

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)	

Contribution de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) au dossier diéthylstilbestrol (DES)

Dr Anne CASTOT ¹, Marie-Laure VEYRIES ²

1. Chef du Service de l'évaluation, de la surveillance du risque, et de l'information sur le médicament
2. Service de l'évaluation, de la surveillance du risque, et de l'information sur le médicament

L'AFSSAPS a pour mission essentielle d'évaluer les bénéfices et les risques liés à l'utilisation des produits de santé et contribuer, par ses diverses formes d'intervention, à ce que les risques inhérents à chaque produit puissent être identifiés, analysés et maîtrisés dans toute la mesure du possible, en prenant en compte les besoins thérapeutiques et les impératifs de continuité des soins. C'est ainsi que l'AFSSAPS porte une attention particulière aux conséquences du DES et à leur prise en charge.

Au début des années 70, c'est à la suite de cas de cancers du vagin chez des jeunes filles qui avaient été exposées *in utero* au DES que les autorités de santé ont été alertées sur les risques liés à cet œstrogène de synthèse.

Le DES a été utilisé en France entre 1948 et 1977, sous les noms de spécialités Distilbène® et Stilboestrol-Borne®, chez les femmes enceintes pour prévenir les avortements spontanés et les hémorragies gravidiques. Un des premiers cas français d'adénocarcinome vaginal chez une jeune fille a été publié en 1975. En France, l'indication « avortements spontanés à répétition » a été supprimée en 1976 et la contre-indication d'utilisation chez la femme enceinte a été ajoutée en 1977.

Depuis, d'autres complications génitales et obstétricales ont été observées chez les enfants exposés *in utero* et ont fait l'objet d'informations successives, notamment par la diffusion de brochures informatives destinées aux professionnels de santé et au public.

Pour autant, ce dossier garde toute son importance et restera d'actualité encore longtemps. En effet, en France, environ 200 000 femmes ont été traitées par DES pendant leur grossesse, avec un pic de prescription situé de la fin des années 1960 au début des années 1970. En tenant compte des avortements et de la mortalité fœtale et néonatale, le nombre d'enfants nés de ces grossesses a été estimé à 160 000 (soit 80 000 filles et 80 000 garçons exposés *in utero*). Les patients exposés *in utero* ont aujourd'hui un âge compris entre 33 ans et 62 ans, et la surveillance des conséquences de l'exposition au DES devra se prolonger sur plusieurs années encore, en raison du potentiel cancérigène multigénérationnel.

Plusieurs démarches ont été entreprises par l'AFSSAPS en étroite collaboration avec les experts cliniciens, toxicologues, pharmacologues et épidémiologistes et l'association Réseau D.E.S. France. L'objectif a été d'assurer une veille de toutes les problématiques à prendre en compte pour permettre la mise en place de mesures appropriées et une meilleure prise en charge des patients susceptibles de développer une complication liée à l'exposition au DES. Depuis une dizaine d'années, plusieurs mises à jour ont ainsi été réalisées et encore très récemment, une réunion a de nouveau abordé les différentes problématiques liées au DES.

LE PARTENARIAT AVEC LE RÉSEAU D.E.S. FRANCE

Afin d'échanger, de mieux communiquer et de compléter le suivi de pharmacovigilance, l'AFSSAPS et le Réseau D.E.S. France ont mis en place un partenariat dès 2001. Une fiche permettant le signalement des effets indésirables a ainsi été élaborée en 2004 et est diffusée aux patients par le Réseau D.E.S. France. À ce jour, environ 1 000 fiches ont été recueillies. Le Réseau D.E.S. France est également invité à participer aux groupes experts.

LA VOLONTÉ DE COMMUNIQUER POUR SENSIBILISER TOUS LES ACTEURS DE TERRAIN

En 2002, il est apparu que, malgré la diffusion d'une brochure d'information publiée en 1989 et rééditée en 1992 par le Ministère de la Santé, le corps médical était mal informé des conséquences, notamment obstétricales, de l'exposition *in utero* au DES. Aussi, une mise au point a été diffusée en janvier 2003 avertissant sur les conséquences de l'exposition au DES, et informant sur leurs modalités de dépistage et de prise en charge. À cette occasion, l'AFSSAPS a organisé un point presse auquel a participé la présidente du Réseau D.E.S. France.

