



Pilule d'Or Prescrire 2010

Conférence - débat

« Effets indésirables des médicaments : connaissance ou ignorance ? L'Europe à l'heure des choix »

Interventions d'Anne Levadou et Constance de Champris,
Présidente et Vice-Présidente, Réseau D.E.S. France

Effets indésirables des médicaments : pour la connaissance et l'information !

Le cas du DES

Résumé

- Le *DES* est un médicament découvert dans les années 1940 qu'il a semblé "séduisant" de prescrire aux femmes enceintes... mais qui a des conséquences sur plusieurs générations.
- Ce n'est qu'après plusieurs décennies de commercialisation que les effets indésirables du *DES* ont été mis en évidence. Puis il a fallu encore des années avant qu'il cesse d'être prescrit.
- La connaissance des effets indésirables des médicaments, sous condition que l'information soit partagée, permet la prévention de leurs conséquences.
- C'est la mobilisation des personnes concernées, regroupées au sein d'associations, qui a permis de faire progresser la recherche concernant les effets indésirables du *DES* et leur connaissance.
- Le *DES* a été reconnu comme étant un problème de santé publique.

DES est la dénomination commune internationale (DCI) du *diéthylstilbestrol*, oestrogène de synthèse découvert en 1938 par le médecin et chimiste anglais Charles Dodds. Le *DES* est alors considéré comme une "pilule miracle" permettant, grâce à un apport d'oestrogènes, d'éviter les fausses couches, mais cette hypothèse n'était basée sur aucune preuve d'efficacité.

À l'époque, avant de commercialiser un nouveau médicament, les fabricants n'avaient pas à obtenir une autorisation de mise sur le marché

(AMM). Il n'y avait donc pas nécessité d'effectuer des essais cliniques pour démontrer l'efficacité d'un nouveau médicament pour une indication thérapeutique donnée, ni sa qualité pharmaceutique, ni sa sécurité.

La tragique histoire du *DES* est celle d'un médicament qu'il a semblé "séduisant" de prescrire aux femmes enceintes... et qui a des conséquences sur plusieurs générations. C'est une histoire dont il faut tirer les leçons.

Une histoire qui a trop duré : quelques dates clés

Charles Dodds, qui a découvert le *DES* en 1938, ne dépose pas de brevet. À partir de 1947, dans le monde entier, des centaines de firmes pharmaceutiques se mettent à commercialiser le *DES*.

En France, le *DES* a été prescrit essentiellement sous deux noms de marques : Distilbène^o (laboratoire UCEPHA racheté par UCB Pharma) et jusqu'en 1974, Stilboestrol-Borne^o (laboratoire Borne, racheté par Novartis).

Aux États-Unis, les prescriptions de *DES* commencent à chuter dès 1953. D'une part, en 1953, les résultats d'une étude clinique évaluant l'efficacité du *DES* montrent que le *DES* ne diminue pas l'incidence des accidents de grossesse et même qu'il semble favoriser les accouchements prématurés (1). D'autre part, au cours des années suivantes, d'autres oestrogènes commencent à apparaître sur le marché américain et, peu à peu, supplantent le *DES*.

De 1964 à 1971, en France, les prescriptions continuent de progresser... pour atteindre un pic en 1971.

En 1971, aux États-Unis, le *DES* est interdit. En 1971, la survenue alarmante de cas de cancers du vagin ou du col utérin (adénocarcinome à cel-

lules claires, ou ACC) chez de jeunes femmes, âgées de 14 ans à 22 ans, met la communauté médicale en alerte. Ce cancer, très rare, n'était répertorié que chez des femmes âgées. Un médecin interroge les mères de ces jeunes femmes qui témoignent avoir pris le *DES* durant leur grossesse, ce qui lui permet de faire le lien entre ces expositions *in utero* au *DES* et la survenue de ce cancer ACC (2). Il établit également un registre international de ces ACC (3). La Food and Drug Administration (FDA) recommande aux médecins de cesser de prescrire du *DES* aux femmes enceintes. Le Canada fait de même peu après.

Entre les années 1973 et le début des années 1980, le *DES* est contre-indiqué en Europe chez les femmes enceintes : Angleterre dès 1973, Belgique et Pays-Bas en 1975, Irlande en 1976. En France, il a fallu attendre 1977 pour que, dans le dictionnaire Vidal^o, le *DES* devienne contre-indiqué chez la femme enceinte.

Malgré ces "contre-indications", qui ne sont pas des retraits du marché, le *DES* a continué à être prescrit dans certains pays jusqu'au milieu des années 1980.

