

DES
(Distilbène - Stilboestrol)

**Trois générations :
réalités - perspectives**



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

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)	

« Nous n'avons pas eu de problème ici »

L'expérience internationale du DES

Barbara MINTZES

DES Action Canada
Therapeutics Initiative, Université de Colombie Britannique

Que savons-nous vraiment de l'étendue de l'exposition au DES au cours d'une grossesse dans les différents pays du monde ? Le DES ne fut jamais breveté et fut commercialisé par différentes entreprises sous plus de 200 noms, et en utilisant différentes formules de fabrication. Il fut fabriqué à partir de dérivés du coaltar, et de ce fait fut peu coûteux à produire. Nous savons qu'il fut prescrit à un grand nombre de femmes au cours de leur grossesse, mais l'étendue de l'exposition et le nombre de femmes et d'hommes touchés à travers le monde ne sont connus que partiellement.

Dans de nombreux pays, la première action du gouvernement et du monde médical fut « de ne pas alarmer le public » et de rejeter l'exposition au DES comme un phénomène qui « ne s'était pas produit ici ». Ainsi, une brochure du ministère de la santé canadien de 1971 annonçant la contre-indication concernant l'usage au cours de la grossesse, décrit le régime DES, utilisé par Smith et Smith à Boston pour éviter les fausses couches et autres complications liées à la grossesse, comme « peu répandu au Canada » [1].

Comme de nombreuses autres affirmations, celle-ci se révéla fausse. Ces bonnes paroles auraient certainement occupé le devant de la scène sans le travail effectué par les personnes touchées par le DES pour amener à une prise de conscience, pour trouver et informer les personnes concernées et faire pression pour obtenir des recherches sur les effets à court et long termes de l'exposition au DES.

Les femmes exposées *in utero*, « les filles DES », doivent être informées de cette exposition pour qu'elles puissent passer des examens gynécologiques spécialisés annuels (« examens DES »), afin de pouvoir détecter de manière précoce les cancers à cellules claires. La connaissance de l'exposition affecte également de nombreuses autres décisions, comme par exemple, si une anomalie bénigne sur le col doit être traitée, ou s'il faut utiliser des hormones, ou encore quel type de suivi médical avoir au cours d'une grossesse ? Il y a aussi la question sous-jacente des droits de l'homme. Si une personne est exposée à une substance toxique qui pourrait affecter sa santé et la santé de ses enfants, n'est-elle pas en droit d'être prévenue de cette exposition ?

Dans de nombreux pays, des femmes et des hommes affectés par le DES ont créé des groupes d'action DES pour que les gens touchés par le DES, les professionnels de santé et le public soient informés, et pour assurer un accès à des soins de qualité. Ils se sont battus pour obtenir réparation en justice et ont fait pression pour que la recherche sur les effets à long terme de l'exposition au DES soit subventionnée. Ce travail a demandé de la détermination, de la persévérance, et par-dessus tout, du courage.

Cette présentation vise à examiner l'expérience du DES et la multiplication des groupes DES à travers le monde, à l'exception du groupe DES France¹. Je commencerai par résumer l'expérience DES aux États-Unis. Je présenterai ensuite les connaissances que nous avons concernant l'utilisation du DES à l'échelle internationale, et je conclurai en discutant le lien entre cette expérience et la réglementation actuelle des produits pharmaceutiques.

¹ Ceci sera le sujet de la présentation de Mme Anne Levadou, Présidente

MISE SUR LE MARCHÉ DU DES AUX ÉTATS-UNIS : PREMIER ÉCHEC DE LA RÉGLEMENTATION DES MÉDICAMENTS ?

Le DES fut produit et vendu bien avant la période moderne de la réglementation concernant les médicaments, qui commença au début des années 60. Après le désastre de la thalidomide, des preuves systématiques de l'efficacité et de l'innocuité du médicament furent exigées avant la mise sur le marché de ce dernier. Il serait facile de dire que la tragédie du DES ne pourrait avoir lieu aujourd'hui grâce à de nouvelles lois beaucoup plus restrictives. Mais qu'en est-il vraiment ? Quand on analyse l'expérience DES, on voit malheureusement encore beaucoup de parallèles avec la situation d'aujourd'hui.

1938, l'année où Charles Dodds synthétisa le DES pour la première fois au Royaume-Uni, fut également l'année où la FDA (Food and Drug Administration) obtint pour la première fois l'autorité d'obliger les fabricants à fournir des preuves d'innocuité avant que les médicaments puissent être mis sur le marché. Ceci a été grâce à la loi sur les aliments, les médicaments et les produits cosmétiques (Food, Drugs and Cosmetic Act). La FDA fut la première agence nationale dans le monde qui a obtenu le droit de demander des données montrant l'innocuité d'un produit pour l'approbation de la mise en marché [2], un changement intervenu après cinq années de bataille politique. L'événement à l'origine de cette nouvelle loi fut la tragédie de l'élixir de sulfanilamide, qui causa la mort de 107 personnes, principalement des enfants. Le glycol de diéthylène, une substance toxique, fut utilisée comme excipient dans cet antibiotique.

Le DES fut en fait la première décision réglementaire controversée pour la FDA, après que l'agence eut reçu ce nouveau pouvoir légal [2]. Un certain nombre de firmes pharmaceutiques présentèrent leur candidature pour obtenir une mise sur le marché pour le DES en 1940. La FDA refusa, pour cause de données suggérant un effet cancérigène sur les animaux testés. Les entreprises furent autorisées à présenter une nouvelle demande si elles étaient en mesure d'apporter suffisamment de preuves de l'innocuité du produit chez les femmes.

S'ensuivit une véritable pression conjointe de toutes les entreprises concernées pour présenter une demande commune. Elles utilisèrent une

stratégie qui consistait à donner des échantillons à de nombreux médecins pour qu'ils entreprennent des « essais cliniques » sur leurs patients. Telle était la méthode employée à l'époque pour « prouver l'efficacité » de nouveaux médicaments. Un employé de la FDA indiqua, au cours d'une entrevue récente, qu'à l'époque « les entreprises envoyaient de manière régulière de nouveaux remèdes aux médecins et leur demandaient de les essayer sur leurs patients. Ces tests marginaux s'effectuaient en dehors de tout contrôle » [3].

En 1941, la FDA arriva à un compromis avec les fabricants, et autorisa la mise sur le marché du DES en insistant toutefois sur l'obligation de délivrance par ordonnance et sur la contre-indication pour les femmes enceintes. Ce compromis allait se révéler désastreux sur le long terme [2]. En 1947, la FDA approuva l'utilisation du DES dans la nourriture pour animaux ainsi que pour les femmes enceintes souffrant de diabète. L'utilisation au cours de la grossesse devint ainsi courante, les entreprises louant les mérites du DES pour éviter les fausses couches et autres complications liées à la grossesse, et même comme tonifiant pour les femmes enceintes.

Les premières études médicales montrant un effet positif étaient de mauvaise qualité. Il serait pourtant facile de rejeter cette affirmation en arguant de leur conformité avec les normes scientifiques en cours à l'époque. Néanmoins, dès 1941, une lettre envoyée au *Journal of the American Association*, critiquait la mauvaise qualité méthodologique de l'étude, concluant à un bénéfice pour les femmes enceintes diabétiques [4]. Il manquait à cette étude un groupe de contrôle ne recevant pas le médicament, la validation du seul médicament comme responsable du bénéfice était rendu ainsi impossible. De la même manière, l'étude de l'équipe composée du couple Olive et George Smith d'Harvard, ne comportait, elle non plus, aucun groupe de contrôle. On demanda aux femmes de rester alitées et on leur prescrivit des sédatifs en même temps que le DES, ce qui rendit très difficile l'analyse réelle de l'impact du médicament par rapport aux autres traitements. Cette étude eut néanmoins une grande influence [5].