Une confrontation et une actualisation permanente des données de risque, notamment dans le cadre de groupes experts ad hoc

- L'adénocarcinome à cellules claires (ACC) du vagin ou du col de l'utérus est une complication connue de l'exposition *in utero* au DES. En France, il n'existe pas de registre des femmes ayant reçu du DES pendant leur grossesse qui permettrait un suivi prospectif des cas d'ACC. La fréquence de survenue est estimée à 1 cas pour 1 000 femmes exposées, avec dans la plupart des cas une association à des malformations génitales. Le signalement de cas d'ACC à un âge plus avancé que celui classiquement décrit a nécessité l'analyse de l'ensemble des données disponibles, issues en particulier des notifications spontanées, des signalements provenant du Réseau D.E.S. France, des publications [1], d'enquêtes spécifiques et de registres étrangers [2] et français tels que le réseau des registres français de cancer Francim (France-cancer-incidence et mortalité). Cet examen ne permet pas aujourd'hui de conclure sur un lien possible entre la survenue tardive d'ACC utéro-vaginal et l'exposition *in utero* au DES. Cependant le recul n'est probablement pas encore suffisant, d'où l'importance de maintenir une surveillance et de renouveler la sensibilisation des professionnels de santé.
- Au début des années 2000, de nouvelles données ont suggéré la possibilité de conséquences sur la troisième génération. Ainsi quelques études épidémiologiques [3, 4, 5, 6], notamment néerlandaise et française, ont fait état d'une augmentation du risque d'hypospade chez les enfants de mères exposées *in utero* au DES.

L'apport des registres de malformations est limité en raison de l'hétérogénéité des méthodologies de recueil et parfois de l'absence d'enregistrement d'une exposition au DES ou à d'autres perturbateurs endocriniens. Aussi, une étude financée par l'AFSSAPS et coordonnée par des équipes de l'APHP (Dr S. Epelboin) et de l'Inserm U823, a été mise en place. Elle est réalisée à partir de la cohorte constituée de l'ensemble des femmes exposées *in utero* au DES et ayant donné naissance à un garçon entre 1996 et 2008 à la maternité Saint-Vincent de Paul (Paris). Aujourd'hui, l'identification de cas d'hypospades dans la 3^e génération de familles exposées au DES souligne la nécessité de maintenir la veille sur les risques multigénérationnels de malformations génito-urinaires.

- L'augmentation du risque de cancer du sein a également été soulevée depuis les années 1980 pour les mères exposées pendant leur grossesse, chez lesquelles le risque serait légèrement augmenté et ne dépendrait pas de l'âge, et depuis le début des années 2000 pour les filles exposées *in utero*, chez lesquelles les résultats des études [7, 8], essentiellement américaines, sont contradictoires. En conséquence, il apparaît légitime d'analyser l'ensemble des données disponibles et d'étudier la nécessité de proposer des mesures de surveillance, en particulier chez les femmes exposées *in utero*.

Enfin, la gestion des questionnements à propos de la possibilité de troubles psychiatriques à la post-adolescence et la réalisation d'une étude française

C'est en 1999 que l'AFSSAPS a été interrogée sur les risques possibles de troubles psychiatriques survenant à la post-adolescence. Par la suite, un certain nombre de témoignages provenant de l'association HHORAGES (Halte aux HORmones Artificielles pour les Grossesses) faisaient part notamment de troubles de l'humeur, de dépression ou de psychose chez des sujets exposés au DES *in utero*. Cependant, ces signalements ne pouvaient constituer à eux seuls une base de données permettant de tirer des conclusions après analyse.

