

Responsabilité du fait des produits défectueux \* Diéthylstilbestrol (DES) \* Distilbène \* Charge de la preuve de la prise du produit concerné \* Exposition in utero \* Présomptions du rôle causal

Jérôme Peigné, Professeur à l'Université Paris-Descartes

Le diéthylstilbestrol (DES) est la dénomination commune internationale (DCI) d'une hormone oestrogénique de synthèse découverte par un médecin britannique en 1938. A partir du constat suivant lequel le taux d'oestrogènes diminue dans les urines de certaines femmes menacées de fausse couche, il en avait été déduit qu'il fallait leur apporter un traitement hormonal supplétif, tel le DES (hypothèse qui sera par la suite écartée). Toujours est-il qu'après la seconde guerre mondiale, les impératifs de la politique nataliste ont fait que le recours à ce type de produit s'est largement répandu auprès du corps médical. En France, dès 1948, de nombreuses femmes se sont vu prescrire du diéthylstilbestrol, soit sous le nom de Distilbène®, spécialité commercialisée par la société UCEPHA (rachetée depuis par les laboratoires UCB Pharma), soit sous celui de Stilboestrol® Borne (nom du laboratoire aux droits duquel vient dorénavant la société Novartis Santé Familiale). La part du Distilbène® représentait entre 80 à 90 % du marché. Ceci explique qu'il soit beaucoup plus connu que son concurrent.

Dès 1953, une étude américaine avait conduit à émettre des doutes sur l'efficacité du médicament dans la prévention des avortements spontanés. Des expérimentations animales ont ensuite révélé la possibilité de problèmes de stérilité et une étude clinique démontrait le risque de malformations chez les enfants des mères ayant pris ce traitement hormonal durant le premier semestre de grossesse. En 1971, un article publié dans le *New England Journal of Medicine* établit un lien entre la prise du DES et la survenance de cancers du col de l'utérus (adénocarcinomes à cellules claires) chez de jeunes femmes ayant été exposées *in utero*, justifiant ainsi son interdiction aux femmes enceintes aux États-Unis la même année. Le DES est retiré du marché français dans l'indication de la prévention des fausses couches en 1976 et devient contre-indiqué aux femmes enceintes l'année suivante (il reste utilisé, selon les pays, dans d'autres indications comme le traitement de la ménopause, le cancer de la prostate, la préparation hormonale au transsexualisme, ou même comme anabolisant vétérinaire).

Il faut attendre 2006 pour que la Cour de cassation se prononce, pour la première fois, sur l'indemnisation demandée par des femmes atteintes d'adénocarcinomes et ayant été exposées *in utero* pendant la grossesse de leur mère à qui avait été prescrit du DES (Civ. 1re, 7 mars 2006, *Sté UCB Pharma*, Bull. civ., nos 142 et 143). La Première chambre civile confirme alors deux arrêts rendus par la cour d'appel de Versailles (CA Versailles 30 avr. 2004, *Sté UCB Pharma c/ Bobet*, D. 2004. 2071, note A. Gossement ☞), confirmant : TGI Nanterre 24 mai 2002, *Bobet c/ Sté UCB Pharma*, RDSS 2002. 502, note L. Neyret ☞), ayant retenu la responsabilité du fabricant du Distilbène® pour manquement à son obligation de vigilance. Sachant qu'à partir de 1971, de nombreuses études expérimentales et des observations cliniques contre-indiquaient l'utilisation du médicament chez les femmes enceintes, la Haute juridiction considère qu'en présence d'un risque carcinogène connu et identifié sur le plan scientifique, le laboratoire n'avait pris aucune mesure, ce qu'il aurait dû faire, même au regard de résultats discordants, quant aux avantages et inconvénients de son médicament.