En France, une enquête rétrospective sur les prescriptions médicamenteuses pendant la grossesse a permis d'estimer que le *DES* a été utilisé dans 200 000 grossesses, avec naissance d'environ 80 000 filles et 80 000 garçons (4).

Si en France, on avait arrêté la prescription dès la découverte de ces effets indésirables, en 1971, comme aux États-Unis, le nombre de personnes concernées serait aujourd'hui bien moindre.

À partir de 1971, les chercheurs aux États-Unis ont publié sur les cancers ACC. Dès 1975, les chercheurs ont réalisé des études de cohortes (suivi d'un

groupe de filles exposées au *DES* par comparaison à un groupe de filles non exposées au *DES* pour étudier les différences entre ces deux groupes en termes de survenues d'affections qui pourraient être liées au *DES*). C'est le suivi de ces cohortes, qui au fil des années, permet de découvrir les autres conséquences de l'exposition in utero au *DES* (5 à 9). La dernière publication d'une telle étude de cohorte aux États-Unis date de 2006 (10).

Les recherches scientifiques se poursuivent aussi aux Pays-Bas, en France (11,12). En novembre 2010, l'association Réseau D.E.S. France organisera un colloque pour faire le point sur le résultat de ces recherches.

Des conséquences sur plusieurs générations

Nous savons depuis 1993 que la 1^{ère} génération, celle des mères qui ont absorbé le *DES* pendant leur grossesse, a un risque accru de cancer du sein (30%) (13).

La 2^e génération, celle des fils et des filles, exposés in utero au *DES*, souffre de nombreux effets indésirables. Chez les "fils *DES*", on constate une plus grande fréquence de malformations de l'appareil génital et une diminution de la fertilité (14). Les "filles *DES*" présentent des malformations de l'appareil génital pouvant être à l'origine de stérilité, de grossesses extra-utérines, de fausses couches pendant les 1^{ers} et 2^e trimestres de grossesse, d'accouchements prématurés, etc. À cela s'ajoute bien sûr le risque accru d'adénocarcinome à cellules claires (cancer ACC) (5 à 9). Depuis 2006, nous savons que ces femmes ont aussi, à partir de 40 ans, un risque accru de cancer du sein (10,15).

Ces conséquences bouleversent la vie de ces "filles *DES*" et de leurs familles. C'est un cheminement qui semble ne jamais pouvoir prendre fin (lire en encadré page 4 le témoignage de Constance de Champris).

La 3^e génération, celle des "petits-enfants *DES*" est aussi touchée. Depuis 2002, la communauté scientifique est en alerte, après la publication aux Pays-Bas d'un taux accru d'une anomalie génitale chez les fils de "filles *DES*"

(hypospadias : la position de l'orifice urinaire est anormale, située sous le pénis et non à son extrémité) (16).

Si ces générations réussissent à vivre les conséquences du *DES* au lieu de les subir, c'est en étant informées. Les études concernant les effets indésirables des médicaments à long terme, sur plusieurs décennies, sont indispensables, a fortiori quand il s'agit d'effets indésirables tératogènes et cancérogènes.

Pour la connaissance et l'information sur les effets indésirables des médicaments

La connaissance des effets indésirables des médicaments, puis le partage de cette information avec le public, sont indispensables. Cette information doit être diffusée par des autorités de santé agissant en toute transparence. C'est ce qui rend chacun vigilant et permet la prévention : une jeune femme exposée *in utero* au *DES* peut minimiser les conséquences par un suivi médical approprié. Par exemple :

- il n'est pas possible d'éviter la survenue d'un cancer ACC. Mais, dépisté à temps, la jeune femme a un bien meilleur pronostic et subira des séquelles moins lourdes ;
- une échographie précoce pourra dépister une grossesse extra-utérine : une intervention chirurgicale à temps permettra d'éviter l'éclatement de la trompe et ses conséquences en termes de stérilité ;
- la mise au repos précoce des "femmes *DES*" enceintes permet d'éviter de nombreuses fausses couches tardives et naissances de grands prématurés ;
- etc.

L'indépendance des chercheurs et des éditeurs d'information est indispensable afin de garantir une information fiable.

La mobilisation des personnes concernées, regroupées au sein d'associations, est cruciale : sans leur pression, la communauté scientifique et les pouvoirs publics ne se seraient pas mobilisés, et n'auraient vraisemblablement pas compris l'importance de diffuser l'information sur le *DES* pour permettre de limiter ses conséquences sur la vie quotidienne des personnes y ayant été exposées.

Depuis 35 ans, l'histoire du *DES* démontre que sans la volonté de chercheurs indépendants, disposant de moyens financiers publics leur permettant de déterminer leurs priorités de recherche en fonction d'autres critères que ceux de la rentabilité immédiate d'applications industrielles, il n'aurait pas été possible de faire progresser la connaissance des effets indésirables du *DES*.

