

**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)	

# **L'exposition au Distilbène® : une expérimentation humaine involontaire, riche en enseignements**

Pr Patrick FENICHEL

Endocrinologie et Médecine de la Reproduction  
INSERM U895 - C.H.U. Nice

Le Distilbène®, nom commercial du diéthylstilbestrol (DES) régulièrement prescrit aux femmes entre 1950 et 1975 pour réduire le risque de fausses couches, a eu des conséquences dramatiques connues, mais paradoxalement a également permis l'émergence de concepts nouveaux à partir d'une véritable expérimentation humaine involontaire. Il est vraisemblable que nous n'ayons pas encore tiré toutes les leçons de la prescription malheureuse de cette hormone de synthèse, comme l'illustrent les trois publications récentes rapportant des faits inattendus sur le plan épidémiologique et physiopathologique. En effet, en 2006 Rovers *et al.* rapportent que les petits-fils des grands-mères qui ont été traités par le DES ont un risque plus élevé de présenter un hypospadias à la naissance, une anomalie de la différenciation sexuelle des organes génitaux externes masculins, suggérant la transmission trans-générationnelle de l'effet induit par l'exposition initiale.

En 2008, dans une étude prospective concernant une cohorte de femmes de plus de 40 ans qui ont été exposées dans le ventre de leur mère au DES, Palmer [15] rapporte un risque multiplié par 1,83 de développer un cancer du sein, illustrant ainsi la programmation à distance d'une pathologie adulte.

Enfin, en 2009 Volle *et al.* [16] démontrent la participation obligatoire d'un récepteur nucléaire orphelin NrOb-2 totalement différent des récepteurs des œstrogènes dans l'induction par le DES des anomalies masculines de la reproduction, suggérant que les mécanismes d'action du DES sont loin d'avoir été complètement élucidés.

Avant de développer ce que l'exposition au DES a apporté dans l'élaboration de ces nouveaux concepts physiopathologiques, il convient de commenter les enseignements devenus à présent classiques mais exemplaires de cette histoire, à savoir :

- 1- la nécessité d'obtenir des preuves objectives et solides, de l'efficacité d'une thérapeutique avant son utilisation ; il est clair que la conséquence avait été prise pour la cause, avec la chute des œstrogènes et de la progestérone chez la femme enceinte ayant démarré un processus de fausse couche ;
- 2- l'obligation de vérifier l'innocuité d'une thérapeutique, en particulier pendant les périodes à haut risque comme la grossesse ;
- 3- l'illustration qu'une molécule de synthèse qui avait été conçue en vue d'obtenir un estrogéno-mimétique puissant est susceptible, par une différence minime de sa structure chimique, d'exercer des effets imprévisibles et différents de la molécule native, ce qui est bien illustré par les modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes (SERM) tantôt agonistes, tantôt antagonistes.

Mais c'est vraisemblablement au-delà de ces données, aujourd'hui classiques, que l'exposition au DES représente dans l'histoire de la médecine, et probablement dans l'histoire des relations entre l'environnement et la santé, un modèle expérimental humain exceptionnel, à la base de nouveaux concepts susceptibles de bouleverser, dans les années à venir, les domaines de la physiopathologie, de la prévention et de la thérapeutique des maladies environnementales. Ces concepts (Tableau 1) qui concernent les perturbateurs endocriniens environnementaux vont être à présent développés sous l'angle de l'exposition au DES.



**Tableau 1 - Les leçons du Distilbène : un modèle expérimental humain**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• programmation fœtale ou périnatale des pathologies adultes</li> <li>• exposition aux perturbateurs endocriniens œstrogéno-mimétiques ou xéno-œstrogènes</li> <li>• la fenêtre d'exposition</li> <li>• implication des modifications épigénétiques dans l’empreinte environnementale</li> <li>• l’effet transgénérationnel</li> </ul>
---

## I - PROGRAMMATION FŒTALE OU PÉRINATALE À DISTANCE DES PATHOLOGIES ADULTES

Le tableau 2 représente les différentes anomalies qui ont été décrites à la fois dans l’espèce humaine et chez la souris après exposition prénatale au DES.

