

# Histoire d'un précédent manqué : Comment le Distilbène a échappé à la vigilance sanitaire



SFSP - Tours - 5 novembre 2015

Emmanuelle Fillion (MSSH) - Didier Torony (INRA)

# Le D.E.S comme médicament miracle

**"Really?"**

Yes...  
**desPLEX**<sup>®</sup>  
to prevent ABORTION, MISCARRIAGE and  
PREMATURE LABOR

*recommended for routine prophylaxis  
in ALL pregnancies . . .*

96 per cent live delivery with **desPLEX**  
in one series of 1200 patients\*—  
— bigger and stronger babies, too.<sup>1</sup>

No gastric or other side effects with **desPLEX**  
— in either high or low dosage<sup>2,4,3</sup>

(Each **desPLEX** tablet starts with 25 mg. of diethylstilbestrol, U.S.P., which is then ultramicronized to smooth and accelerate absorption and activity. A portion of this ultramicronized diethylstilbestrol is even included in the tablet coating to assure prompt help in emergencies. **desPLEX** tablets also contain vitamin C and certain members of the vitamin B complex to aid detoxification in pregnancy and the effectuation of estrogen.)

For further data and a generous trial supply of **desPLEX**, write to:  
Medical Director

REFERENCES 1. Canalis, E. M., et al.: *Am. J. Obst. & Gynec.* 85:1298, 1953.  
2. Gilman, L., and Rappaport, A.: *N. Y. St. J. Med.* 56:2833, 1956.  
3. Kamath, K. J.: *South. M. J.* 45:1166, 1952.  
4. Fells, E. J.: *Med. Times* 82:921, 1954; *Am. J. Surg.* 87:45, 1954.  
5. Ross, J. W.: *J. Nat. M. A.* 43:76, 1951; 43:223, 1952.

**GRANT CHEMICAL COMPANY, INC.**, Brooklyn 26, N.Y.

Figure 2

Medical journal advertisement for prenatal tablets with vitamins and diethylstilbestrol

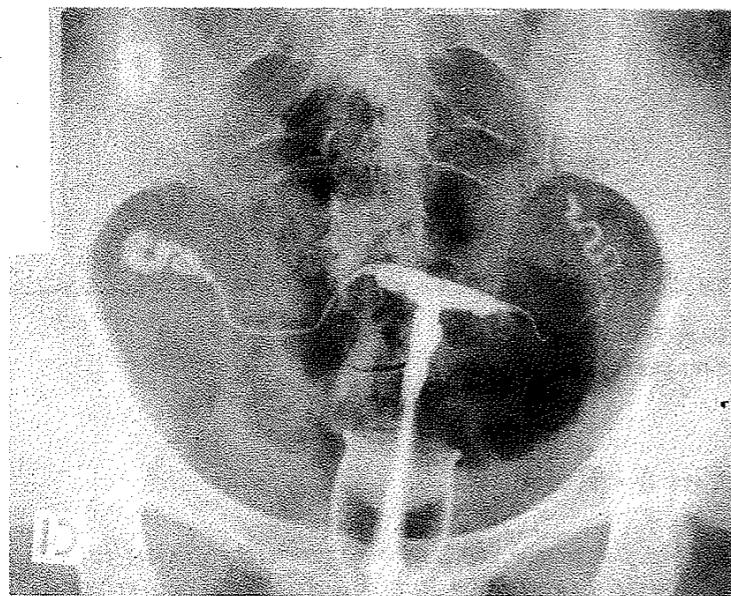
---

**Herbst A L, Ulfelder H & Poskanzer D C. Adenocarcinoma of the vagina:  
association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young  
women. *N. Engl. J. Med.* 284:878-81, 1971.**

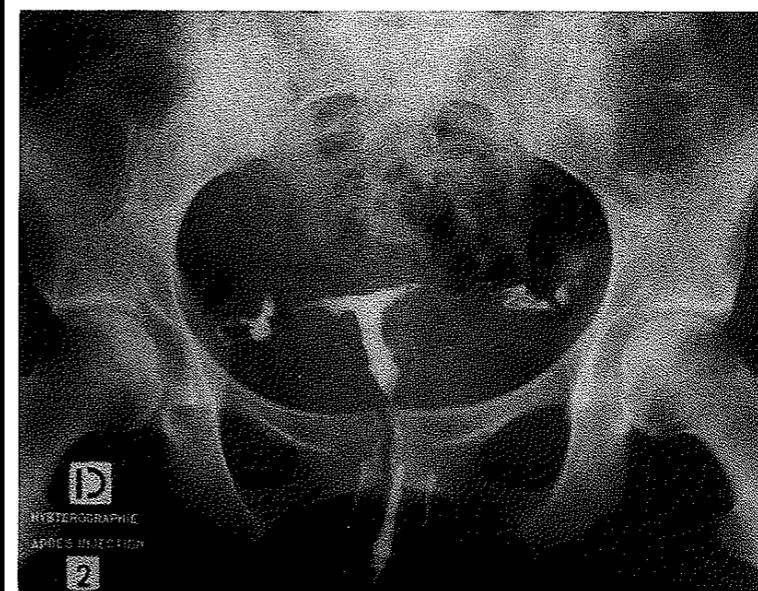
**[Vincent Memorial Hosp. (Gynecological Serv., Massachusetts Gen. Hosp.), Boston, MA]**