En 1999, Réseau D.E.S. France s'est dotée d'un Conseil Scientifique chargé de valider et d'actualiser l'information pour le grand public.

En 2005, Réseau D.E.S. France a obtenu du Ministre de la santé de l'époque la création, pendant un an, d'un groupe de travail, chargé de faire des propositions pour l'amélioration de la prise en charge des victimes du *DES*. Ses membres sont issus du Conseil Scientifique de Réseau D.E.S. France, de responsables de l'Agence française des produits de santé (Afssaps), de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ex-Anaes, aujourd'hui incluse au sein de la Haute Autorité de Santé (HAS)).

Le *DES* a été reconnu comme étant un problème de santé publique.

Conclusion : quelques leçons à tirer de l'expérience du *DES*

Une des questions qui peut se poser est : pourquoi, en France, l'interdiction du *DES* est-elle survenue tardivement ? Quelques explications, complémentaires, peuvent être proposées :

- les experts auprès des ministres de l'époque étant des prescripteurs du *DES*, ils ont eu tendance à en minimiser les conséquences ;
- certains ont défendu l'idée que la toxicité du *DES* était plus importante aux États-Unis en raison des dosages administrés, bien supérieurs à ceux prescrits en France ;
- les laboratoires commercialisant le *DES* ont ignoré les études montrant la toxicité de la substance et continué sa commercialisation.

L'histoire du *DES* montre que les effets indésirables des médicaments peuvent s'inscrire dans la durée, sur plusieurs générations. D'où l'import-

tance d'études de pharmacovigilance sur le long terme, menées par des équipes indépendantes.

La connaissance est toujours à rechercher et à partager. Obtenir une information fiable nécessite de croiser et de recouper les données issues de plusieurs sources, au premier rang desquelles les études menées avec méthode et rigueur par des chercheurs compétents.

Pour conclure, à Réseau D.E.S. France, nous sommes conscients que chacun et chacune de nous a le devoir de se tenir informé, et de rester vigilant.

Anne Levadou

Déclaration de liens d'intérêts* :

Anne Levadou : « Je déclare ne pas avoir de liens d'intérêts qui puissent conduire à la mise en cause de mon indépendance. Le Réseau D.E.S. France est une organisation indépendante qui n'a pas de liens avec l'industrie pharmaceutique. »

*- Décret du 25 mars 2007 ; Art. R. 4113-110 du Code de la santé publique.

Références

1- Dieckmann WJ et coll. "Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value?" *Am J Obstet Gynecol* 1953 ; **66** (5) : 1062-81.
 2- Herbst AL, Ulfelder H et Poskanzer DC "Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women" *N Engl J Med* 1971 ; **284** (15) : 878-81.
 3- Newman WJ et coll. "Registry of clear-cell carcinoma of genital tract in young women" *N Engl J Med* 1971 ; **285** (7) : 407.

4- Spira A et coll. "L'administration de diéthylstilboestrol (DES) pendant la grossesse. Un problème de santé publique" *Rev Epidem Santé Publique* 1983 ; **31** : 249-272.
 5- Kaufman RH, Adam E "Genital tract anomalies associated with in utero exposure to diethylstilbestrol" *Isr J Med Sci* 1978 ; **14** : 353-62.
 6 - Kaufman RH et coll. "Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offspring exposed in utero to diethylstilbestrol" *Am J Obstet Gynecol* 1980 ; **137** : 299-308
 7- Herbst AL et coll. "Reproductive and gynecologic surgical experience in diethylstilbestrol exposed daughters" *Am J Obstet Gynecol* 1981 ; **141** : 1019-28.
 8- Goldberg JM "Effect of diethylstilbestrol on reproductive function" *Fertil Steril* 1999 ; **72** : 1-7.
 9- Swan SH "Intrauterine exposure to diethylstilbestrol : long-term effects in humans" *Applis* 2000 ; **108** : 793-804.
 10- Palmer JR et coll. "Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer" *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 ; **15** (8) : 1509-14.
 11- Pons JC et coll. "Devenir des grossesses des patientes exposées in utero au diéthylstilbestrol" *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1988 ; **17** : 307-16.
 12- Tournaire M et coll. "Surveillance des grossesses chez les femmes exposées au DES in utero, mise à jour en gynécologie et obstétrique" Paris. Vigot ; 2004.
 13- Colton T et coll. "Breast cancer in mothers prescribed diethylstilbestrol in pregnancy. Further follow-up" *JAMA* 1993 ; **269** : 2096-100.
 14- Perez KM et coll. "National Cancer Institute's DES Follow-up Study Group "Reproductive Outcomes in men with prenatal exposure to diethylstilbestrol" *Fertil Steril* 2005 ; **84** (6) : 1649-56.
 15- Xue F et Michels KB "Intrauterine factors and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence" *Lancet Oncol* 2007 ; **8** (12) : 1088-100.
 16- Klip H et coll. "OMEGA Project Group. Hyposadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study" *Lancet* 2002 ; **359** (9312) : 1102-7.



