

**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](http://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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> génération)***

"Fils DES" (2 <sup>e</sup> génération) : anomalies, fertilité .....	119
Jean-Marc RIGOT (CHRU Lille)	

### ***Questions actuelles***

Filles et garçons de la 3 <sup>e</sup> 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)	

# **“Fils DES” (2<sup>e</sup> génération) : anomalies, fertilité**

Dr Jean-Marc RIGOT

Chef du service d'Andrologie du Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille

## **INTRODUCTION**

Le diéthylstilbestrol (DES) est un œstrogène synthétique qui a été largement prescrit chez les femmes enceintes entre 1940 et 1970. C'est en 1977 que sont parues les toutes premières publications concernant l'apparition de malformations liées à cette prescription, tant chez les filles que les fils de ces femmes [1, 2]. Si les anomalies liées à une telle prescription sont bien connues et surtout très parlantes chez les filles, il n'en est pas de même chez les garçons. Outre une baisse de la fertilité, les anomalies les plus fréquemment rapportées sont l'hypospade, la cryptorchidie, les kystes épидидymaires, voire une augmentation de fréquence du cancer du testicule (voir glossaire). Des conséquences ont été même rapportées jusqu'à la deuxième génération, voire la troisième. Le caractère non spécifique du retentissement sur l'appareil génital mâle rend plus difficile encore la mise en évidence de l'effet délétère du DES dans le cadre plus large du retentissement des perturbateurs endocriniens [3] (voir glossaire).

## I - LES DONNEES EXPERIMENTALES [1, 4-6]

Celles-ci sont concordantes, même si une extrapolation à l'homme reste toujours difficile. En particulier, certaines études ont mis en évidence une altération de l'expression de l'ARN au niveau des testicules de souris adultes, d'autres une atteinte des cellules de Leydig (voir glossaire).

De même, une augmentation du risque de cancer testiculaire a été mise en évidence chez les souris de la seconde génération descendant de mâles exposés *in utero*.

Toutes ces études ont en commun leur difficulté d'interprétation, puisque le modèle animal n'est pas strictement reproductible avec les modalités d'administration du Distilbène® chez les femmes enceintes. Par ailleurs, les effectifs de ces études sont toujours relativement de petite taille.

## II - CONSÉQUENCES DE L'EXPOSITION AU DES SUR LE DÉVELOPPEMENT URO-GÉNITAL

L'article de COSGROVE M [7] en 1977 met en avant une fréquence plus élevée des anomalies génito-urinaires dont la cryptorchidie, l'hypospade, et la sténose méatique (voir glossaire). C'est en 1979 que le tableau a été complété par GILL WB [8] avec une fréquence accrue des kystes épидидymaires et des troubles de la fertilité (voir glossaire).

L'hypospade est certainement, avec la sténose méatique, la conséquence de retentissement d'une éventuelle exposition au DES la plus fréquemment étudiée dans la littérature. À l'évidence, il s'agit de l'anomalie la plus facile à retrouver dans les études rétrospectives. En prospectif, la définition est plus difficile car il convient de tenir compte des hypospades éventuellement non chirurgicaux. Au total le risque ratio retenu est de 1,7, c'est-à-dire que le risque est 70 % plus élevé par rapport à la population générale, dans les dernières publications.

Les kystes épидидymaires sont théoriquement de diagnostic clinique aisé. Le risque ratio retenu est de 2, c'est-à-dire que le risque est double de celui de la population générale. Il faut néanmoins tenir compte de la définition du kyste épидидymaire car aucune de ces études ne définit de façon formelle le diagnostic de kyste épидидymaire, en particulier d'un point de vue échographique [9-12]. Par ailleurs, il n'y a aucun élément dans la littérature qui précise l'âge auquel se forment ces kystes, ni les modalités de leur évolution.

La cryptorchidie est de diagnostic a priori facile. Le risque ratio retenu est de 2, c'est-à-dire un doublement du risque par rapport à la population générale. Cela étant, la définition et le critère pour retenir le diagnostic de cryptorchidie sont difficiles ; s'agit-il d'une absence de descente de testicule à la naissance, à 1 an, ou ayant nécessité un abaissement chirurgical [8, 13] ?