Pourquoi l'étude des Smith eut-elle autant d'impact ? Et pourquoi continuèrent-ils à avoir une telle influence sur l'utilisation de DES pendant la grossesse, alors que des études plus rigoureuses avaient, elles, montré l'absence de bénéfice ? L'étude randomisée en double aveugle de Dieckmann et de ses collègues, publiée en 1953 [6], puis celle de

Ferguson également randomisée, avaient pourtant montré que le DES ne prévenait pas les fausses couches.

Dans son livre, « *Les voix du DES : de la colère à l'action* », Pat Cody explique l'utilisation répandue du DES dans les années 50 et 60, malgré les données scientifiques valides et obtenues de manière rigoureuse, lesquelles avaient montré qu'il n'avait pas d'effet supérieur à un placebo. Un article des Smith sur les bénéfices du DES en ce qui concerne la prévention des complications lors de la grossesse « fut réimprimé par de nombreux fabricants et amenés par les visiteurs médicaux dans chaque cabinet d'obstétrique qu'ils visitaient... Les groupes pharmaceutiques ne réimprimèrent pas l'article de Dieckmann pour les obstétriciens, puisqu'ils avaient déjà les articles précédents des Smith » [5; p11].

Lors d'une réunion du collège américain des chirurgiens qui se tenait à Montréal en 1954, George et Olive Smith arguèrent que les études de Ferguson et Dieckmann *et al.* [6, 7]ses collègues avaient échoué à constater un effet bénéfique pour le DES, par manque de rigueur méthodologique : « Notre erreur, dans cette étude, est de ne pas avoir donné un placebo à un groupe de contrôle... la leur se situe dans l'étude de groupes hétérogènes insuffisants, ne permettant pas de faire apparaître de différences significatives » [8]. Ce qu'impliquait cette déclaration, suivie de 10 pages présentant des résultats de recherche soutenant l'effet bénéfique du DES, était que leurs preuves étaient plus probantes que celles de Dieckmann et de Ferguson. L'argument concernant la trop grande hétérogénéité et la taille réduite des groupes ne prit pas en compte la réplication du résultat, indiquant une absence de bénéfice, dans deux études contrôlées randomisées distinctes, ainsi que les plus de 1 600 femmes incluses dans l'étude de Dieckmann *et al.*

Les chercheurs étaient-ils conscients de la force relative des différentes méthodes de recherche ? L'éditorial d'août 1956, écrit par Smith et Smith, mentionné plus haut, est très certainement une réponse à un éditorial de Ferguson publié cinq mois auparavant dans le même journal « *Obstetrics and Gynecology* » [9]. Dans cet éditorial, Ferguson résume comment des biais inhérents aux études qui ne furent ni randomisées, ni en double aveugle, peuvent faire apparaître un bénéfice : « plusieurs bénéfices du stilboestrol ont été observés en faisant des comparaisons basées sur des contrôles insuffisants. Ces patients du groupe de contrôle n'auraient peut-être pas obtenu d'aussi bons résultats que ceux sous Stilboestrol® et cela pour des raisons en lien avec leur

situation, leur état physique, ou encore les soins de santé dont ils avaient pu bénéficier » [9, p456]. Il explique aussi pourquoi les patients qui se désengagent d'une étude avant son terme, doivent également faire l'objet d'un suivi.

L'éditorial de Ferguson concernant l'importance et la nécessité d'obtenir des preuves et le peu de crédit à apporter à des études qui utilisent de méthodes peu fiables pourrait facilement être pris pour un traité actuel de médecine basée sur les preuves (en anglais, « evidence-based medicine »). La réfutation des Smith peut sembler étrangement familière et rappeler les commentaires entendus sur la thérapie hormonale de substitution, qui furent publiés après une vaste étude randomisée en 2002, « the Women's Health Initiative » qui avait montré un bénéfice insuffisant et une augmentation des risques [10].

Des documents, révélés lors d'une affaire judiciaire américaine, montrèrent que ces articles avaient été en fait rédigés par un auteur anonyme au service des entreprises pharmaceutiques [11]. Le fil commun avec la littérature concernant le DES est une présentation fautive des forces et des faiblesses des preuves scientifiques existantes.

La raison pour laquelle le DES continua à être prescrit de manière intensive aux États-Unis après 1953 ne s'explique pas par le manque d'expertise scientifique au sein de la communauté des chercheurs, mais par l'amplification d'un message erroné, c'est-à-dire que le DES était efficace pour prévenir les fausses couches, la prématurité et la mortalité infantile. Cette fautive représentation des données scientifiques continua longtemps après que les preuves d'absence d'efficacité du produit eurent été apportées.

Le premier échec de réglementation du DES par la FDA fut de ne pas s'en tenir à sa décision initiale de refus de mise sur le marché lorsque des éléments probants apportaient des preuves de danger chez les animaux. Le deuxième échec fut l'incapacité de l'agence à s'assurer que les médecins reçoivent une information fiable et équilibrée concernant les effets du médicament. Ce dernier fut un échec de la réglementation de la publicité pharmaceutique.

À partir de 1953, le DES avait montré son inefficacité, et pourtant, de nombreux médecins continuèrent à croire en ses bénéfices et à le prescrire, ainsi l'utilisation du DES continua à se répandre à travers le monde.

ÉTENDUE DE L'EXPOSITION AU DES AUX ÉTATS-UNIS

D'après les estimations de l'Institut National américain du Cancer, 3,8 millions de bébés furent exposés au DES entre 1943 et 1959, ou environ 6 % des naissances au cours de cette période, et il fut prescrit approximativement à 1 million de femmes enceintes supplémentaires entre 1960 et 1970, soit un nombre total incluant les mères, les filles et les fils estimé à 9,6 millions [5]. Le CDC américain (Centers for Disease Control) estime que 5 à 10 millions de femmes aux États-Unis ont été exposées au DES au cours de leur grossesse entre 1938 et 1971 [12]. Ce nombre ne prenant pas en compte ceux et celles exposés *in utero*, l'estimation basse du CDC correspond à peu près aux estimations de l'Institut National du Cancer. Ces nombres sont des estimations car il n'existe pas de fichier fiable et complet des taux de prescription du médicament.

DES ACTION USA - LA PIERRE ANGULAIRE D'UN MOUVEMENT EN PLEINE EXPANSION

DES Action USA fut créé en 1978. Il débuta, selon les mots de sa co-fondatrice Pat Cody, « comme un petit groupe de "mères et de filles DES" assises autour d'une table de cuisine à Berkeley, en Californie », qui fut plus tard reconnu au niveau national, puis international, comme un exemple de consumérisme militant [5, p6].