L'association Réseau D.E.S. France a été créée en 1994. Elle est membre du réseau international DES Action International.

Soucieuse de recueillir et de donner une information médicale fiable, l'association s'est dotée en 1999 d'un Conseil Scientifique chargé de valider et d'actualiser cette information.

Les principales missions de l'association sont en effet :

- **l'information** des personnes concernées, afin d'organiser la prévention et d'établir un diagnostic précoce des complications. Cette information doit contribuer à ce que les conséquences du DES puissent être vécues le mieux possible et non subies ;
- **le soutien** : partager son vécu permet d'avancer dans son histoire et avec les autres, s'entraider et être solidaires permet de vivre mieux malgré les difficultés rencontrées.

Afin d'améliorer l'information et la prise en charge médicale des personnes subissant les effets du DES, l'association Réseau D.E.S. France fonde son travail et ses actions sur **la coopération** avec les professionnels de santé, les autorités sanitaires (Direction Générale de la Santé du Ministère de la Santé, Agence française des produits de santé (Afsaps), ANAES), les élus (sénateurs, députés), les groupes DES Action dans le monde, et les médias.

Plus d'informations : www.des-france.org



Témoignage

J'ai 48 ans, je suis née en 1961. J'ai appris à 27 ans, en 1988, il y a 21 ans, que j'avais un utérus en T, après 2 ans de Procréation Médicalement Assistée, et par la suite mon exposition au distilbène.

Je suis mariée depuis 26 ans. J'ai fait 6 fausses couches de grossesse spontanée, autant de tentatives d'insémination artificielle, de FIV, et de traitements en tout genre, sans plus de succès. Mon corps s'est gonflé d'hormones et de doutes quant à leurs effets indésirables futurs. N'est-ce pas un paradoxe que de se faire soigner par des hormones, quand l'une d'entre elles est cause de votre problème ! Dans ces moments là, il vaut mieux se mettre des oeilères pour ne pas s'affoler !

J'ai vécu mes débuts de grossesses dans la terreur, comptant chaque jour qui passe comme un bagnard qui attend la fin de son interminable peine. Avec une autre type de délivrance que celle espérée au bout du chemin. Et aussi un nouveau chagrin.

J'ai connu une grossesse extra-utérine qui m'a fait violence à la fois physiquement et psychiquement : ça commençait à faire trop ! Pourquoi vouloir donner la vie quand ceci pouvait être si dangereux ! Autant faire son deuil et passer à autre chose !

Celle-ci fut suivie un an plus tard d'une grossesse gémellaire, qui se présentait, dès son annonce, problématique au vu de la taille de mon utérus resté infantile. La fausse couche aspirée, moi interdite devant tant de cruauté inutile, mon utérus fragilisé s'est clos par une synéchie, qui s'est vue percée 3 mois plus tard par hystéroscope, sans anesthésie.

J'ai dû traverser autant de paradoxes que de questions éthiques : comment accepter de faire une FIV quand vous apprenez qu'il pourrait y avoir modification du génome et transmission à la troisième génération ? Pourquoi faire rencontrer un tel destin à un de ses enfants quand le sien déjà demande tant de courage ?

Je redoute d'aller chez un gynécologue car à chaque fois, cela me fait mal. Tout finit par devenir agressif : leurs gestes comme leurs paroles et je ne suis pas douillette. Pincés, piqûres, prises de sang, biopsies pour les stigmates d'une adénose lié au DES, explorations en tout genre dans l'utérus : hystérogaphies, coelioscopies, hystéroscopies, échographies, bilans, hospitalisations, et j'en passe...

Et même si j'ai perdu le combat, je dois encore y retourner : 21 ans d'expérience du DES m'ont enseigné que j'étais née avec un épée de Damoclès au dessus de la tête. Et ce sans doute pour le restant de mes jours, car à l'horizon se profilent d'autres inquié-

tudes : celles que tous ces traitements hormonaux pourraient encore déclencher, sans parler du risque d'adénocarcinome à cellules claires qui remonte dans les courbes autour de la ménopause, ou encore du cancer du sein...