Plusieurs études se sont intéressées au moment de la prescription pendant la grossesse et à la dose prescrite. Il semble y avoir une concordance entre le fait que la prescription ait été faite avant 11 semaines avec une dose cumulative de plus de 5 grammes, multipliant le risque de survenue d'anomalies par 2 [14, 15].

Plus difficile à retenir est l'évaluation d'un éventuel retentissement sur la fertilité. En effet, d'une façon plus globale est évoquée dans la population mondiale une baisse de la fertilité masculine, sans faire de lien avec l'impact du DES. Retrouver l'antécédent d'exposition est toujours difficile car probablement sous-évalué, compte tenu de la difficile communication entre fils et mère à propos d'une telle prescription. Tout au plus, peut-on évoquer le fait d'une naissance avant 77 et de retrouver la notion d'une difficulté lors de la mise en route de cette grossesse [16-18, 20-22].

Bien plus délicate est l'appréciation du lien entre cancer du testicule et exposition au DES *in utero*. Là encore la perception du phénomène est rendue plus difficile par l'augmentation apparente, pour des raisons environnementales (perturbateurs endocriniens), de la fréquence du cancer du testicule. Une étude parue en 2001 ne semble pas montrer d'augmentation du risque global de cancer chez les enfants exposés au DES, en revanche ce risque semblait multiplié par 3 pour ce qui est plus spécifiquement du cancer testiculaire [24-28].

Il n'y a pas d'attitude particulière proposée pour les « fils DES ». Tout au plus peut-on proposer, lorsque l'exposition au DES est connue, une autopalpation régulière des bourses avec une consultation en cas de constatation de la moindre grosseur. Éventuellement, il aurait pu être proposé, au moment de la puberté, une échographie des testicules afin de mettre en évidence une anomalie de structure des testicules. Pour ceux qui n'auraient pas bénéficié d'un tel contrôle, la réalisation d'une échographie testiculaire pourrait être intéressante.

Enfin, se pose la question de l'effet transgénérationnel du DES dans l'espèce humaine. Une publication de 2006 par BROUWERS MM semble en faveur de cette possibilité avec une différence notable du risque pour les « petits-fils DES » selon qu'ils sont nés de « filles DES » ou de « fils DES ».

En effet, le risque d'hypospade serait, semble-t-il, multiplié par 5 pour les garçons nés de « fille DES » alors qu'il n'y aurait que peu ou pas d'augmentation du risque chez les garçons nés de « fils DES » [29-32].

## CONCLUSION

La gravité des conséquences de l'exposition au DES fait que celles-ci sont très bien décrites chez les filles exposées *in utero*.

Il n'en est pas de même chez les hommes exposés *in utero* où la fréquence est légèrement supérieure à celle de la population standard, mais où la nature des complications n'est pas aussi criante.

Enfin, une des grandes difficultés, nous semble-t-il, est que peu d'hommes sont informés de leur exposition *in utero* au DES. En conséquence, un lien entre une éventuelle anomalie génitale chez leur fils et la prise du DES par leur mère ne pourra pas être établi...

## Glossaire

**Perturbateurs endocriniens** : substances chimiques mimant l'action des hormones naturelles dans ce cas précis des hormones « femelles ».

**A.R.N.** : support de l'information génétique au niveau cellulaire.

**Cellules de Leydig** : cellules du testicule qui sécrètent la testostérone, c'est-à-dire l'hormone de la masculinité.

**Hypospade** : on parle d'hypospade lorsque l'orifice de la verge est à la face inférieure de la verge et non en distal (fréquence 1/300 de la population générale). Ceci justifie une réparation chirurgicale pour replacer l'orifice en distal.