En 1974, Pat Cody informa sa fille, alors âgée de 18 ans, qu'elle avait pris du DES durant sa grossesse et trouva un docteur qui put effectuer un « examen DES ». Elle avait entendu parler de la nécessité d'effectuer cet examen, non par son docteur, mais par un article dans un magazine militant féminin *MS Magazine*. Lorsqu'elle essaya d'obtenir des informations pour savoir ce qui était fait pour informer les autres femmes de la nécessité de pratiquer cet examen, les réponses du département de la santé furent méprisantes : « Nous ne voulons pas inquiéter les femmes...il n'y a pas suffisamment de personnes touchées pour que nous nous penchions sur le sujet ». Pour Pat : « Il était évident que le rideau bureaucratique était tiré sur le problème du DES » [13] [5].

Pat et son mari Bill Cody étaient très connus dans la communauté grâce à leur librairie, Cody Books. Elle était également membre du « Comité Consultatif Communautaire de Berkeley » et avait participé à la création d'une clinique gratuite pour les jeunes. Grâce à ces contacts, elle a pu organiser une première réunion, dont le but était de trouver un moyen d'informer les jeunes femmes de la communauté à propos du DES. Un petit groupe de 12 femmes commença à se retrouver. L'une d'entre elles était pédiatre, ce qui facilita ensuite la prise de contacts avec d'autres professionnels de santé.

Ce groupe fut bientôt rejoint par un « Comité d'Information pour les « Filles DES » » créé à San Francisco par « la Coalition pour le Droit à la Santé pour les Femmes ». Les années 1970 virent l'arrivée de groupes féministes qui luttaient dans le domaine de la santé de femmes ainsi que des organisations de protection des consommateurs. Ces deux mouvements devinrent des sources actives de soutien pour les personnes touchées par le DES. En 1976, « DES Watch » fut créé à New-York et en 1977, l'ensemble des groupes travaillant sur le DES à travers le pays se retrouvèrent pour une première réunion, qui aboutit à la création de DES Action USA en 1978. Cette même année, DES Action USA obtint son premier financement de « l'Institut National du Cancer » pour promouvoir une information sur le DES en direction des professionnels et des particuliers.

Ils travaillèrent avec le ministère de santé de l'État de Californie pour distribuer des brochures sur le DES à tous les médecins en Californie. Ils entrèrent en contact avec la presse, participèrent à des débats télévisés. Ils rencontrèrent aussi les élus de leur État, afin de faire passer des lois rendant obligatoire l'information sur le DES auprès des personnels de santé et du grand public. Ils réussirent cela dans de nombreux États. Tout ce qu'ils produisirent, à la fois aux États-Unis et à l'étranger, fut essentiel pour la diffusion de l'information et le travail sur le terrain : des pamphlets, des brochures destinées au grand public, aux professionnels (incluant un guide détaillé sur la manière de réaliser un « examen DES »), des annonces à la radio et à la télévision, des projections et des posters.

Deux autres secteurs clés d'activité qui eurent des répercussions à l'étranger furent l'aide apportée lors des actions en justice et le plaidoyer en faveur du financement de la recherche publique sur les effets à long terme du DES. DES Action USA a mené une campagne intensive afin

d'obtenir une loi qui assurerait le financement du suivi de la cohorte DESAD, établie en 1974 par l'Institut National du Cancer, ainsi que d'autres recherches sur le DES et un programme national d'éducation concernant le DES [14]. Cette loi fut votée en 1998, et permit de financer également l'information concernant le DES pour le public et les professionnels, diffusée via le site internet du « US Center For Disease Control » ainsi que des activités liées à cette information, comme la formation professionnelle continue.

Il y a eu plus de mille actions DES en justice, pour la plupart desquelles des accords amiables furent trouvés avant le procès. La première action en justice eut lieu en 1979, lorsque Joyce Bichler, une « fille DES » qui avait développé un cancer à cellules claires, attaqua Eli Lilly, gagna son procès et obtint la somme de 500 000 dollars. Lilly fit appel en objectant que la plaignante ne pouvait pas prouver que Lilly était effectivement le fabricant du DES que sa mère avait pris. Ils furent déboutés et le verdict confirmé [5]. Un des points clés dans cette bataille américaine est la question de l'identification du fabricant qui a produit le DES et ainsi porté préjudice aux personnes, sachant que plus de 200 compagnies ont vendu le DES aux États-Unis. En 1980, la Cour Suprême de l'État de Californie a rejeté une décision de justice d'une cour inférieure favorable aux fabricants, considérant que tous les fabricants étaient conjointement responsables pour les dommages causés par le DES à hauteur du pourcentage que chacun détenait sur le marché [5]. Cet arrêt représenta une avancée certaine de la loi sur la responsabilité, admettant ainsi qu'une personne touchée par le DES n'avait plus à prouver le lien avec un seul fabricant pour obtenir un dédommagement financier.

Un des secrets du groupe DES Action USA pour obtenir cette victoire fut de ne jamais accepter un refus : « Ce qui nous a fait avancer toutes ces années ? Comment pouvions-nous ne pas avancer ! Des milliers de lettres inondaient notre bureau et des milliers de femmes et d'hommes apeurés, touchés par le DES, appelaient notre ligne gratuite pour obtenir de l'aide lorsqu'ils se rendaient compte de leur exposition » [5].

DES ACTION CANADA

Une équipe mère-fille, Harriet et Shirley Simand, créèrent le groupe DES Action en 1982. L'année précédente, on avait diagnostiqué à Harriet un adénocarcinome vaginal à cellules claires. En 1971, sa mère Shirley avait eu, grâce à des reportages, connaissance du risque de cancer associé à la prise de DES pendant la grossesse. Elle s'était renseignée auprès de son médecin pour savoir si le médicament qu'il lui avait donné pendant sa grossesse était bien du DES. Il lui répondit de ne pas s'inquiéter, qu'il lui avait donné de la progestérone. Le cancer d'Harriet n'aurait pas pu être évité si sa mère avait été bien informée, mais il aurait certainement été diagnostiqué plus tôt.

Harriet fut envoyée aux États-Unis pour y être soignée, la chirurgie spécialisée dont elle avait besoin n'étant pas disponible au Canada. Shirley et sa fille prirent contact avec DES Action USA et reçurent les informations et le soutien dont elles avaient besoin. Elles se lièrent ainsi d'amitié avec un autre couple mère-fille, Pat et Nora Cody, une relation qui allait durer de nombreuses années. Harriet et Shirley savaient qu'elles ne pouvaient être les seules personnes affectées par le DES au Canada. Elles essayèrent d'obtenir des informations auprès du gouvernement fédéral, mais la réponse apportée au départ montrait un manque de considération pour le sujet : leur situation était inhabituelle et le DES n'était pas un problème au Canada. Avec l'aide de la branche New-Yorkaise de DES Action USA, elles réussirent à obtenir l'attention des médias. En mars 1982, Harriet et Shirley furent interviewées dans une émission sur le DES pour la télévision nationale. Elles donnèrent leur numéro de téléphone personnel et reçurent des centaines d'appel. DES Action Canada était né et, au début, s'installa dans le sous-sol de leur maison de Montréal.

« Nous passions aux informations du soir et les gens nous appelaient à n'importe quelle heure » explique Harriet.