*Tableau 2 - Effets de l'exposition prénatale au DES sur le développement chez la souris et dans l'espèce humaine. D'après Newbold, 2006 [13]*

Anomalies	Descendance mâle	Descendance femelle
Fonctionnelles	Hypofertilité/stérilité Diminution de la numération spermatique	Hypofertilité/stérilité Fécondabilité diminuée
Structurales	Micropénis Hypospadias Cryptorchidie Restes müllériens	Anomalies anatomique - Trompe - Utérus - Col - Vagin - Kystes paraovariens d'origine mésonéphrotique
Cellulaires	Inflammation Kyste de l'épididyme Tumeurs : - testicules - prostate - vésicule séminale	Lésions : - Ovaires - Trompes - Vagin - Fibrome utérin - Adénome vaginal • Adénocarcinome vaginal • Tumeur ovarienne

On s’aperçoit que ces anomalies ont été décrites dans les deux sexes, qu’elles ont été reproduites expérimentalement chez la souris, et qu’elles sont de trois ordres :

- l'une concerne les anomalies du développement avec des malformations de l'appareil génital à la naissance, ce qui pourrait se rapprocher d'un effet tératogène touchant les perturbations de la régulation endocrinienne de la différenciation sexuelle ;
- les deux autres types d'anomalies sont des anomalies qui vont se révéler en fait plus tard, à l'âge adulte, et concernent la fertilité ou le développement de tumeurs bénignes ou malignes. C'est le cas pour la femme qui, exposée *in utero* au DES, va développer à l'âge adulte un adénocarcinome vaginal [9], ou après 40 ans un cancer du sein [15], alors que la mère qui a été traitée pendant sa grossesse par le DES ne développera pas ces deux cancers.

Ce concept de programmation fœtale d'une pathologie adulte a été énoncé pour la première fois par Barker dans les années 80, puis développé ensuite dans la relation qu'il a établie clairement entre l'hypotrophie fœtale et le risque de développement à l'âge adulte de diabète, d'obésité, et de maladies cardiovasculaires en insistant sur le fait que l'environnement fœtal, en particulier nutritionnel, pouvait entraîner des conséquences durables et s'exprimer à distance [2]. Cette théorie aujourd'hui est soutenue par de nombreuses études épidémiologiques humaines, par des modèles expérimentaux et c'est sur ces données associées à celles du DES que se développe l'hypothèse de l'induction de pathologies du développement, de la reproduction et de cancers hormono-dépendants par exposition fœtale à des substances chimiques environnementales à activité estrogénique (xéno-œstrogènes ou perturbateurs endocriniens œstrogéno-mimétiques).

## II - LA FENÊTRE D'EXPOSITION

La période fœtale semble particulièrement propice à l'induction d'anomalies induites par l'exposition au DES. Ceci peut-être dû à l'importance des stéroïdes sexuels dans le contrôle du développement et de la différenciation de l'appareil génital. Il est possible également, dans la mesure où le DES se lie très peu aux protéines porteuses (SHBG faiblement sécrétée par le fœtus ou alphafoetoprotéine), que la forme libre soit prépondérante. Il existe également une immaturité enzymatique chez le fœtus touchant les enzymes de détoxification, les mécanismes de défense encore partiellement développés comme la barrière hémato-

testiculaire et les mécanismes de réparation de l'ADN. L'importance de la fenêtre d'exposition est par ailleurs bien illustrée par la différence de phénotype obtenue selon que la souris est exposée à une période fœtale ou néonatale. Ainsi chez la souris, une exposition néonatale entraîne à l'âge adulte un cancer de l'utérus [13] alors que ces lésions ne sont pas retrouvées chez les animaux exposés en prénatal. De la même façon chez le mâle, une exposition fœtale à des faibles doses de DES entraîne chez les animaux adultes une augmentation de la prostate et une augmentation du nombre de récepteurs aux androgènes [18].

### III - LE DES COMME MODÈLE DE PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Les observations cliniques qui ont été faites chez des enfants de femmes traitées par DES pour prévenir le risque de fausses couches ont constitué, en fait, les premières observations d'anomalies liées à l'exposition *in utero* à un toxique environnemental œstrogéno-mimétique. Il a été ensuite démontré que le DES traversait bien le placenta et était capable d'induire directement des effets sur le développement fœtal.

Le fait de pouvoir reproduire ces anomalies chez le rongeur a permis de confirmer que ces effets impliquaient bien directement ou indirectement les récepteurs ER $\alpha$  car elles étaient diminuées chez les souris invalidées ou au contraire, augmentées chez les souris sur-exprimant ce récepteur. Les effets ont été également reproduits dans les mêmes conditions par d'autres œstrogéno-mimétiques, l'estradiol 17 $\beta$ , l'éthinyl estradiol, ou des produits chimiques industriels comme le bisphénol A ou le nonylphénol, des pesticides organochlorés dont le prototype a été le DTT [13].

Néanmoins, les mécanismes d'action du DES restent encore imparfaitement compris et pourraient passer par d'autres récepteurs aux estrogènes comme ER-R (Estrogen Related Receptor) [8] et/ou impliquer d'autres récepteurs nucléaires, comme démontré dans notre laboratoire par Volle *et al.* [16] avec le récepteur nucléaire orphelin NROb-2.