---

**Herbst A L, Ulfelder H & Poskanzer D C. Adenocarcinoma of the vagina:  
association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young  
women. *N. Engl. J. Med.* 284:878-81, 1971.  
[Vincent Memorial Hosp. (Gynecological Serv., Massachusetts Gen. Hosp.), Boston, MA]**



**Fig. 1:**  
Ida: cavité utérine en forme de T à bords irréguliers.



**Fig. 2:**  
Ort: cavité utérine en forme de T rétrécie verticalement  
avec un aspect tubuliforme.



# “Fille DES” - 2<sup>e</sup> génération

(femmes exposées au DES in utero)

Lésions	Explication	Commentaires
<b>Anomalies structurales, morphologiques et fonctionnelles au niveau du vagin, du col et du corps de l'utérus, des trompes</b>		
Adénose	Présence de muqueuse cylindrique du col utérin en dehors de sa localisation normale	Fréquente, bénigne, asymptomatique
Anomalies structurales du col et du vagin	Hypoplasie du col utérin	Absence ou diminution du relief du col, aspect en “cimier de casque”
Anomalies utérines	Utérus en forme de T Cavité de petite taille Utérus globalement petit Rétrécissement de la cavité Diverticule de l'utérus	Visibles à l'hystérosalpingographie ou par une échographie très spécialisée
Anomalies des trompes	Trompes plus minces et plus courtes	Visibles à la coelioscopie
<b>Problèmes de fertilité : chez environ 1/3 des « filles DES »</b>		
Troubles de l'ovulation Atteintes du col et du corps de l'utérus Anomalies de trompes	+ Anomalies de la glaire cervicale	Pénétration des spermatozoïdes, migration et implantation de la grossesse difficiles
<b>Accidents de Grossesse</b>		
Grossesses extra-utérines Fausses-couches précoces		Risque multiplié par 6 Plus fréquentes
Fausses-couches tardives Prématurité Hémorragies maternelles lors de l'accouchement	à 15-24 semaines d'aménorrhée	Risque multiplié par 10 Risque de grande prématurité
<b>Cancers</b>		
Adénocarcinome à Cellules Claires	Vagin ou col de l'utérus	Environ 1 « fille DES » sur 1000 Age moyen de survenue : 17-25 ans Examen gynécologique une fois par an
Dysplasie du col de l'utérus	Etat précancéreux (risque multiplié par 2)	Frottis annuel; colposcopie si anomalies du frottis
Cancer du sein	Possible augmentation du risque après 40 ans	Examen annuel et mammographies à partir de 40 ans

# “Fils DES” - 2<sup>e</sup> génération

(hommes exposés au DES in utero)

---

Lésions	Explication	Commentaires
Kystes de l'épididyme	Sur le testicule	Bénins
Hypotrophie des testicules	De dimensions inférieures à la norme	
Cryptorchidie	Absence de descente d'un testicule à la naissance	Nécessite un traitement
Hypospadias	Orifice urinaire sous le pénis	Traitement : chirurgie
Légère diminution de fertilité		Peut retarder mais n'empêche pas la paternité

# “3<sup>e</sup> génération”

(petites-filles et petits-fils de femme ayant pris du DES pendant la grossesse )

---

Les anomalies observées ne concernent actuellement que les enfants des « filles DES ».