Aussi, un groupe d'experts a été constitué afin d'évaluer l'ensemble des données disponibles. Il s'est avéré que les données de pharmacologie fondamentale et les données épidémiologiques analysées étaient trop

ténues pour pouvoir conforter l'hypothèse d'un lien, et que seule une étude épidémiologique permettrait de répondre. L'étude coordonnée par l'unité Inserm ERI20 et financée par l'AFSSAPS, sur la cohorte E3N des 100 000 femmes adhérentes à la MGEN nées entre 1925 et 1950, a ainsi été mise en place en 2002. Elle a comparé la survenue à l'âge adulte de troubles psychiatriques graves et avérés (hospitalisation dans un service psychiatrique, suicide) parmi les membres d'une même fratrie exposés et non exposés *in utero* au DES, aux progestatifs ou à d'autres hormones. Les informations ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire rempli par 1 352 mères ayant été exposées au DES lors d'au moins une de leurs grossesses. Les résultats de cette étude, publiés en 2007 dans *Psychological Medicine* [9], ne mettent pas en évidence d'association entre le risque de survenue d'un trouble psychiatrique grave et l'exposition *in utero* au DES. Les mêmes résultats ont été observés pour les troubles psychiatriques « largement définis » regroupant les troubles graves et avérés ainsi que les consultations pour motif psychiatrique.

Très récemment, une nouvelle étude conduite aux États-Unis dans la cohorte de la « Nurse Health Study » [10] suggère qu'une exposition *in utero* au DES pourrait augmenter le risque de dépression. Cependant, l'existence de biais concernant notamment la méthode de recueil des informations sur l'exposition au DES et sur les troubles dépressifs limite la portée des résultats.

En conclusion, le dossier des complications du DES apporte la preuve qu'il peut être nécessaire de mettre en place une vigilance renforcée au long terme des risques liés à l'utilisation d'un produit de santé. Plus de 30 ans après le retrait de l'indication du DES dans les « avortements spontanés à répétition », les autorités de santé, le corps médical et les patients doivent faire face à de nouvelles complications survenant parfois tardivement, qui s'expliquent en partie par les effets multigénérationnels et les effets perturbateurs endocriniens. Cet exemple révèle l'intérêt des registres de patients exposés, ainsi que la nécessité d'un enregistrement et d'une traçabilité des traitements médicamenteux.

La gestion des risques liés à l'exposition au DES par les autorités de santé qui sont en charge de la surveillance et la maîtrise doit comprendre une actualisation permanente des connaissances, une information et une sensibilisation, non seulement des professionnels de santé mais aussi du public. Ceci afin d'optimiser le dépistage des

complications et leur prise en charge. C'est pourquoi l'AFSSAPS a de nouveau organisé une réunion sur les différentes problématiques liées au DES et prévoit d'actualiser la mise au point élaborée en 2003 pour renouveler la sensibilisation sur les conséquences de l'exposition au DES.

Bibliographie

- [1] Troisi R, Hatch EE *et coll.* Cancer risk in women prenatally exposed to diethylstilbestrol. *Int J Cancer* 2007;121(2):356-60. Verloop J, van Leeuwen FE *et coll.* Cancer risk in DES daughters. *Cancer Causes Control* 2010;21(7):999-1007.
- [2] Van Dijck JA *et coll.* Vaginal and cervical cancer due to diethylstilbestrol (DES); end epidemic. *Ned Tidschr Geneesk* 2009;153(37):A366.
- [3] Klip H, Verloop J *et coll.* Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol *in utero*: a cohort study. *Lancet* 2002;359:1102-7.
- [4] Pons JC, Papiernik E *et coll.* Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol *in utero*. *Prenatal Diagn* 2005;25(5):418-9.
- [5] Palmer JR, Wise LA *et coll.* Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol *in utero*. *Epidemiology* 2005;16(4):583-6.
- [6] Brouwers MM, Feitz WFJ *et coll.* Hypospadias: a transgenerational effect of diethylstilbestrol? *Human Reprod* 2006;21(3):666-9.
- [7] Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, Troisi R, Titus-Ernstoff L, Strohsnitter W, Kaufman R, Herbst AL, Noller KL, Hyer M, Hoover RN. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1509-14.
- [8] Verloop J, van Leeuwen FE, Helmerhorst TJM, van Boven HH, Rookus MA. Cancer risk in DES daughters. *Cancer Causes Control DOI* 10.1007/s10552-010-9526-5.
- [9] Verdoux H, Clavel-Chapelon F *et coll.* Serious psychiatric outcome of subjects prenatally exposed to diethylstilboestrol in the E3N cohort study. *Psychol Med* 2007;37(9):1315-22.
- [10] O'Reilly E, Mirzaei F *et coll.* Diethylstilbestrol exposure *in utero* and depression in women. *Am J Epidemiol* 2010;171(8):876-82.

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