« Nous avons dû ouvrir une autre ligne téléphonique pour gérer tous les appels et pour que mon père n'ait pas à répondre à des questions sur les vagins » [15]. Ce fut une vraie leçon sur l'importance de la couverture média afin d'obtenir l'appui du public et d'obliger le gouvernement à prendre des mesures. Elles obtinrent des articles dans les plus grands journaux, les journaux locaux et les journaux d'étudiants, et même une première page dans la gazette de Montréal. Trois jours plus

tard, elles apprirent que leur demande de subvention pour la création de DES Action Canada avait été acceptée. « Si vous faites suffisamment de bruit, surtout dans les médias, les gens finissent par vous écouter » commente Harriet.

En 1983, Harriet et Shirley installèrent un bureau national à Montréal, firent des interventions sur le DES à travers le pays et apportèrent leur aide pour ouvrir des antennes locales. Ainsi en 1992, DES Action Canada avait réussi à ouvrir 11 délégations régionales.

Je fis la connaissance d'Harriet en 1983 lors d'un colloque concernant les femmes et les médicaments. Je venais juste de commencer à travailler pour un centre de santé des femmes et je n'avais jamais entendu parler du DES. J'étais sûre que rien n'avait été entrepris pour informer le grand public en Colombie Britannique. À mon retour à Vancouver, les bras chargés de dépliants pour les patients et de brochures sur « l'examen DES » pour les médecins, je réussis à convaincre mon groupe de travailler sur le DES. Au début, lorsque je pris contact avec les autorités médicales de la province, je reçus la même réponse qu'Harriet avait reçue à Montréal. On m'affirma que le DES était prescrit aux États-Unis et à Montréal mais pas en Colombie Britannique. Néanmoins chaque fois que nous étions présents dans la presse, je recevais des appels de personnes touchées par le DES. À nouveau l'affirmation : « cela ne s'est pas produit ici » se révéla fausse.

En 1985, Harriet assista au « Forum des Nations-Unies » et à « la Réunion Internationale des ONG concernant les Femmes » à Nairobi, au Kenya, et rencontra des femmes membres d'autres groupes DES Action. Elle leur proposa d'accueillir la première rencontre internationale DES Action qui se déroula à Toronto en septembre 1986, avec plus de 70 participants du Canada, des États-Unis, des Pays-Bas, de l'Australie et du Chili. Cette même année une réalisatrice canadienne, elle-même « fille DES », Bonnie Andrukaitis, produisit un film documentaire sur le DES financé par l'« Office National du Film » canadien et intitulé « DES : un héritage incertain ». Il devint un outil pédagogique utilisé dans les réunions publiques et dans les écoles pendant de nombreuses années. Une autre initiative importante consista en une campagne nationale de posters affichés sur les bus en 1988. Avec l'aide d'un ancien ministre de la santé renommé, Monique Bégin, 65 municipalités acceptèrent de participer à cette campagne

d'affichage touchant à la santé publique. DES Action Canada relaya cette action par des annonces diffusées à la radio.

DES Action Canada a travaillé en étroite collaboration avec des organisations de consommateurs et de santé féminine, et ce lien s'est renforcé dans les années 1990. En 1998, le gouvernement fédéral a proposé une révision de la loi nationale concernant l'approbation des médicaments, laquelle aurait apporté une déréglementation importante. DES Action Canada s'engagea au cœur de la coalition réunie pour exiger, au contraire, des standards plus stricts et pour appuyer une approche respectant le principe de précaution. Pour son quinzième anniversaire en 1998, DES Action organisa une discussion sur la réglementation, en y incluant Sidney Wolfe, le directeur du Groupe de Recherche Publique des Citoyens sur la Santé aux États-Unis (Public Citizen Health Research Group), qui avait joué un rôle décisif dans l'attention portée au DES aux États-Unis, ainsi qu'Ellen't Hoen, une des co-fondatrices de DES Action Pays-Bas.

Poussé par la nécessité de s'opposer à l'introduction de nouvelles normes allégées quant à la sécurité des médicaments, DES Action Canada eut un rôle essentiel pour rassembler un groupe de travail national sur les femmes et la santé. Ce groupe continue à se battre pour améliorer la réglementation, et pour maintenir l'interdiction de faire de la publicité directement auprès du grand public pour les médicaments sous ordonnance.

Il y a eu deux autres champs d'action un peu plus larges. Le premier est l'appui pour que les consommateurs puissent notifier directement des effets indésirables des médicaments. Le deuxième concernaient les œstrogènes naturels. Ces domaines d'intervention ont créé des liens entre DES Action et des organisations environnementales. Mettre un visage humain sur les effets nocifs de l'exposition aux œstrogènes synthétiques a ouvert une voie royale à un travail de terrain et à une collaboration avec les groupes de défense de l'environnement.

DES Action Canada a fermé ses portes en 2008, 26 ans après sa création, et après plusieurs années avec de moins en moins de possibilités de financement. Harriet Simand est enseignante dans une école primaire à Toronto, et Shirley Simand profite d'une retraite bien méritée. L'organisation continue d'exister grâce à un site internet administré par le Réseau Canadien pour la Santé des Femmes.

LES PAYS-BAS

On estime à 440 000 le nombre de femmes, ou environ 600 000 personnes en tout, ayant été exposées au DES aux Pays-Bas [16]. En 1981, le journal national *Volksrant* publia une série d'articles sur les dangers du DES dans l'alimentation animale. Anita Direcks, qui avait récemment découvert qu'elle était une « fille DES », a été agacée par l'absence de référence à l'exposition chez l'homme. Elle écrivit une lettre au rédacteur en chef qui fut publiée le 28 février 1981. Ce fut le premier pas vers la constitution d'un groupe Action DES aux Pays-Bas.

Ellen't Hoen lut la lettre d'Anita Direck et y reconnut certains de ses symptômes. Elle se demanda alors si elle aussi n'avait pas été exposée au DES. Elle se renseigna auprès de sa mère et apprit que sa mère avait effectivement pris du DES pendant la grossesse. La première chose qu'Ellen fit ensuite, fut de prendre contact avec Anita pour la rencontrer. Elles ne soupçonnaient pas encore l'étendue de l'exposition au DES aux Pays-Bas, leurs médecins respectifs leur ayant assuré qu'elles étaient des cas uniques. Une journaliste, Agnes Koerts, qui avait interviewé Pat Cody aux États-Unis, les contacta et en août 1981 publia un article dans *Vrije Nederland* avec les interviews d'Ellen et d'Anita. Le numéro de téléphone d'Anita apparaissait dans l'article au cas où les lecteurs auraient souhaité obtenir plus d'information. Elles furent submergées par les appels. Peu de temps après, elles créèrent l'organisation DES Aktiegroep.

Elles commencèrent par mettre en place un petit comité de gynécologues et de médecins généralistes, mais furent rapidement frustrées par des approches différentes au sein du groupe, et surtout l'avis médical selon lequel il était nécessaire de rassurer les femmes exposées au DES et de minimiser l'impact sur la santé. La solution fut de trouver des femmes gynécologues plus jeunes, et qui de ce fait n'avaient jamais prescrit de DES. Elles décidèrent également de publier des documents d'information pour le grand public, en se basant sur les documents de DES Action USA traduits en néerlandais. Un don anonyme finança un voyage aux États-Unis en juillet 1982, au cours duquel elles rencontrèrent leurs consœurs au groupe DES Action USA, et ont beaucoup bénéficié de leur expérience. Ceci fut aussi une occasion de rencontrer des chercheurs travaillant sur le DES.