---

## filles

Lésions	Explication	Commentaires
Retard de la régularité des règles de quelques mois		Résultats peu significatifs et sans conséquences pratiques

## garçons

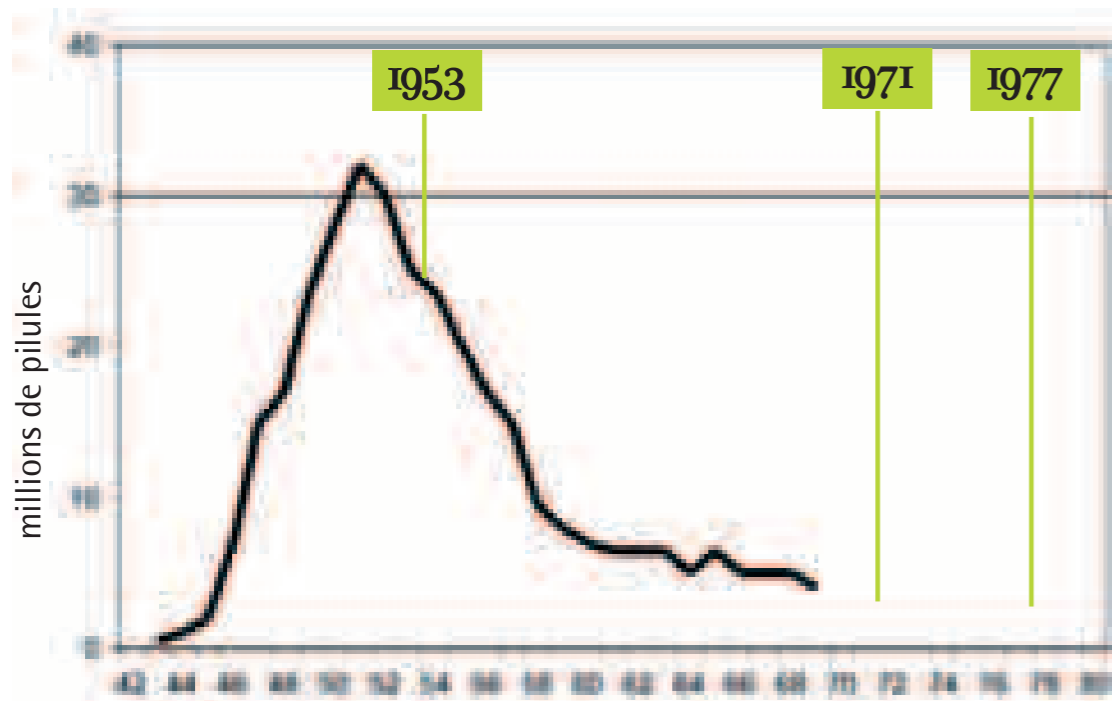
Lésions	Explication	Commentaires
Hypospadias	Anomalie génitale masculine : position anormale de l'orifice urinaire sous le pénis	Fréquence accrue Traitement : intervention chirurgicale

## filles et garçons

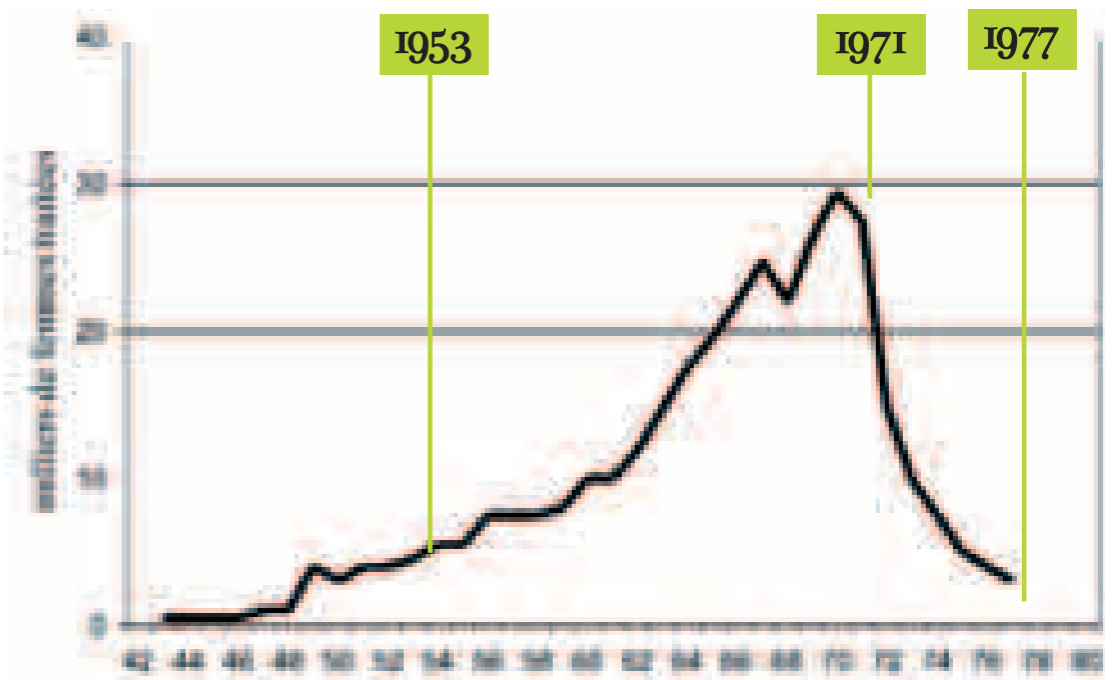
Lésions	Explication	Commentaires
Atrésie de l'œsophage : recherche en cours	Rétrécissement de l'œsophage (se découvre à la naissance)	Malformation rare En cours d'évaluation

