Distilbène® : les responsables oubliés

Jean-Pierre Boissel
Département de pharmacologie clinique, Faculté RTh Laennec, Lyon
jpb@upcl.univ-lyon1.fr

Mots clés : médicament, responsabilité médicale

DOI : 10.1684/med.2007.0103

La condamnation récente, en France, d'une firme pharmaceutique, pour les conséquences malheureuses de la prise de Distilbène® en cours de grossesse identifie et désigne le coupable, ou au moins le responsable d'une catastrophe perdurant de génération en génération. On pourrait penser qu'après si longtemps – l'affaire débute à la fin des années 60 ! – justice est faite. Il n'en est rien. Les autres acteurs et coupables potentiels n'ont pas été inquiétés et il y a tout lieu de penser qu'ils ne le seront jamais. Alors qu'ils partagent avec l'industriel la responsabilité du drame. Revenons sur cette histoire exemplaire à bien des égards, dont l'absence des autres responsables devant la justice.

Le diéthylstilbestrol (DES) a eu la faveur des médecins et fut prescrit à de nombreuses femmes enceintes dans les années 60-70 (plus de 2 millions aux États-Unis [1]). Il est proscrit depuis la fin des années 70 dans son indication autrefois la plus populaire.

À la fin des années 40, le dosage biologique des œstrogènes est mis au point. On constate que chez les femmes dont les grossesses se terminent par des avortements spontanés, des accouchements prématurés, des toxémies gravidiques ou des morts *in utero*, l'élimination urinaire d'œstrogènes avant l'accident est plus basse que chez celles qui resteront indemnes de complications. *D'où le modèle physiopathologique : la diminution de la sécrétion d'œstrogènes est la cause des accidents.* À la même époque, des travaux expérimentaux chez la lapine gravide, non confirmés depuis, laissent penser que le DES est capable de stimuler la sécrétion placentaire de progestatifs et d'œstrogènes naturels. *D'où le modèle pharmacologique : le DES augmente la synthèse placentaire des hormones stéroïdes nécessaires à la grossesse.* On conçoit alors un *modèle thérapeutique : administré aux femmes enceintes à risque d'accident gravidique, ce traitement empêchera ces accidents* en stimulant la sécrétion d'œstrogènes. C'est ainsi que la prescription de Distilbène® se répandit, sans qu'on ait mis en œuvre les moyens corrects pour vérifier l'hypothèse portée par le modèle thérapeutique.

Entre 1946 et 1954, 7 études, non randomisées (2 303 grossesses « à risque », où le DES est prescrit pendant toute la gestation) sont publiées. Ces études sont toutes réalisées selon le même schéma : un groupe de femmes enceintes présentant des grossesses à risque reçoit le produit pendant toute la gestation. Les fréquences observées d'accidents sont jugées basses, soit dans l'absolu (c'est-à-dire par référence à un étalon non défini), soit, dans deux de ces études, par rapport à l'incidence d'accidents observée dans un groupe de femmes enceintes suivies antérieurement à l'apparition du nouveau traitement (témoins « historiques »). Les auteurs de ces études concluent tous aux bienfaits du DES. Entre 1950 et 1953, 5 autres études sont publiées, où 2 563 femmes étaient réparties par alternance, mais sans randomisation (pas de processus d'allocation aléatoire) en 2 groupes (DES *vs.* rien). Ces études permettaient de comparer l'évolution de 2 groupes contemporains assez semblables, mais sans que l'on puisse vérifier si le processus d'allocation n'avait pas favorisé un groupe par rapport à l'autre ou que les traitements adjuvants avaient été les mêmes. La fréquence d'accidents ne semble pas différente d'un groupe à l'autre. *Vingt ans après, l'analyse avec les approches modernes du plus important essai en nombre de femmes incluses suggère même un accroissement des décès néonatals et des prématurités* [2].

En 1955 paraissent enfin les résultats d'un véritable essai contrôlé, randomisé, en double insu, concernant des femmes enceintes diabétiques, donc particulièrement à risque [3, 4]. L'allocation aléatoire (au hasard) garantit que les 2 groupes sont *en moyenne* identiques ; le double insu accroît les chances que l'environnement (médicaments, hygiène de la vie, etc.) restera *en moyenne* identique et n'influencera pas l'effet du traitement[1] ou l'évaluation des accidents évolutifs. L'essai est négatif : le taux des accidents est le même dans les deux groupes,

1. Le biais introduit dans la comparaison par les interactions entre l'environnement et le traitement testé est ainsi évité.

ce que confirment d'autres essais randomisés [5]. Ce n'est pas pris en compte par les prescripteurs de DES qui ajoutent plus de foi aux avis d'experts, ceux-là mêmes qui avaient publié les premiers suivis de cohorte.
Ainsi les arguments favorables sont fournis par des études mal conçues ; les essais plus corrects ont des résultats négatifs ; néanmoins la prescription du DES se répand, et la majorité des manuels d'obstétrique pour les étudiants conseillent l'usage du produit. Entre 1949 et 1968 toutes les éditions annuelles du *Physician Desk Reference* américain mentionnent que le DES est utile pour prévenir les accidents de la grossesse [6].