À la fin des années 1980, DES Aktiegroep avait commencé un important travail de diffusion dans d'autres pays européens. Le groupe organisa trois colloques, un à Bruxelles en 1988, un à Madrid en 1989 et un autre à Dublin en 1990. Chacun permit d'aider de nouveaux groupes DES Action nationaux à apparaître. Ils firent aussi pression auprès du Parlement Européen et obtinrent une résolution sur le DES en 1989, appelant tous les gouvernements nationaux à lancer des campagnes d'information et d'éducation.

Ellen't Hoen identifia certains facteurs comme étant des éléments clés de leur réussite. Tout d'abord elles étaient « deux pionnières non conventionnelles » qui ont réussi à obtenir le soutien du mouvement pour la santé des femmes, un soutien légal, et une couverture médiatique. Le soutien du groupe DES Action USA se révéla très important également, surtout en ce qui concerne le partage de toute la littérature scientifique. Ellen souligne « la qualité des bases scientifiques et médicales du travail » comme un élément essentiel du succès à long terme de l'organisation, ainsi que « le fait que l'organisation soit cohérente et dirigée par des femmes touchées par le DES ». La seule difficulté fut la résistance initiale de la communauté médicale. Ellen't Hoen commente : « Cela nous a pris beaucoup de temps pour obtenir leur soutien. Les experts médicaux à l'étranger nous ont apporté leur aide au fur et à mesure et cela nous a donné une plus grande légitimité » [17].

DES Aktiegroep a travaillé avec des médecins pour mettre sur pied un réseau national de gynécologues spécialisés en DES, ayant suivi une formation pour réaliser les « examens DES », pour traiter des femmes exposées, et ayant accès aux derniers résultats de la recherche sur le DES.

Les femmes nées après 1946, (début de la commercialisation du DES), ayant eu un cancer à cellules claires du vagin et du col de l'utérus détecté après 1969, ont été enregistrées dans un registre national aux Pays-Bas [18]. En 2005, 144 avaient été enregistrées, dont 62 % avaient été exposées au DES. L'âge moyen du diagnostic est de 24 ans pour les femmes exposées, 32 pour les femmes non exposées et la plus jeune personne enregistrée avait 8 ans au moment du diagnostic. Le taux de nouveaux diagnostics était plus faible entre 2000 et 2005, en comparaison avec les années 1980 et 1990. Aux Pays-Bas, le DES fut prescrit pour les femmes enceintes entre 1947 et 1975, la baisse du

nombre de nouveaux cas de cancers diagnostiqués reflète certainement le temps écoulé depuis la prise du médicament.

En 1992, Ellen't Hoen et Anita Direcks avaient, elles, changé d'activité. DES Aktiegroep étant bien établi en tant qu'organisation non gouvernementale, il prit un nouveau nom en 2000, DES Centrum. Depuis 2007, les opérations de l'organisation sont prises en charge financièrement suite à un accord juridique pour l'indemnisation de toutes les personnes touchées par le DES.

Ellen't Hoen travaille pour UNAIDS et s'implique principalement dans la bataille pour obtenir l'accès aux médicaments essentiels pour le SIDA, ainsi que pour le soutien public au développement de nouveaux médicaments pour les maladies négligées par les laboratoires. Anita Direcks travaille pour une organisation de défense de l'environnement néerlandaise, et a auparavant travaillé pour l'organisation nationale contre le cancer. Ellen explique le lien entre le travail effectué pour le DES et son travail actuel : « Je n'aurais jamais travaillé dans le domaine de la santé. C'est à cause de mon travail avec DES Action que j'ai commencé à travailler avec les organisations internationales qui s'occupent de la politique des médicaments. Les actions en justice concernant le DES m'ont amenée vers des études de droit et le reste appartient à l'histoire ».

L'ACTION EN JUSTICE AUX PAYS-BAS

En 1984, six « filles DES » atteintes d'un adénocarcinome à cellules claires lancèrent le réseau cancer DES aux Pays-Bas, et en 1986 elles attaquèrent conjointement en justice les dix compagnies pharmaceutiques ayant vendu le DES aux Pays-Bas. Ce fut une bataille de longue haleine, seize ans au total avant d'arriver à une solution. En 1992, après une procédure d'appel faisant suite à une décision négative d'une cour de justice inférieure, la Grande Cour statua que les six « filles DES » avaient le droit d'attaquer toute compagnie ayant commercialisé le DES aux Pays-Bas, sans avoir à donner le nom précis de la compagnie ayant produit le DES à l'origine de leur cancer [20]. Tous les fabricants concernés, ainsi que leurs assureurs, se mirent d'accord sur un règlement avec un groupe représentant les intérêts des personnes exposées au DES.

Cet accord, liant les deux parties en présence d'un montant de 38 millions d'euros, couvrait toutes les atteintes connues du DES, (non pas uniquement le cancer ACC), selon une échelle de compensation mobile.

Ellen't Hoen et Graham Dukes ont écrit un commentaire dans le journal médical, le Lancet, concernant cet accord juridique [19]. Ils s'inquiétèrent du fait que 38 millions d'euros ne seraient pas suffisants : « Bien que les intentions aient été honorables, la somme mise à disposition est-elle suffisante pour dédommager les à peu près 440 000 personnes exposées au DES aux Pays-Bas, dont on ne sait pas encore quel sera le taux final de morbidité lié à cette exposition ? [19] ». Elles affirment que des sommes telles que 1 450 euros pour une ou deux fausses couches et 4 550 euros pour un cancer du sein métastasé étaient véritablement insuffisantes. De plus, si le lien entre un problème de santé et l'exposition au DES n'a pas été prouvé au moment de la signature de l'accord en 2007, ce ne sera pas pris en charge à l'avenir.

L'AUSTRALIE

« Pourquoi suis-je devenue une militante auprès de DES Action ? Je pense que c'était le choc, le sentiment d'injustice : « Pourquoi ne nous ont-ils rien dit ? Pourquoi n'avons-nous pas été mis en garde ? » témoigne Marian Vickers, de DES Action Australie [21]. En septembre 1979, la mère de Marian Vickers, Hazel, regardait un reportage à la télévision à propos d'un couple dont la fille était morte d'un adénocarcinome à cellules claires et réalisa qu'on lui avait également prescrit du DES. Quand Marian essaya d'obtenir des informations quant au nombre de femmes touchées par le DES en Australie, on lui dit tout d'abord que le médicament avait été prescrit « à quelques femmes seulement » et « qu'elles avaient toutes été prévenues ». Elle commente : « Je me souviens encore de ce sentiment de solitude et de peur, essayant de trouver un médecin connaissant le bon test de dépistage, j'étais systématiquement tournée en ridicule, regardée de haut et méprisée... le degré d'hostilité était incroyable » [22].

L'Union des Femmes Australiennes organisa une première réunion publique sur le DES, et Marian se souvient du soulagement qu'elle et sa mère ressentirent en rencontrant d'autres femmes qui avaient été

exposées au DES. Ce fut le premier pas vers la création de DES Action Australie. En Australie, « la Base de Données sur les Effets Secondaires des Médicaments » (The Adverse Drug Reaction Database) inclut quinze cas répertoriés d'adénocarcinomes à cellules claires [23]. Le nombre global de personnes exposées au DES est estimé à 60 000 [24].