# Le retard français

> > USA



> > France



# Trois modalités d'ignorance

- Une absence d'identification du problème de santé publique et des populations exposées
- Des limites imposées à la production et à la diffusions des savoirs
- Un isolement prolongé du dossier : le Distilbène comme singularité marginale

# Une absence d'identification du problème de santé publique et des populations exposées

- La question des prescriptions des années 1950 et 1960



# Une absence d'identification du problème de santé publique et des populations exposées

- La question des prescriptions des années 1950 et 1960
- Les découvertes de Herbst et leur faible impact en France

# Une absence d'identification du problème de santé publique et des populations exposées

- La question des prescriptions des années 1950 et 1960
- Les découvertes de Herbst et leur faible impact en France
- Le «scandale du Distilbène» ou l'affaire Cabau de 1983



# HORMONES ET GROSSESSES

**CENTRE DE PLANIFICATION ET D'EDUCATION FAMILIALE**

## **QUESTIONNAIRE**

### **Risques encourus par les enfants exposés au D.E.S. pendant leur vie intra-utérine**

- Si vous avez été traitée au cours de la grossesse par le D.E.S., seule hormone mise en cause, quelles que soient la date du traitement, son intensité et sa durée, vous pouvez nous contacter en précisant si cela vous est possible la période, la quantité, la durée et les produits utilisés pendant votre grossesse, l'âge des enfants nés après ce traitement et les problèmes de fécondité qu'ils ont éventuellement rencontrés.
- Si vous ne vous souvenez plus du traitement hormonal prescrit, vous pouvez vous renseigner auprès de votre médecin prescripteur ou du pharmacien qui vous avait délivré le médicament.
- Si votre mère a été traitée et que vous envisagez d'avoir un enfant dans de brefs délais, vous pouvez également prendre contact avec nous en précisant votre âge. Nous vous proposerons de pratiquer un certain nombre d'examen pour vous aider à savoir si vous présentez ou non des séquelles de ce traitement (hystérographie, spermogramme).



Nous, président et ancien président de la section Nord-Picardie-Champagne de la Société Nationale Française de Gynécologie et d'Obstétrique, déposons plainte devant votre Autorité au sujet de l'attitude des Docteurs Anne CABAU, gynécologue à COCHIN et Maurice ADJIMAN, urologue à NECKER, qui ont avec beaucoup de légèreté confié à la presse, qui en a fait un usage "sensationnel", le problème des complications tardives éventuelles du traitement par le DES de certaines grossesses menacées, entre 1950 et 1971.

On peut s'interroger sur les motivations d'une telle révélation alors que ce problème était connu des spécialistes depuis 1971.

Il nous semble s'agir de l'utilisation malheureusement trop fréquente des médias dans un but que l'on ne peut s'empêcher de considérer que comme une publicité déguisée.

Nous souhaitons connaître la suite que vous pensez donner à cette affaire et vous prions d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de notre confraternelle considération.

*M*

*O*



Monsieur lePrésident .

Je me permets d'attirer l'attention de votre haute Autorité sur l'attitude imprudente pour ne pas dire coupable de deux gynécologues parisiens dans l'affaire des séquelles lointaines des traitements par le di-éthyl stilboestrol ; des renseignements ,qui eussent dû rester dans le domaine strictement médical et scientifique, ont été livrés à la Presse écrite , toujours à l'affût du "sensationnel" et repris par les médias .

L'effet premier de cette affaire a été d'"affoler" les populations ,si j'en juge d'après le nombre de lettres et de coups de téléphone que j'ai reçus ; cela ne correspond pas du tout au rôle que nous avons à jouer .

Il conviendrait donc de rappeler à l'ordre les deux responsables en les invitant à respecter les règles du Code de Déontologie.

Je souhaite connaître la suite que vous comptez donner à ce problème et vous prie de croire , Monsieur le Président ,l'expression de ma considération distinguée.



retour Hélène

## Diéthylstilbestrol

### Les conclusions de la Commission de Pharmacovigilance

Le 8 mars, à l'issue de la réunion de la Commission de Pharmacovigilance consacrée aux problèmes du diéthylstilbestrol, le Pr Royer a fait le point sur ce sujet afin « d'informer complètement et objectivement, et d'éviter ainsi tout risque d'affolement qui n'apporterait rien à la Santé publique ».