L'implication de plusieurs récepteurs avec une affinité différente pour le DES pourrait expliquer le fait qu'il a pu être rapporté des effets totalement opposés selon la dose et l'exposition à l'estradiol et/ou au DES, comme par exemple une augmentation de la prostate pour de faibles doses avec augmentation de l'expression des récepteurs aux androgènes, et un effet totalement inverse à doses plus élevées avec un profil dose/réponse sous forme de U renversée [17]. Nous avons retrouvé le même profil pour l'effet du Bisphénol A sur la prolifération des cellules séminomateuses humaines corrélée à deux effets différents et opposés via deux récepteurs différents **ERb** et GPR30 [3].

Il semble par conséquent que l'exposition foétale aux différents xéno-œstrogènes joue un rôle important dans l'induction de pathologies multiples se développant à l'âge adulte, mais il est important de prendre en compte à la fois :

- la nature chimique de la molécule,
- et d'autre part son affinité pour les différents récepteurs des œstrogènes dont on sait aujourd'hui qu'ils peuvent être nucléaires, avec des récepteurs nucléaires qui sont eux-mêmes de plusieurs types ou membranaires.

Le meilleur exemple est le Bisphénol A dont il faut se souvenir qu'il a été synthétisé en même temps que le DES en 1936 par Dodds et Lawson [5] afin d'obtenir de puissants composés œstrogéniques. Si le Distilbène® a eu l'histoire que l'on sait, le Bisphénol A a rapidement été utilisé comme plastifiant, permettant la polymérisation des chaînes carbonées et se retrouve aujourd'hui présent dans de nombreux produits d'utilisation courante avec un risque de relargage, et donc d'exposition. Le Bisphénol A, le DES et l'estradiol semblent avoir des affinités respectives différentes pour les récepteurs classiques ER et les récepteurs non classiques.

#### **IV - MÉCANISMES MOLÉCULAIRES : IMPLICATION DES MODIFICATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES DANS LA PROGRAMMATION FŒTALE DES PATHOLOGIES ADULTES**

C'est en reproduisant les effets délétères de l'exposition *in utero* au DES chez les rongeurs que les premiers arguments, en faveur de modifications épigénétiques à l'origine de la programmation foétale des

pathologies adultes, ont été mis en évidence. On ne peut exclure, bien sûr, l'effet mutagène des doses élevées de DES telles qu'elles ont été prescrites chez la femme enceinte, néanmoins de telles anomalies qui auraient pu être induites par les dérivés estrogéniques aux effets oxydants n'ont jamais été réellement mises en évidence. Des gènes régulant le développement et la différenciation structurale de l'appareil de reproduction comme les gènes HOX ont été par contre impliqués [11] sans que les mécanismes moléculaires à l'origine des différences de la modification d'expression de ces gènes soient élucidés.

C'est en 1997 que Li *et al.* [10] mettent en évidence pour la 1<sup>ère</sup> fois des modifications épigénétiques d'un gène œstrogéno-dépendant, la lactoferrine, exprimée au niveau de l'utérus, ceci dans le modèle de la souris exposée au DES dans la période néonatale. Ce gène est surexprimé par déméthylation de son promoteur. Cette surexpression est dose-dépendante et associée avec une susceptibilité à développer à l'âge adulte un cancer de l'utérus. Cette expérience apparemment anodine constitue une des premières illustrations d'une modification épigénétique induite par l'environnement foetal et qui s'exprimera longtemps après, à l'âge adulte, par l'induction d'une tumeur maligne. Il est vraisemblable, comme montré chez le hamster [18], que ces modifications épigénétiques touchent également l'expression de gènes estrogénorégulés impliqués dans la prolifération et l'apoptose au niveau de l'utérus comme C-Jun, C-fos, C-Myc, Bax, Bcl-2 et Bcl-X.

## V - EFFETS TRANSGÉNÉRATIONNELS

Ces modifications épigénétiques ont été également mises en évidence dans un modèle très intéressant développé par Anway *et al.* [1] chez le rat exposé *in utero* au méthoxychlore, un pesticide organochloré, estrogéno-mimétique ou à la vinclozoline, un fongicide antiandrogénique. Les descendants mâles développent une hypofertilité avec une diminution de production des spermatozoïdes et une augmentation de l'apoptose associée à une modification épigénétique de gènes exprimés par les cellules germinales. De façon étonnante, ces altérations sont retrouvées à la 3<sup>e</sup> et à la 4<sup>e</sup> génération, transmises par le mâle et non par la femelle par les cellules germinales, et sont associées à la transmission

et au maintien des modifications épigénétiques induites lors de l'exposition initiale.

Cette transmission transgénérationnelle a été également retrouvée avec le Distilbène® chez la souris après exposition néonatale dans le modèle du cancer de l'utérus [13] lors de la 3<sup>e</sup> génération (petite-fille de la souris traitée par DES) ou pour des lésions malignes du rete testis chez le mâle [14]. L'illustration dans l'espèce humaine de ce phénomène a été récemment apportée, à savoir l'augmentation du risque pour les petits-fils des grands-mères traitées au DES de présenter à la naissance un hypospadias [4].