**Sténose méatique** : rétrécissement de l'orifice urinaire fréquemment associé à l'hypospade.

**Cryptorchidie** : absence de la présence d'un ou des testicules dans les bourses à la naissance (fréquence 1 % de la population générale). Sa constatation impose l'abaissement chirurgical du testicule dans les bourses. Aujourd'hui il est recommandé que cet abaissement soit réalisé avant l'âge de 5 ans. Les séquelles les plus fréquemment rapportées sont l'infertilité et l'augmentation du risque de cancer du testicule (âge moyen de survenue entre 30 et 40 ans).

**Kyste épидидymaire** : tuméfaction bénigne liquidienne de l'épididyme de quelques millimètres de diamètre à plusieurs centimètres. Elle ne justifie un acte opératoire que lorsqu'elle est trop gênante.

## Bibliographie

- [1] McLachlan JA, Newbold RR, Bullock B. Reproductive tract lesions in male mice exposed prenatally to diethylstilbestrol. *Science* 1975 Dec 5;190(4218):991-2.
- [2] Henderson BE, Benton B, Cosgrove M, Baptista J, Aldrich J, Townsend D, Hart W, Mack TM. Urogenital tract abnormalities in sons of women treated with diethylstilbestrol *Pediatrics* 1976 Oct;58(4):505-7.
- [3] Sikka SC, Wang R. Endocrine disruptors and estrogenic effects on male reproductive axis. *Asian J Androl* 2008 Jan;10(1):134-45.
- [4] Marselos M, Tomatis L. Diethylstilboestrol: II, pharmacology, toxicology and carcinogenicity in experimental animals. *Eur J Cancer* 1992; 29A(1):149-55.
- [5] Khan SA, Ball RB, Hendry WJ 3RD. Effects of neonatal administration of diethylstilbestrol in male hamsters: disruption of reproductive function in adults after apparently normal pubertal development. *Biol Reprod* 1998 Jan; 58(1):137-42.
- [6] Zhang L, Zheng XM, Zheng H, Yang LW, Li SW. The effect of diethylstilbestrol on inducing abdominal cryptorchidism and relevant genetic expression in rats. 2009 May;43(5),413-7
- [7] Cosgrove M, Benton B, Henderson BE. Male genitourinary abnormalities and maternal diethylstilbestrol. *J Urol* 1977 Feb;117(2): 220-2.
- [8] Gill WB, Schumacher GF, Bibbo M, Straus FH 2<sup>nd</sup>, Schoenberg HW. Association of diethylstilbestrol exposure *in utero* with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities. *J Urol* 1979 Jul;122(1):36-9.
- [9] Lauver D, Nelles KK, Hanson K. The health effects of diethylstilbestrol revisited. *J Obstet Gynecol neonatal Nurs* 2005 Jul-Aug; 34(4):494-9.
- [10] Palmer JR, Wise LA, Robboy SJ, Titus-Ernstoff L, Noller KL, Herbst AL, Troisi R, Hoover RN. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol *in utero*. *Epidemiology* 2005 Jul;16(4):583-6.
- [11] Palmer JR, Herbst AL, Noller KL, Boggs DA, Troisi R, Titus-Ernstoff L, Hatch EE, Wise LA, Strohnsitter WC, Hoover RN. Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol *in utero*: a cohort study. *Environ Health* 2009 Aug 18;8:37.
- [12] Brouwers MM, Van Der Zanden LF, De Gier RP, Barten EJ, Zielhuis GA, Feitz WF, Roeleveld N. Hypospadias: risk factor patterns and different phenotypes. *BJU Int* 2010 Jan;105(2): 254-62. Epub 2009 Sep 14.
- [13] Brucker-Davis F, Pointis G, Chevallier D, Fenichel P. Update on cryptorchidism: endocrine, environmental and therapeutic aspects. *J Endocrinol Invest* 2003 Jun;26(6):575-87.
- [14] Wise LA, Palmer JR, Hatch EE, Troisi R, Titus-Ernstoff L, Herbst AL, Kaufman R, Noller KL, Hoover RN. Secondary sex ratio among women exposed to diethylstilbestrol *in utero*. *Environ Health Perspect* 2007 Sep;115(9):1314-9.
- [15] Wise LA, Titus-Ernstoff L, Palmer JR, Hoover RN, Hatch EE, Perez KM, Strohnsitter WC, Kaufman R, Anderson D, Troisi R. Time to pregnancy and secondary sex ratio in men exposed prenatally to diethylstilbestrol. *Am J Epidemiol* 2007 Oct 1;166(7):765-74. Epub 2007 Jun 27.
- [16] Handelsman DJ. Estrogens and falling sperm counts. *Reprod Fertil Dev.* 2001;13(4):317-24.
- [17] Schrager S, Potter BE. Diethylstilbestrol exposure. *Am Fam Physician* 2004 May 5;69(10): 2395-400.
- [18] Stenchever MA, Williamson RA, Leonard J, Karp LE, Ley B, Shy K, Smith D. Possible relationship between *in utero* diethylstilbestrol exposure and male fertility. *Am J Obstet Gynecol* 1981 May 15;140(2):186-93.
- [19] Stillman RJ. *In utero* exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance and male and female offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1982 Apr 1;142(7):905-21.
- [20] Drapier E. Fertility disorders attributable to the use of diethylstilbestrol during intrauterine life *Rev Fr Gynecol Obstet* 1984 Apr;79(4):297-300, 303-5.
- [21] Shy KK, Stenchever MA, Karp LE, Berger RE, Williamson RA, Leonard J. Genital tract examinations and zona-free hamster egg penetration tests from men exposed *in utero* to diethylstilbestrol. *Fertil Steril* 1984 Nov;42(5): 772-8.