#### Les études menées aux Etats-Unis

Comme l'a tout d'abord rappelé le Pr Royer, le diéthylstilbestrol (DES), hormone synthétique œstrogène, a été découvert aux Etats-Unis vers 1938, et fut initialement prescrit dans les années 40-44 chez les femmes enceintes présentant des menaces d'avortement.

Dès 1953, une étude américaine pratiquement passée inaperçue émettait des doutes sur cette indication, mais par contre, notait l'efficacité du DES dans les cancers du sein et de la prostate. Ce n'est qu'en 1971 qu'Herbst a montré le lien entre le DES et le cancer des organes génitaux d'enfant dont la mère, au cours de la grossesse, avait été traitée par ce produit.

On aurait relevé ainsi 0,4 à 1,4 cas de cancer ou d'adénocarcinome du vagin pour 1 000 enfants, décelés dès l'âge de 10 ans avec cependant un pic entre 17 et 21 ans.

L'adénose vaginale serait aussi très fréquente (25 % des cas), mais elle n'a pas de lien direct avec le développement ultérieur d'un cancer et elle disparaît spontanément avec le temps.

En 1977, des travaux sur la relation entre le DES et la fertilité ont également été entrepris. Il en ressort qu'il n'y a pas de diminution de la fertilité aussi bien féminine que masculine. Par contre, il semblerait que les femmes aient un peu plus de difficultés à mener

de 19 %, au lieu de 5 % normalement.

Il y aurait par ailleurs, chez les garçons, 10,41 % de cas de cryptorchidie (au lieu de 2,5 %).

Enfin depuis 1977, il a été impossible de démontrer le lien entre la prise de DES et l'évolution cancéreuse chez la mère.

#### Les observations françaises

En France, il y a eu 5 ans de décalage par rapport aux Etats-Unis dans l'emploi de ce produit, et ce n'est qu'en 1975 que fut notifié le premier cas français. Dans le Vidal 1977, le DES a d'ailleurs pour contre-indication, la grossesse.

Le Pr Royer a ensuite insisté sur le fait que les résultats de l'enquête récente réalisée par le centre de Planification et d'Education familiale de la MGEN, et qui ont relancé le débat, n'étaient en réalité que des travaux préliminaires portant sur 33 enfants et 8 cas de grossesse ! Il faut donc attendre un peu avant d'en tirer des conclusions hâtives.

Mais il ne nie pas que le problème soit réel en France.

Une enquête a été menée au niveau des centres de Pharmacovigilance. Il y aurait quelques dizaines de cas d'adénocarcinome du vagin, et il faut s'attendre à en voir encore apparaître, au maximum une trentaine, dans les 20 à 30 ans à venir sur les 130 000 filles concernées. Cette évaluation a été faite en tenant compte des

#### Les propositions de la Commission

Etant donnée cette situation l'incidence finalement faible DES dans ces accidents, la Commission de Pharmacovigilance a pris une position pondérée (beaucoup moins maximaliste que celle prise aux Etats-Unis). Elle a décidé qu'il était tout d'abord nécessaire « d'informer les médecins, les pharmaciens et toutes les personnes concernées par les problèmes de santé » et une fiche de transparence sur le DES sera émise prochainement.

Elle conseille, en cas d'anxiété d'une jeune femme dont la mère aurait pu être traitée par le DES, d'effectuer un frottis vaginal tous les ans.

En cas de saignement ou de modification des sécrétions vaginales, la visite médicale s'impose.

La Commission recommande aussi d'éviter la pose d'un stérilet chez ces femmes.

Enfin en cas de grossesse, une surveillance régulière, sans toutefois multiplier les investigations, est conseillée.

En conclusion, et sans oublier de rappeler l'importance de la notification au Centre de pharmacovigilance, des problèmes survenant sous DES, le Pr Royer estime qu'il faut rester raisonnable, « les « gros » problèmes sont essentiellement une augmentation des risques d'avortement au cours de la grossesse et quelques rares cas de cancer du vagin ».

Par ailleurs, il n'est nullement question d'interdire le Distilbène en France, car c'est un produit très actif et indispensable dans le traitement de la pro-



celle prise aux Etats-Unis). Elle a décidé qu'il était tout d'abord nécessaire « d'informer les médecins, les pharmaciens et toutes les personnes concernées par les problèmes de santé » et une fiche de transparence sur le DES sera émise prochainement.

Elle conseille, en cas d'anxiété d'une jeune femme dont la mère aurait pu être traitée par le DES, d'effectuer un frottis vaginal tous les ans.

En cas de saignement ou de modification des sécrétions vaginales, la visite médicale s'impose.