D'AUTRES GROUPES DES ACTION

Une conférence européenne sur le DES s'est tenue à Dublin en 1990 et fut l'occasion de lancer un groupe DES Action irlandais, qui est aujourd'hui encore, en 2010, très impliqué dans la diffusion de l'information et le soutien aux personnes exposées au DES, ainsi que dans la création d'une clinique spécialisée pour « filles DES » au sein du « National Maternity Hospital ». Des groupes Action DES furent également créés à la fin des années 1980 et début des années 1990 au Royaume-Uni, en Belgique, en Allemagne, en Italie, en Espagne et en Nouvelle-Zélande.

DE NOMBREUX TROUS DANS LES MAILLES DU FILET DE L'INFORMATION ET DE LA CONNAISSANCE DU DES AUTOUR DU MONDE

Dans un article de *New Scientist* publié en 1986, Anita Direcks et Helen Bequaert Holmes rendent compte d'une conférence des Nations-Unies organisée à Nairobi en 1985, au cours de laquelle elles découvrirent que, dans de nombreux pays les femmes ignoraient encore les dangers du DES. Elles découvrirent aussi que dans certaines parties d'Amérique Latine ainsi qu'en Afrique, il était toujours utilisé pour prévenir les fausses couches, et qu'en Malaisie il était en vente libre comme inhibiteur de la lactation [25].

Le Registre de la Recherche Carcinogène Transplacentaire Hormonale (Registry for Research on Hormonal Transplacental Carcinogenesis) fut établi par le docteur Arthur Herbst en 1971 et se trouve actuellement à l'Université de Chicago. En 1974, sur 161 femmes

inscrites sur le registre, 145 étaient américaines, d'autres avec une exposition avérée au DES étaient australiennes, belges, canadiennes, françaises et mexicaines. Très tôt il fut assez évident que le DES avait été utilisé au moins dans ces pays.

En décembre 2007, 760 femmes ayant présenté un adénocarcinome à cellules claires du vagin ou du col de l'utérus étaient enregistrées, dont environ 2/3 avec une exposition au DES avérée [26]. En 2010, l'information du pays de naissance, communiqué par chacune d'elle, fut rajoutée pour les 653 femmes exposées au DES (Le Registre, communication personnel). En plus des États-Unis, ces femmes étaient originaires du Canada, (Ontario, Québec, Yukon), d'Angleterre, d'Ecosse, du Pays de Galles, de la Belgique, des Pays-Bas, de la France, de l'Espagne, de la Suisse, de la Tchécoslovaquie, des Philippines, du Mexique, d'Israël, de Nouvelle-Zélande et d'Afrique, dont la Côte d'Ivoire mentionnée dans un rapport de 1987. Les femmes, dont le statut concernant l'exposition au DES est inconnu ou incertain, étaient originaires d'Irlande, d'Allemagne, d'Iran, d'Italie, de Chine, du Nigéria et du Portugal. Il était clair d'après le registre que le DES avait été utilisé dans de nombreux pays et sur chaque continent [27].

En 1991, le groupe DES Action Pays-Bas mena une étude sur l'exposition au DES dans les pays européens grâce à un financement de la Commission Européenne. Le but de cette étude était d'établir le nombre de personnes exposées au DES, le nombre de cas de cancers à cellules claires et ce qui avait été entrepris pour informer le public et les professionnels de santé. Il y eut cinquante réponses à cette enquête provenant de dix-huit pays parmi lesquels douze apportèrent leur réponse par le biais du Ministère de la Santé ou de l'Institut National du Cancer. Les rapports mentionnaient l'utilisation du DES, en Belgique, en Tchécoslovaquie, au Danemark, en France, en Allemagne, en Irlande, en Italie, aux Pays-Bas, en Norvège, au Portugal, en Espagne, en Suisse et au Royaume-Uni. La Hongrie et la Suède indiquèrent que le DES n'avait pas été utilisé au cours de la grossesse dans leurs pays. Néanmoins, quatre cas de cancers à cellules claires chez des jeunes femmes étaient répertoriés en Suède. Un des enseignements de cette étude fut de découvrir le peu d'actions entreprises dans la plupart des pays européens pour établir l'étendue exacte de l'exposition au DES, et pour informer le public et les professionnels de santé.

L'utilisation du DES au cours de la grossesse se poursuivit en France, en Espagne et en Allemagne jusqu'en 1977, en Irlande jusqu'en 1976 et

aux Pays-Bas jusqu'en 1975 [28]. Il existe des rapports selon lesquels le DES était encore utilisé pour les soins de maternité au Brésil, au Costa Rica, au Kenya, au Mexique, au Pérou, au Rwanda et au Zaïre en 1985. Il était aussi toujours prescrit au cours de la grossesse, au début des années 1990, au Mexique, en Ouganda et en Pologne [26]. Comme indiqué dans le tableau ci-dessous, les estimations des taux d'exposition au niveau international restent incomplètes. Dans certains pays pour lesquels nous savons que le DES a été prescrit, il n'existe pas d'estimations publiées. Néanmoins, des recherches supplémentaires ont été effectuées sur les taux d'exposition dans ces pays (comme c'est le cas pour les États-Unis et les Pays-Bas), ce qui explique que les estimations tendent à être plus élevées que dans d'autres pays dans lesquels la recherche est moins importante. Ainsi, au moins 11,5 millions de personnes, et certainement beaucoup plus, ont été exposées au DES au cours de la grossesse, et *in utero*, entre 1941 et 1985. Au niveau international, les seuls pays dans lesquels une action en justice menée par des personnes exposées a été gagnée sont les États-Unis, les Pays-Bas et la France.

Tableau 1 - Nombre estimé de personnes exposées à travers le monde

Pays **	Nombre estimé de personnes exposées : « mères DES » (1 ^e génération) et « filles et fils DES » (2 ^e génération)
États-Unis	9,6 millions (NCI)
Pays-Bas	440 000
Canada	400 000-800 000
France	400 000
Allemagne	360 000*
République Tchèque	113 000*
Australie	60 000
Espagne	45 000*
Royaume-Uni	20 000* §
Belgique**	-
Irlande**	-
Norvège**	-
Portugal**	-
Total	Au moins 11,5 millions

* Basé sur les grossesses estimées dans Box 8.1, Ibarreta et Swan 2001 [26] ; nombre de personnes exposées pendant la grossesse et *in utero*, calculé comme suit : (nombre de grossesses x 1,8) pour prendre en compte les grossesses non menées à terme.

§ nombre certainement sous estimé, basé sur un rappel des médecins sur une période de 30 ans, dans une étude de 1973.

** Ce sont les seuls pays pour lesquels une estimation est disponible, voir au-dessus pour les autres pays dans lesquels l'exposition est avérée.

ÉTUDES SUR LE SUIVI DES EFFETS À LONG TERME DU DES

En 1995, Guisti *et al.* décrivent huit cohortes de personnes exposées au DES, qui faisaient l'objet d'un suivi prospectif pour mesurer les effets à long terme de l'exposition au DES [29]. Elles sont décrites dans le tableau 2 ci-dessous. À l'époque aux États-Unis, quatre grandes études en cohortes incluaient 11 186 personnes exposées et 6 143 personnes non exposées pour les groupes de contrôle. Il y eut aussi trois études sur le suivi à long terme de personnes qui avaient participé à des essais contrôlés randomisés aux États-Unis et au Royaume-Uni, soit 1 284 mères DES exposées et 1 247 personnes pour les groupes de contrôle. Ces études de suivi sont particulièrement importantes, étant donné que la répartition des femmes dans les groupes de comparaison se fait de manière randomisée, les biais sont éliminés en ce qui concerne les personnes à qui l'on a prescrit du DES à l'origine, et qui pourraient être affectées à long terme.