## CONCLUSION

Si l'exposition au DES constitue un épisode douloureux et peu glorieux de l'histoire de la médecine par les conséquences qu'elle a entraînées sur une ou plusieurs générations, elle a aussi constitué de façon involontaire un modèle expérimental humain exceptionnel qui a contribué à l'émergence de nouveaux concepts essentiels dans la compréhension des causes environnementales des maladies, et plus précisément dans le rôle exercé par les perturbateurs endocriniens environnementaux dans la programmation à distance des pathologies adultes, comme par exemple le Bisphénol A, synthétisé en même temps que le DES et proche d'un point de vue chimique de cet estrogène de synthèse [3, 6, 7, 16].

Il est par conséquent souhaitable de continuer à poursuivre l'observation des cohortes des sujets dont l'un des parents a été exposé au DES, et de préciser pour les modèles animaux les mécanismes moléculaires d'action du DES.

## Bibliographie

- [1] Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 2005;308:1466-9.
- [2] Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *Eur J Epidemiol* 2003;18(8):733-6.
- [3] Bouskine A, Nebout M, Brücker-Davis F, Benahmed M, Fenichel P. Low doses of bisphenol A promote human seminoma cell proliferation by activating PKA and PKG via a membrane G-protein-coupled estrogen receptor. *Environ Health Perspect* 2009;117:1053-8.
- [4] Brouwers MM, Feitz WF, Roelofs LA, Kiemeny LA, de Gier RP, Roeleveld N. Hypospadias: a transgenerational effect of diethylstilbestrol? *Hum Reprod* 2006; 21:666-9.
- [5] Dodds EC, Lawson W. Synthetic estrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature* 1936;137:996.
- [6] Fenichel P. Perturbateurs endocriniens environnementaux et cancer du sein. Faut-il bannir le bisphénol A ? *Ref Gyn Obs* 2010:13.
- [7] Fenichel P. Cancer du sein et perturbateurs endocriniens. *Gyn Obst* 2009.
- [8] Greschik H, Flaig R, Renaud JP, Moras D. Structural basis for the deactivation of the estrogen-related receptor gamma by diethylstilbestrol or 4-hydroxytamoxifen and determinants of selectivity. *J Biol Chem* 2004; 279:33639-46.
- [9] Herbst AL. Clear cell adenocarcinoma and the current status of DES-exposed females. *Cancer* 1981;48:484-8.
- [10] Li S, Washburn KA, Moore R, Uno T, Teng C, Newbold RR, McLachlan JA, Negishi M. Developmental exposure to diethylstilbestrol elicits demethylation of estrogen-responsive lactoferrin gene in mouse uterus. *Cancer Res* 1997;57:4356-9.
- [11] Ma L, Benson GV, Lim H, Dey SK, Maas RL. Abdominal B (AbdB) Hoxa genes: regulation in adult uterus by estrogen and progesterone and repression in müllerian duct by the synthetic estrogen diethylstilbestrol (DES). *Dev Biol* 1998;197:141-54.
- [12] Nagel SC, vom Saal FS, Welshons WV. The effective free fraction of estradiol and xenoestrogens in human serum measured by whole cell uptake assays: physiology of delivery modifies estrogenic activity. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;217:300-9.
- [13] Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN. Adverse effects of the model environmental estrogen diethylstilbestrol are transmitted to subsequent generations. *Endocrinology* 2006; 147:S11-7.
- [14] Newbold RR, Hanson RB, Jefferson WN, Bullock BC, Haseman J, McLachlan JA. Proliferative lesions and reproductive tract tumors in male descendants of mice exposed developmentally to diethylstilbestrol. *Carcinogenesis* 2000;21:1355-63.
- [15] 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.
- [16] Volle DH, Decourteix M, Garo E, McNeilly J, Fenichel P, Auwerx J, McNeilly AS, Schoonjans K, Benahmed M. The orphan nuclear receptor small heterodimer partner mediates male infertility induced by diethylstilbestrol in mice. *J Clin Invest* 2009;119: 3752-64.
- [17] vom Saal FS, Timms BG, Montano MM, Palanza P, Thayer KA, Nagel SC, Dhar MD, Ganjam VK, Parmigiani S, Welshons WV. Prostate enlargement in mice due to fetal exposure to low doses of estradiol or diethylstilbestrol and opposite effects at high doses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 4;94:2056-61.
- [18] Zheng X, Hendry WJ 3rd. Neonatal diethylstilbestrol treatment alters the estrogen-regulated expression of both cell proliferation and apoptosis-related proto-oncogenes (c-jun, c-fos, c-myc, bax, bcl-2, and bcl-x) in the hamster uterus. *Cell Growth Differ* 1997;8:425-34.

# 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