[22] Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR, Hornsby PP, Herbst AL. Fertility in men exposed prenatally to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 1995 May 25;332(21):1411-6.

[23] Perez KM, Titus-Ernstoff L, Hatch EE, Troisi R, Wactawski-Wende J, Palmer JR, Noller K, Hoover RN; National Cancer Institute's DES Follow-up Study Group. Reproductive outcomes in men with prenatal exposure to diethylstilbestrol. *Fertil Steril* 2005 Dec;84(6): 1649-56.

[24] Leary FJ, Resseguie LJ, Kurland LT, O'Brien PC, Emslander RE, Noller KL. Males exposed *in utero* to diethylstilbestrol. *JAMA* 1984 Dec 7;252(21):2984-9.

[25] Bullock BC, Newbold RR, McLachlan JA. Lesions of testis and epididymis associated with prenatal diethylstilbestrol exposure. *Environ Health Perspect* 1988 Apr;77:29-31.

[26] Strohsnitter WC, Noller KL, Hoover RN, Robboy SJ, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, Kaufman RH, Adam E, Herbst AL, Hatch EE. Cancer risk in men exposed *in utero* to diethylstilbestrol. *J Natl Cancer Inst* 2001 Apr 4;93(7):545-51.

[27] Norgil Damgaard I, Main KM, Toppari J, Skakkebaek NE. Impact of exposure to endocrine

disrupters *in utero* and in childhood on adult reproduction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002 Jun;16(2):289-309.

[28] Martin OV, Shialis T, Lester JN, Scrimshaw MD, Boobis AR, Voulvoulis N. Testicular dysgenesis syndrome and the estrogen hypothesis: a quantitative meta-analysis. *Environ health Perspect* 2008 Feb;116(2):149-57.

[29] Klip H, Verloop J, Van Gool JD, Koster ME, Burger CW, Van Leeuwen FE; OMEGA Project Group. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol *in utero*: a cohort study *Lancet* 2002 Mar 30;359(9312):1102-7.

[30] Jouannic JM, Bénifla JL. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol: a true trans-generational effect? *Prenat Diagn* 2005 Nov;25(11):1071-2.

[31] Brouwers MM, Feitz WF, Roelofs LA, Kiemeny LA, De Gier RP, Roeleveld N. Hypospadias: a transgenerational effect of diethylstilbestrol? *Hum reprod* 2006 Mar;21(3): 666-9. Epub 2005 Nov 17.

[32] Yee JH, Baskin LS. Environmental factors in genitourinary development. *J Urol* 2010 May 15.

# 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<sup>e</sup> 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](http://www.des-france.org)

20,00 €



9 782711 404124