Tableau 2 - Cohortes diéthylstilbestrol rapportées par Guisti et al., 1995 [29]

Cohorte	Participants à l'étude	Dosage moyen g	Nombres de personnes exposées	Nombres de personnes groupe de contrôle
États-Unis				
DESAD	Données prénatales maternelles (étude de la cohorte)	4,2 médian	4 014	1 033
Étude « mères DES »	Données prénatales (cohorte)	-	3 029	3 029
Fils - Mayo Clinic	Données prénatales maternelles (étude de la cohorte)	1,4	828	676
Étude mères Connecticut	Données prénatales (étude de la cohorte)	2,1	3 315	1 405
Dieckmann <i>et al.</i>	Suivi RCT	11,5	826 mères 414 filles 426 fils	804 mères 393 filles 423 fils
Royaume-Uni				
Étude BRMC	Suivi RCT (mères diabétiques)	16,3	79	72
RCT Royaume-Uni	Suivi RCT	11,5	379 mères 144 filles 177 fils	371 mères 170 filles 163 fils
International				
Registre des carcinogenèses hormonales	Cancer du col ou du vagin à cellules claires (cohorte)	-	586*	-

* Nombre recueilli en 1995 ; 960 femmes participaient en 2005

L'EXPÉRIENCE DES : LES LEÇONS APPRIS

« La croyance selon laquelle les traitements sont efficaces et que la prévention marche est profondément attirante pour les patients qui souhaitent en bénéficier, pour les docteurs qui veulent soigner et redoutent l'échec, pour les politiciens qui veulent que les services de santé soit rentables, pour l'industrie pharmaceutique dont les technologies et les produits pharmaceutiques génèrent d'énormes profits. Iona Heath » [30].

Par de nombreux aspects, le DES n'est pas une tragédie du passé, il continue à affecter la santé des femmes exposées au cours de leur grossesse, des femmes et des hommes exposés *in utero*, et peut-être même ceux de la troisième génération. Ainsi que souhaite le mettre en valeur ce colloque, la poursuite de la recherche médicale est nécessaire à la fois pour la santé et le suivi approprié des personnes concernées, mais aussi pour nous renseigner sur les effets de l'exposition à d'autres œstrogènes. Il nous sert également à appeler à plus de vigilance dans l'utilisation que nous faisons des médicaments, surtout au cours de la grossesse, mais pas uniquement, ainsi que dans l'utilisation des perturbateurs endocriniens dans l'environnement.

Le DES est aussi l'histoire d'un formidable succès du consumérisme militant, surtout pour les mères et les filles, et un récit édifiant sur la nécessité de respecter les droits de ceux qui ont été contaminés par un produit mis en vente sur le marché. Dans de nombreux pays, les autorités sanitaires prirent la décision « de ne pas inquiéter le public ». Ceci eut un impact conséquent sur la santé et les droits des personnes. Le mouvement DES Action a joué un rôle crucial pour inverser la tendance, en apportant son soutien et l'information nécessaire à ceux qui sont touchés, en travaillant avec des médecins pour s'assurer de l'accès à un suivi et à des soins médicaux.

Les groupes Action DES ont également joué un rôle plus large, en aidant les personnes dans leurs batailles juridiques, en militant pour obtenir plus de financement pour la recherche, et en travaillant avec les chercheurs pour s'assurer que les questions que se posent les gens touchés par le DES soient prises en compte et explorées. Le soutien international a été efficace, afin que les nouveaux groupes DES Action de différents pays aient accès aux ressources existantes. Ils ont toujours

œuvré pour que les droits des consommateurs soient reconnus et pris en compte dans les politiques de santé.

L'histoire de la déréglementation du DES passe par la décision de la FDA d'autoriser l'utilisation du médicament malgré des données montrant des effets négatifs chez les animaux, revenant ainsi sur une décision antérieure. Après avoir autorisé la prise du médicament pendant la grossesse, aucune autre réglementation n'est venue limiter son usage. Au début des années 1960, lorsque les agences commencèrent à avoir les moyens d'exiger les preuves d'efficacité du médicament dans le monde industrialisé, le DES était un vieux médicament parmi d'autres sur le marché. Il n'y eut pas de réévaluation pour s'assurer que le médicament répondait effectivement aux critères exigés par des essais contrôlés randomisés avec utilisation d'un placebo. Rien ne fut fait pour empêcher les publicités, qui mettaient en valeur des preuves de mauvaise qualité en direction des médecins, d'arriver jusqu'à leurs destinataires. Le DES continua à être prescrit pendant la grossesse dans plusieurs pays européens jusqu'au milieu, voire la fin des années 1970, et ce malgré la preuve de cancérogénicité établie depuis 1971.

Les leçons du DES continuent à avoir une résonance aujourd'hui, à la fois en termes de réglementation sur les produits pharmaceutiques, afin qu'ils ne puissent pas poser de problème de santé publique et aussi en termes de vigilance quant à leur utilisation au cours de la grossesse. Le DES montre combien des preuves avérées de l'efficacité du médicament sont essentielles pour la mise sur le marché. Sans bénéfice avéré, le principe de précaution doit s'appliquer. Comme nous le savons par le DES, des effets dévastateurs peuvent se produire ou ne pas être connus avant de nombreuses années. Avons-nous retenu cette leçon lorsqu'il s'agit de la prise de médicament pendant la grossesse ?

En Amérique du Nord, 5 à 10 % des femmes enceintes prennent des antidépresseurs au cours de leur grossesse, malgré l'existence de traitement non-médicamenteux efficaces pour traiter la dépression. Avec l'utilisation des antidépresseurs IRS (« Prozac » et équivalents sont les antidépresseurs utilisés le plus fréquemment) pendant la grossesse, il existe des preuves d'augmentation du taux d'avortement spontané et de malformation cardiaque avec une exposition au premier trimestre, et un risque d'hypertension pulmonaire du nouveau-né et de syndrome néonatal pour une exposition en fin de grossesse [31, 32]. Ce taux

d'exposition est similaire au taux le plus élevé d'exposition au DES aux États-Unis dans les années 1950.

En France, une étude de 1996 sur l'utilisation du médicament pendant la grossesse montra que 59 % des femmes étaient exposées à des médicaments qui ne sont pas recommandés pour les femmes enceintes, excepté lorsqu'aucune autre alternative n'existe et qu'il y a un risque fœtal avéré (Classe « D » FDA États-Unis) [33]. Il y avait parmi ces médicaments, de fortes doses de médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens utilisés au troisième trimestre de grossesse et des benzodiazépines pour traiter l'insomnie et l'anxiété. Dans les deux cas, des alternatives présentant moins de risques étaient disponibles. L'exposition à des médicaments à risques au cours de la grossesse existera toujours, les femmes présentant des pathologies sévères qui nécessitent des traitements appropriés seront dans l'obligation d'y avoir recours, étant donné qu'aucun traitement alternatif moins risqué n'est disponible. Néanmoins, de nombreuses femmes continuent à être exposées inutilement à des traitements à risques.