En 1971 et 1972, 3 publications mettent en évidence que les filles issues de grossesses « traitées » au DES ont un risque accru de présenter des lésions cancéreuses du vagin, observations confirmées par la suite. Les autorités décident d'interdire la prescription du DES chez la femme enceinte. Les nombreuses études faites depuis ont fait connaître les dégâts imputables au DES : surincidence des adénocarcinomes à cellules claires chez les filles (100 à 1 000 fois l'incidence naturelle, bien qu'avec un risque absolu assez faible, de 0,14 à 1,4 pour 1 000), adénomatose vaginale chez les deux tiers des filles exposées, risque relatif moyen de cancer du sein de 1,5 chez les mères, risque de tumeurs génitales accru à la deuxième génération (petites-filles), que confirment des études chez la souris, malformations du tractus urogénital chez 40 % des filles et 25 % des garçons. Des diminutions de fertilité, en partie mécaniques, ont été notées chez les filles, ainsi que des anomalies du sperme chez les garçons. Plus récemment, on a soupçonné un risque accru de cancer du sein chez les filles de la première génération [7].

Cette histoire illustre les dangers pour les patients de prescrire une thérapeutique qui n'a pas été correctement évaluée. Elle conduit aussi à identifier les deux autres coupables potentiels :
– **Les autorités** n'ont pas exigé des preuves de bon niveau pour accorder la mise à disposition de la communauté médicale du Distilbène®. Incompétence ?
– **Les médecins** se sont laissés leurrer par les experts et n'ont pas su critiquer l'information biaisée qui leur était fournie. Négligence ?
La vérité est ailleurs : il faut beaucoup trop de temps pour que les concepts nouveaux remplacent les anciens, surtout lorsque ceux-ci ont acquis le statut de dogme. Les 3 acteurs – firmes, autorités, prescripteurs – ont négligé le principe d'incertitude qui devrait entourer toute décision en santé. Surtout, ils ont oublié, ou pire ignoré, les principes de la méthode expérimentale énoncés par Claude Bernard, bases de la méthodologie de l'évaluation des thérapeutiques [8]. Avec ce que l'on a appelé la méthode quantitative en médecine, promue par Pierre Charles Alexandre Louis, ces principes énoncés dès le XIXe siècle ont contribué à l'émergence de la **notion fondamentale que l'efficacité d'un traitement est un concept quantitatif qui peut et doit se mesurer avec précision et justesse** [9]. Les conséquences pratiques n'étaient toujours pas intégrées à la pensée médicale au milieu du siècle suivant, et parfois encore récusées aujourd'hui...

Trois acteurs étaient également responsables et pour la même raison. Alors pourquoi la compagnie s'est-elle retrouvée seule au banc des prévenus ? Pourquoi la communauté médicale et les autorités réglementaires n'ont-elles pas été mises en cause ? N'étaient-elles pas autant coupables que la firme ?

Références :

1. D&TB France. 1991;1:53-4.
2. Berendes HW, Lee YJ Suspended judgment. The 1953 clinical trial of diethylstilbestrol during pregnancy: could it have stopped DES use? Control Clin Trials. 1993;14:179-82.
3. Conference on diabetes and pregnancy. The use of hormones in the management of pregnancy in diabetes. Lancet. 1995. 5;ii:833-6.
4. Beral V, Colwell L. Randomised trial of high doses of stilboestrol and ethisterone in pregnancy: long-term follow-up of mothers. BMJ. 1980;281:1098-101.
5. Vessey MP, Fairweather DV, Norman-Smith B, Buckley J. A randomized double-blind controlled trial of the value of stilboestrol therapy in pregnancy: long-term follow-up of mothers and their offspring. Br J Obstet Gynaecol. 1983;90:1007-17.
6. Chalmers TC. The impact of controlled clinical trials on the practice of medicine. Mt.Sinai J Med. 1974;41:753-95.
7. Palmer JR, Hatch EE, Rosenberg CL, Hartge P, Kaufman RH, Titus-Ernstoff L, Noller KL, Herbst AL, Rao RS, Troisi R, Colton T, Hoover RN. Risk of breast cancer in women exposed to diéthylstilbestrol in utero : preliminary results. Cancer Causes Control. 2002;13:753-8.
8. Bernard C. Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris : Baillière ; 1865.
9. Morabia A. PCA Louis and the birth of clinical epidemiology. J Clin Epidemiol. 1996;49:1327-33.