vite et les recherches sur le DES n'auraient pas pu avancer.

Elle met également en évidence le rôle et les limites des associations de patients.

Les personnes qui souffrent ont déjà tellement à faire avec leur problème de santé qu'il leur est souvent très difficile de s'intéresser à autre chose. La souffrance les contraint à se replier sur eux-mêmes, ce qui accroît leur solitude. En se regroupant au sein d'une association, les malades sortent de cette solitude et s'entraident.

Cependant, pour gagner en efficacité, ces associations ont besoin de mobiliser aussi des personnes épargnées. Ainsi, par exemple :

- les associations de patients fédèrent leurs activités autour d'une maladie ou d'un problème de santé. Elles regroupent habituellement celles et ceux qui y sont le plus spontanément sensibles,

- c'est-à-dire celles et ceux qui en souffrent le plus. Les personnes qui sont exposées aux mêmes « facteurs de risque » mais qui n'en ressentent pas les conséquences ne participent pas spontanément aux activités de l'association « prévue pour ». Dans le cas du DES, une association qui réussit à mobiliser les « filles et fils DES » ne présentant aucune séquelle de cette exposition *in utero* augmente sa taille et son potentiel d'intervention ;
- agir collectivement demande certaines compétences qui ne sont pas forcément toutes réunies chez les patients membres de l'association. Il faut des « personnes ressources », solidaires des objectifs associatifs. Les associations de patients ont ainsi besoin de faire le lien avec le monde de la maladie en général, mais ce lien est très difficile à construire car la solidarité n'est jamais à sens unique. Les associations qui bénéficient le plus de gestes de solidarité sont aussi celles qui ont réussi à être très solidaires des autres associations, et à soutenir d'autres causes que les leurs.

10. LA « IATROGÉNIE » CRÉE UN CLIMAT DE VIOLENCE ET DE DÉFIANCE

La « iatrogénie » regroupe les maladies provoquées par des soins. Les soignants ont pour mission d'aider les malades, pas de les faire souffrir. Lorsque des soins s'avèrent a posteriori nocifs, cela crée un climat d'extrême violence.

Il est insupportable pour un malade de réaliser que le médecin en qui il avait mis sa confiance a pu lui faire du mal.

De leur côté, les soignants ressentent une extrême culpabilité quand ils comprennent qu'ils ont nui, alors même qu'ils avaient essayé de faire de leur mieux. Ce sentiment de culpabilité est souvent même si grand qu'ils ne parviennent même pas à parler du problème.

Parvenir dans ces conditions à recréer un lien entre le monde des soignants et celui des victimes, au bénéfice de la recherche et de la prévention indispensable, devient alors une gageure.

Ce n'est pas le moindre mérite de l'association Réseau D.E.S. France et des médecins qui ont accompagné son parcours au sein de son Conseil Scientifique que d'avoir réussi à surmonter cet obstacle majeur.

C'est à coup sûr une leçon primordiale.

Bibliographie

- [1] Dodds EG. Estrogenic activity of certain synthetic compounds. *Nature* 1938;141:247-249.
- [2] Smith OW. Diethylstilbestrol in the prevention and treatment of complications of pregnancy. *Am J Obst Gynecol* 1948;56:821-826.
- [3] Verdoux H, Roperts J, Costigliola D, Clavel-Chapelon F, Paoletti X. Serious psychiatric outcome of subjects prenatally exposed to diethylstilboestrol in E3N cohort study. *Psychol Med* 2007 Sep;37(9):1315-22. Epub 2007 Apr 4.
- [4] Dieckmann WJ, Davis ME, Rynkiewicz LM, Pottinger RE. Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value? *Am J Obstet Gynecol* 1953 Nov;66(5):1062-81.
- [5] Beaucage C, Bonnier-Viger Y. Épidémiologie appliquée. Une initiation à la lecture critique de la littérature en sciences de la santé. Gaëtan Morin Ed, 1996.
- [6] Carr DH. Chromosome anomalies as a cause of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1967 Feb 1;97(3):283-293.
- [7] Greenhalg T. Savoir lire un article médical pour décider. Édition RanD, 2000.
- [8] Tournaire M, Epelboin S, Lafay-Pillet MC, Bulwa S, De Medeiros N, Raynal P. Surveillance des grossesses chez les femmes exposées au DES *in utero*. In Carbonne, Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Vigot éd, Paris, 2004: 79-107.

DES

(Distilbène®-Stilboestrol®)

Trois générations : réalités - perspectives

Le DES est la dénomination commune internationale d'un œstrogène de synthèse, le diéthylstilbestrol, découvert en 1938 par le médecin et chimiste anglais Charles Dodds. A l'époque, on estimait que les fausses couches précoces étaient dues à la chute des hormones. Le DES est alors considéré comme une « pilule miracle » permettant de les éviter. Le Dr Dodds n'ayant pas déposé de brevet, de nombreux laboratoires l'ont fabriqué dans le monde entier.

En France, il a été largement prescrit, sous les marques Distilbène® ou Stilboestrol-borne®. 200 000 femmes ont ainsi été traitées et sur les 160 000 naissances, 80 000 filles ont été exposées au produit *in utero*. En France, ces prescriptions iront de 1950 à 1977 avec un pic de 1967 à 1972.

Ce médicament était non seulement inefficace, il s'est avéré nocif, avec des conséquences multiples, qui restent d'actualité, dans la vie des personnes concernées.

Depuis 30 ans des recherches se poursuivent aux États-Unis, mais aussi aux Pays-Bas, en France sur les conséquences du DES, nous permettant d'actualiser nos connaissances.

Dès sa création en 1994, l'association Réseau D.E.S. France a eu comme objectif prioritaire l'information des personnes concernées par le DES.

En 1999, elle crée un Conseil Scientifique chargé d'actualiser les connaissances sur les conséquences du DES et de leur prise en charge.

Cet ouvrage collectif aborde tous les aspects du DES : conséquences et prises en charge, questions actuelles concernant la 3^e génération, mais également sa prise en compte par notre société et les leçons que l'on peut tirer de cette histoire.

Le Distilbène® (DES) est une histoire exemplaire qui concerne maintenant trois générations et intéresse toujours différentes spécialités : gynécologie, obstétrique, gynécologie médicale et chirurgicale, mais également andrologie, cancérologie...



www.des-france.org

20,00 €



9 782711 404124