Comment l'expérience du DES peut-elle servir la réglementation de demain et que pouvons-nous faire à notre tour pour que l'histoire ne se répète pas ? Les approches actuelles de la réglementation sur les médicaments et la surveillance concernant la promotion des produits pharmaceutiques sont loin d'être parfaites. Des preuves avérées d'un risque accru de crise et d'attaque cardiaque sous rofécoxib (Vioxx®) existaient la première des cinq années de présence du médicament sur le marché, pourtant aucune information sur ces risques ou encore le manque d'avantages comparés à d'autres médicaments similaires ne parvint jusqu'aux médecins prescripteurs de rofécoxib [34]. Des preuves, obtenues dans des documents publiés à la suite d'actions en justice récentes, montrent un usage répandu de « leaders d'opinion clés » et d'« auteurs anonymes » dans la littérature médicale, pour vendre des médicaments à des fins d'utilisation hors AMM [35,] et pour faire taire les résultats de recherche arguant d'un danger potentiel [36]. Aux États-Unis et en Nouvelle-Zélande, l'expansion de la publicité directement auprès des consommateurs pour les médicaments prescrits sur ordonnance a permis aux marchés de s'accroître, parfois au-delà des besoins de santé. Dans le reste du monde, la publicité destinée au grand public des médicaments prescrits sur ordonnance se présente de manière plus déguisée, avec des messages axés sur le symptôme ou la maladie traitée. Bien que la publicité recommandant l'utilisation du DES comme

prophylaxie de routine pour les grossesses avait visé les professionnels de santé, il est difficile de ne pas voir les parallèles avec le rôle actuel d'élargissement du marché obtenu par la publicité adressée directement aux consommateurs.

L'expérience du DES est :

- un rappel fort sur l'absolue nécessité d'appliquer le principe de précaution à toutes les étapes, autorisation de mise sur le marché, promotion publicitaire et utilisation ;
- un rappel de la part de prédiction présente dans les études sur les animaux en ce qui concerne les effets négatifs chez l'homme ;
- un rappel sur l'importance d'avoir des normes réglementaires strictes à la fois pour tester l'efficacité et l'innocuité, en amont et en aval, lorsque la mise sur le marché d'un médicament est autorisée ;
- un rappel qu'en cas d'atteinte aux personnes, l'industrie pharmaceutique, les gouvernements et la profession médicale ont une responsabilité à assumer face aux personnes touchées.

Pour finir, il s'agit d'un rappel sur le pouvoir du consumérisme militant.

Bibliographie

- [1] Department of National Health and Welfare, Canada. Food and Drug Directorate. Diethylstilbestrol and adenocarcinoma of the vagina. Rx Bulletin Vol 2 (10), November 1971.
- [2] Langston N. The Retreat from Precaution: Regulating Diethylstilbestrol (DES), Endocrine Disruptors, and Environmental Health. *Environmental History* 13 (January 2008):41-65.
- [3] Harris G. The public's quiet saviour from harmful medicines. *New York Times* D1. Sept 14, 2010.
- [4] Hurwitz D. Pregnancy accidents in diabetes. *JAMA* 1941;116(7):645.
- [5] Cody P. DES Voices. From Anger to Action. DES Action 2008. www.lulu.com. ID 2327433.
- [6] Dieckmann WJ *et al.* Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value? *Am J Obstet Gynecol* 1953;66:1062.
- [7] Ferguson JH. Effect of stilbestrol on pregnancy compared to the effect of a placebo. *Am J Obstet Gynecol* 1953;65:592.
- [8] Smith GV, Smith OW. Prophylactic hormone therapy. Relation to complications of pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 1954; 4(2):129-141.
- [9] Ferguson JH. The importance of controls in a clinical experiment. Stilbestrol therapy in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 1954; 3(4):452-7.
- [10] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, *et al.* Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
- [11] Fugh-Berman AJ. The Haunting of Medical Journals: How Ghostwriting Sold "HRT". *PLoS Med* 2010 7(9): e1000335. doi:10.1371/journal.pmed.1000335.
- [12] Goldberg J. DES Update. Centers for Disease Control. http://www.cdc.gov/des/hcp/resources/tools_clinicians.html.
- [13] Cody P. DES Action turns 30 this year. DES Action Voice Winter 2008; Issue # 115.
- [14] Cody N. Notes from Nora. DES Action Voice. Summer 1997, # 73.
- [15] Reynolds E. Taking action...making history. DES Action Newsletter Summer 2008; Issue 71.
- [16] Ellen't Hoen EFM, Dukes MNG. Compensation for diethylstilbestrol injury. *Lancet* 2007;369: 173-174.
- [17] Ellen't Hoen E. Personal communication. September 2010.
- [18] Van Dijk JA, Dorduijn Y, Bulten JH *et al.* Vaginal and cervical cancer due to diethylstilbestrol (DES); end epidemic. [in Dutch] *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2009;153:A366.
- [19] Ellen't Hoen EFM. Personal Communication. September 2010.
- [20] Ellen't Hoen EFM, Dukes MNG. Compensation for diethylstilbestrol injury. *Lancet* 2007;369:173-174.
- [21] Vickers M. Interview. Women of Victoria. [check web reference] <http://home.vicnet.net.au/~womenweb/sources/Shorter%20Stories/Marian%20Vickers.htm>.
- [22] Vickers M. Interview. Women of Victoria. [check web reference] <http://home.vicnet.net.au/~womenweb/sources/Shorter%20Stories/Marian%20Vickers.htm>.
- [23] Devine C. Letter to the editor. DES Action Voice. Winter 2008;115:7.
- [24] Report by diethylstilboestrol (DES) Action Australia - NSW to World Health Organization, 22nd July 2006. Available at.
- [25] Direcks A, Holmes HB. Miracle Drug, Miracle Baby. *New Scientist*. 1986 Nov 6: 54-5.
- [26] Reported CCA Cases Drop, but some may go undetected. DES Action Voice. Winter 2008; 115:7.
- [27] Melnick S, Cole P, Anderson D, Herbst AL. Rates and risks of diethylstilbestrol-related clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix *NEJM* 1987;316:514-516.
- [28] Ibarreta D, Swan SH. The DES story: long-term consequences of prenatal exposure. pp: 84-92. In: Harremoës P, Gee D, MacGarvin M *et al.* (eds). *Late Lessons From Early Warnings: The Precautionary Principle 1896-2000*. Copenhagen: European Environment Agency, 2001.

[29] Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE. Diethylstilbestrol revisited: a review of long-term health effects. *Annals of Internal Medicine* 1995;122:778-788.

[30] Iona Heath. Life and Death. The price of wishful thinking. *BMJ* 2010;341:c4632.

[31] Mintzes B, Fortin P, Wright JM. Antidépresseurs et grossesse. Les inhibiteurs spécifique de la recapture de la sérotonine. *Médecine* 2010;6(6):255-257.

[32] Nakhai-Pour HR, Broy P, Berard A. Use of antidepressants in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2010 DOI:10.1503/cmaj.09120.

[33] Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 2000; 356:1735-1736.

[34] Woloshin S, Schwartz L. Bringing the FDA's information to market. *Arch Intern Med* 2009; 169:1985-1987.

[35] Steinman MA, Bero LA, Chren MM, Landefeld S. Narrative Review: The Promotion of Gabapentin: An Analysis of Internal Industry Documents. *Ann Intern Med* 2006;145:284-293.

[36] Fugh-Berman A. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold "HRT". *PLoS Med* 7(9):e1000335.

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