Enfin en cas de grossesse, une surveillance régulière, sans toutefois multiplier les investigations, est conseillée.

En conclusion, et sans oublier de rappeler l'importance de la notification au Centre de pharmacovigilance, des problèmes survenant sous DES, le Pr Royer estime qu'il faut rester raisonnable, « les « gros » problèmes sont essentiellement une augmentation des risques d'avortement au cours de la grossesse et quelques rares cas de cancer du vagin ».



- sur le fait que les services de gynécologie des établissements d'hospitalisation et les médecins, bien informés et attentifs au problème, sont en mesure de soigner les pathologies liées au distilbène et qu'il n'est pas utile de créer des centres de référence spécialisés. En effet, ces pathologies ne sont pas spécifiques du DES. Seule leur fréquence diffère.

- Sur la nécessité de réaliser une brochure à l'intention du corps médical (gynécologues-pédiatres omnipraticiens) avec une iconographie pertinente (docteur PONS - docteur LEVARDON).

- Par contre, une brochure pour le public n'est pas souhaitée par les participants (à l'exception de 2 personnes qui l'estiment absolument nécessaire). En tout cas, il n'est pas question de partager avec DES France la réalisation de cette brochure.

DES France écrira et diffusera ses documents propres.

- La brochure médecins comportera une liste des services les plus aptes et disposés à prendre en charge correctement ce type de pathologie (la DGS peut procéder à un recensement par le biais des DDASS).

*Le Directeur général*

Saint-Denis, le 30 novembre 2002

Objet : Exposition in utero au diéthylstilboestrol (Distilbène®, Stilboestrol-Borne®) et risque de complications génitales et obstétricales

Madame, Monsieur,

Je souhaite aujourd'hui vous informer sur les complications génitales et obstétricales qui peuvent être observées chez les personnes qui ont été exposées au diéthylstilboestrol (D.E.S.) in utero en France entre 1948 et 1977. En effet, à ce jour il apparaît que seule une partie du corps médical connaît les risques d'une telle exposition.

Depuis 1970, date de la publication des premiers cas de cancer du vagin, d'autres atteintes ont été décrites, en particulier des anomalies du col utérin pouvant provoquer des problèmes de fertilité et des complications obstétricales. Ce problème reste d'actualité dans la mesure où les patientes exposées, âgées aujourd'hui de 25 à 52 ans, pourront pour les plus jeunes, être confrontées à ces complications, et ce potentiellement jusque dans les années 2015.

# Des limites imposées à la production et à la diffusion des savoirs

- Des savoirs cliniques nouveaux mais peu partagés



# La controverse de l'HPA

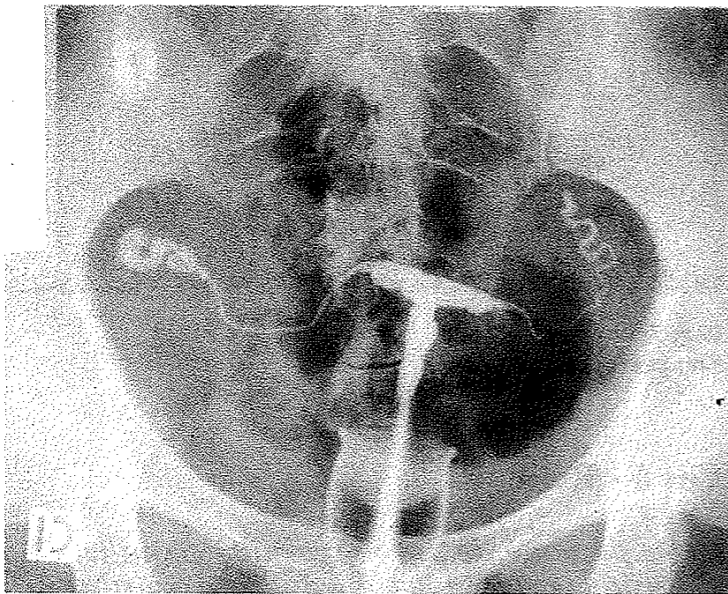


Fig. 1:  
Ida: cavité utérine en forme de T à bords irréguliers.