Je ne vous ai résumé que le volet médical de mon histoire et je ferai impasse sur les conséquences que cela eu dans ma relation à ma mère et dans la gestion de sa culpabilité, dans ma relation à mon mari, à mon couple, à ma famille, à mes amis, à la société...

Impasse sur les différents deuils que j'ai eu à traverser : celui de mon désir d'enfant et celui de l'enfant réel spontanément avorté, jusqu'à celui de la grand-maternité dans une prise de conscience beaucoup plus récente...

Impasse encore sur d'autres épreuves incidentes comme faire face à l'éprouvé de la rivalité fraternelle ou encore transformer son rapport à la succession matérielle et symbolique par cette rupture dans la chaîne des générations...

Sans parler de toutes les culpabilités intestines dans mon corps programmé pour la survie de l'espèce pourtant condamné dans ce combat stérile.

J'ai appris au cours du temps que j'étais porteuse d'un handicap qui ne se voit pas, ni reconnu, ni homologué. Je suis porteuse d'un syndrome qui ne se guérit pas. Voilà en quelques mots 26 ans d'un vécu décliné pourtant dans son quotidien.

Le distilbène m'a coupée de la maternité biologique alors que toutes mes cellules réclamaient cette expérience de porter la vie en moi.

Le distilbène m'a exclue de cette initiation dans le devenir femme. Une femme sans enfant ne reste-t-elle pas au fond une fille ?

Aujourd'hui, tout droit de reproduction interdit, il ne me reste plus qu'à transmettre cette expérience de vie toute relative, car je ne suis pas plus qu'une autre, un cas plus exemplaire du DES.

Des histoires bien plus douloureuses et plus cruelles sont arrivées à tant d'autres, comme avoir un cancer au sortir de la puberté, ou donner naissance à un handicapé à vie par son accouchement prématuré ; des histoires graves quand le cancer arrache à la vie une jeune femme, ou quand la mort rencontre la naissance d'un enfant si longtemps, si ardemment attendu...

Cela fait 15 ans que j'ai rejoint l'association. D'abord pour découvrir à quelle réalité j'avais à faire face, mais aussi pour essayer de comprendre ce que je pouvais faire de cela.

J'ai partagé des tas d'histoires à la fois proches et lointaines, le plus souvent malheureuses, c'est le lot des associations.

J'ai entendu des chapelets de traumatismes répétitifs, cumulatifs, de catastrophes, de rejets et d'abandons, ...

Et comment pour ceux qui les entendent, s'y reconnaître sans s'identifier pour continuer vaillamment la route, ce chemin fait d'épreuves, d'épines et de rocailles qui vous blessent à chaque pas.

La contamination par l'angoisse rôde. C'est normal, nous touchons à l'utérus.

Toutes ces expériences de vie ont réveillé en moi de la colère, de la révolte, de la peur, du déni, de l'impuissance, du désespoir, de la tristesse, de l'incompréhension, des questions, des espoirs, des désillusions...

J'ai ressenti le besoin de rejoindre une association :

- pour m'informer, car l'expérience du distilbène m'a marquée au plus profond de ma chair, du sceau du doute.

- pour m'accompagner par exemple dans mes décisions face aux choix de différentes techniques thérapeutiques : ainsi l'hystéroplastie d'agrandissement, technique non évaluée à l'époque, mais qui m'était si facilement proposée...

- pour l'intérêt de la prévention : car ma conviction est qu'un homme averti en vaut deux !

Pour cela, j'ai un immense besoin que des recherches effectives et impartiales soient menées honnêtement.

C'est le moins que l'on nous doit. Sinon à qui se fier ?

Comment pourrai-je faire confiance aux seuls laboratoires pharmaceutiques pour conduire leurs recherches ?

Je vous ai témoigné un peu de mon histoire dans le seul intérêt de défendre une éthique de la responsabilité.

Car comment et à qui répondre lorsqu'on est juge et partie ?

Que pourrait-on attendre de tels soliloques ?

Je suis profondément indignée comme citoyenne qu'un tel projet de réforme puisse oser même être pensé.

De quoi vous donner la chair de poule...

Pour conclure sur ces derniers propos qui n'engagent que moi-même :

Qu'au moins notre mauvaise expérience collective du DES vécue dans notre quotidien puisse servir aux autres et aux générations futures.

Merci de m'avoir écoutée.

Constance de Champris

Déclaration de liens d'intérêts :

Constance de Champris : « Je déclare ne pas avoir de liens d'intérêts qui puissent conduire à la mise en cause de mon indépendance. Le Réseau D.E.S. France est une organisation indépendante qui n'a pas de liens avec l'industrie pharmaceutique. »