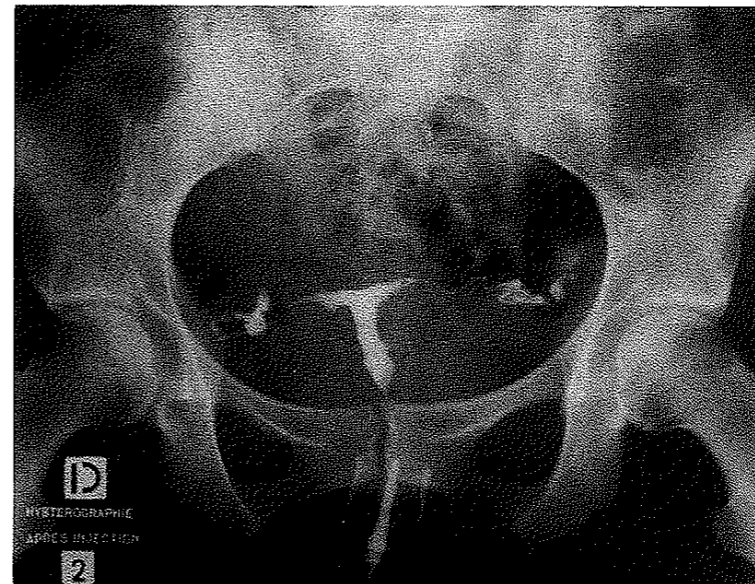
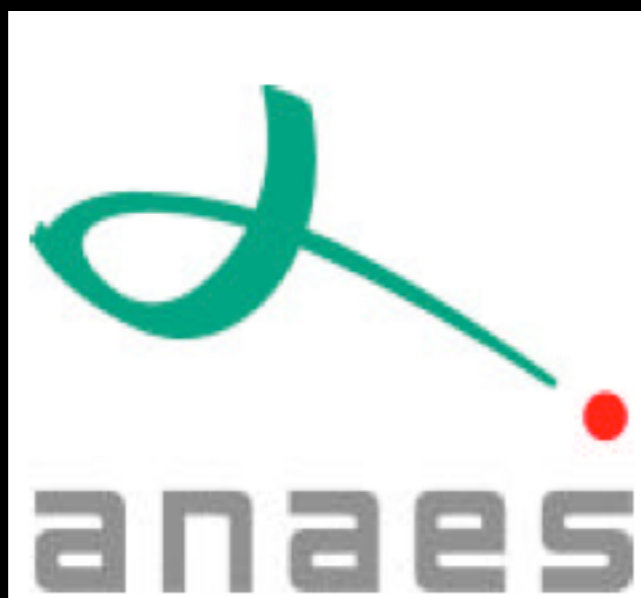


Fig. 2:  
Ort: cavité utérine en forme de T rétrécie verticalement avec un aspect tubuliforme.



**ÉVALUATION DE L'HYSTÉROPLASTIE  
D'AGRANDISSEMENT DANS LE  
TRAITEMENT DES ANOMALIES  
UTÉRINES SECONDAIRES À  
L'EXPOSITION AU  
DIÉTHYLSTILBESTROL**

**Mai 2003**

# Des limites imposées à la production et à la diffusion des savoirs

- Des savoirs cliniques nouveaux mais peu partagés
- De l'épidémiologie américaine et néerlandaise mais pas française

Obstetrics & Gynecology:

April 1978

Design and Preliminary Observations of National Cooperative Diethylstilbestrol Adenosis (DESAD)  
Project: PDF Only

## Design and Preliminary Observations of National Cooperative Diethylstilbestrol Adenosis (DESAD) Project.

LABARTHE, DARWIN MD, PhD; ADAM, ERVIN MD, CSc; NOLLER, KENNETH L. MD; O'BRIEN, PETER C. PhD; ROBBY, STANLEY J. MD; TILLEY, BARBARA C. MS; TOWNSEND, DUANE MD, FACOG; BARNES, ANN B. MD, FACOG; KAUFMAN, RAYMOND H. MD, FACOG; DECKER, DAVID G. MD, FACOG; FISH, CHARLES R. MD, FACOG; HERBST, ARTHUR L. MD, FACOG; GUNDERSEN, JEROME MD, FACOG; KURLAND, LEONARD T. MD

### Abstract

: The National Cooperative Diethylstilbestrol Adenosis (DESAD) Project has completed the major portion of its enrollment phase with the examination of more than 3000 daughters of women taking synthetic nonsteroidal estrogens (denoted DES) during pregnancies occurring from the early 1940s to the mid1960s. The aims of the Project are to fill urgent needs for information on the prevalence and incidence of structural and epithelial abnormalities or neoplastic changes and their complications in these young women. Participants are grouped by mode of entry as identified by prenatal record review (40.1%), documented as DES-exposed but walking in (25.1%), or referred (22.8%) to the DESAD Project for examination, and not documented as exposed but having gynecologic abnormalities typical of those associated with DES exposure (12.0%). This study cohort, in part having paired controls, will be examined annually for at least 5 years. Details of the design and selected preliminary findings are reported.

(C) 1978 The American College of Obstetricians and Gynecologists



**Serious psychiatric outcome of subjects prenatally exposed to diethylstilboestrol in the E3N cohort study**

**HELENE VERDOUX<sup>a1</sup>, JACQUES ROPERS<sup>a2</sup>, DOMINIQUE COSTAGLIOLA<sup>a3</sup>, FRANÇOISE CLAVEL-CHAPELON<sup>a4</sup> and XAVIER PAOLETTI<sup>a5</sup> <sup>c1</sup>**

<sup>a1</sup> INSERM U657; Université Segalen-Bordeaux 2, Bordeaux, France

<sup>a2</sup> Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, St Denis, France

<sup>a3</sup> INSERM U720, Paris, France

<sup>a4</sup> INSERM, Equipe E3N, Villejuif, France

<sup>a5</sup> INSERM U738, Paris, France

**Results** A total of 1352 mothers with DES treatment for at least one pregnancy provided information on 1680 exposed children and 1447 unexposed siblings. After adjustment for duration of follow-up, educational level, history of obstetric complication, prenatal exposure to progestagen drugs or other hormones and parental history of psychiatric hospitalization, no association was found between prenatal exposure to DES and occurrence of strictly defined serious psychiatric outcome (suicide or psychiatric hospitalization) [adjusted odds ratio (OR) 0·8, 95% confidence interval (CI) 0·5–1·2], or of broadly defined serious psychiatric outcome (same events plus psychiatric or psychological consultation) (adjusted OR 1·0, 95% CI 0·8–1·2).

**Conclusions** These findings suggest that the impact of prenatal DES exposure on foetal brain development, if any, is unlikely to increase the risk of serious psychiatric disorders.



Résultats de la première étude française  
épidémiologique évaluant les conséquences  
du **Distilbène** pour les trois générations  
concernées : les mères, les filles et les fils  
(exposés in utero) ainsi que les petits-enfants





**Résultats de la première étude française épidémiologique évaluant les conséquences du Distilbène** pour les trois générations concernées : les mères, les filles et les fils (exposés in utero) ainsi que les petits-enfants



### **Informations primordiales**

- Le risque de cancer du sein apparaît multiplié par deux pour les 80 000 « filles D.E.S. » françaises (exposées in utero).
- Il existe pour la 3<sup>ème</sup> génération (issue des « filles D.E.S. »), une augmentation d' enfants Infirmes Moteurs Cérébraux (IMC) qui peut être liée à un taux plus élevé de naissances prématurées.

### **Confirmation de risques déjà décrits dans la littérature**

- 1<sup>ère</sup> génération, « mères D.E.S. » : légère augmentation de fréquence du cancer du sein.
- 3<sup>ème</sup> génération, enfants des « filles D.E.S. » :
  - augmentation des atrésies de l'œsophage (obstruction) chez les filles et les garçons,
  - augmentation des hypospadias (orifice de l'urètre sous la verge) et des cryptorchidies (à la naissance, testicule non descendu).

# Le Distilbène comme dossier marginalisé

- La division d'Henry-Suchet de 1973

# Le Distilbène comme dossier marginalisé

- La division d'Henry-Suchet de 1973
- Des associations d'auto-support: Info-DES, Réseau-DES, Filles DES

# Le Distilbène comme dossier marginalisé

- La division d'Henry-Suchet de 1973
- Des associations d'auto-support: Info-DES, Réseau-DES, Filles DES
- Un croisement tardif avec les perturbateurs endocriniens



# Le D.E.S comme précédent pour les perturbateurs endocriniens

## *Extrait de la déclaration de Wingspread (1991)*

*“ We are certain of the following: [...] Humans have been affected by compounds of this nature, too. The effects of DES (diethylstilbestrol), a synthetic therapeutic agent, like many of the compounds mentioned above, are estrogenic. Daughters born to mothers who took DES now suffer increased rates of vaginal clear cell adenocarcinoma, various genital tract abnormalities, abnormal pregnancies, and some changes in immune responses. Both sons and daughters exposed in utero experience congenital anomalies of their reproductive system and reduced fertility.*

*The effects seen in in utero DES-exposed humans parallel those found in contaminated wildlife and laboratory animals, suggesting that humans may be at risk to the same environmental hazards as wildlife.”*

**Conclusion**

**Une constante  
production  
d'ignorance**

**Conclusion**

**Une constante  
production  
d'ignorance**

## **Conclusion**

**Les angles  
morts de l'EBM**

**Une constante  
production  
d'ignorance**

## **Conclusion**

**Les angles  
morts de l'EBM**

**La question  
transnationale**

**Une constante  
production  
d'ignorance**

**La « panique »  
des populations  
comme frein**

## **Conclusion**

**Les angles  
morts de l'EBM**

**La question  
transnationale**