La Deuxième chambre civile est également venue apporter sa contribution, puisqu'elle a récemment estimé que, comme pour tout préjudice corporel, le délai de prescription courait à compter de la date de consolidation du dommage, signifiant ainsi que les actions introduites contre le fabricant du Distilbène® n'étaient pas prescrites, dès lors que la consolidation du dommage corporel était fixée le jour de l'expertise (Civ. 2e, 19 févr. 2009, *Sté UCB Pharma c/*

Zamy-Perrin, n° 07-20499).

Une nouvelle et importante étape vient d'être franchie avec l'une des deux décisions rendues le 24 septembre 2009 par la Première chambre civile. La Cour de cassation était saisie de deux litiges concernant l'indemnisation de femmes atteintes d'un adénocarcinome à cellules claires du col utérin, imputé à la prise du DES par leur mère durant leur grossesse. La cour d'appel de Versailles les a déboutées de leur action par des arrêts en date du 29 novembre 2007 et du 10 avril 2008. Selon elle, pour que l'action en responsabilité puisse prospérer, il faut que la plaignante établisse cumulativement qu'elle a été exposée à la molécule DES sous la forme de celle fabriquée par l'un des deux laboratoires impliqués dans sa commercialisation à l'époque des faits (Distilbène® ou Stilbestrol®) et que le médicament est à l'origine du dommage. Très classiquement, cela revient à exiger de démontrer un fait matériel déclencheur et un rôle causal entre ce fait et le dommage subi. En pratique, cette double contrainte peut s'avérer particulièrement lourde pour la plupart des victimes concernées par le DES.

Certes, la preuve du rôle causal de ce médicament dans la survenance d'adénocarcinomes utérins peut valablement résulter des expertises scientifiques produites par les plaignantes et reposer, en l'absence de certitude scientifique, sur des présomptions suffisamment graves, précises et concordantes au sens de l'article 1353 du code civil, comme l'admet ouvertement la Cour de cassation depuis 2008 (Civ. 1re, 22 mai 2008, *Beaulaton*, Bull. civ. I, n° 148 ; *Gacem*, Bull. civ., n° 149 ; RTD civ. 2008. 492, obs. P. Jourdain ☐ ; D. 2008. Act. 1544, obs. I. Gallmeister ☐ ; RDSS 2008. 578, obs. J. Peigné ☐ ; JCP 2008. II. 10131, note L. Grynbaum ; RCA juill. 2008, n° 8, p. 8, étude C. Radé). Mais dans l'affaire du DES, les victimes se heurtent aussi à la difficulté de retrouver, parfois quarante ans après, des éléments de preuve matérielle attestant la prise du médicament par leurs mères (ordonnances, certificats médicaux, lettres...) et précisant de quel médicament il s'agit.

Dans la première espèce (29 novembre 2007), la victime a été déboutée parce qu'elle ne rapportait pas la preuve causale qu'elle avait été exposée au DES (Distilbène®). Dans la seconde espèce (10 avril 2008), la cour d'appel a retenu que, s'il était bien établi que le DES était la cause directe de l'adénocarcinome, aucun élément de preuve n'établissait qu'avait été administré à la mère de la plaignante un produit fabriqué par l'un des deux laboratoires.

Le premier pourvoi est rejeté par la Cour de cassation, au motif que le fait de savoir si la prise du Distilbène® est la seule cause possible de la pathologie relève de l'appréciation souveraine des juges du fond, lesquels ont estimé, en l'occurrence, que la victime ne rapportait pas la preuve de son exposition *in utero* au DES. En revanche, le second pourvoi a été admis et l'arrêt de la cour d'appel de Versailles cassé, la Première chambre civile ayant décidé de procéder à un renversement de la charge de la preuve de l'administration du DES à la mère de la plaignante.

La solution retenue par la Cour de cassation, consistant à transférer aux laboratoires pharmaceutiques la charge de démontrer que leur produit n'a pas été administré aux mères des femmes atteintes d'adénocarcinomes, vise évidemment à favoriser le sort des victimes. Il leur appartient désormais seulement de prouver que leur préjudice découle directement de leur exposition au DES durant la grossesse de leur mère, soit à l'une des deux spécialités, soit à ces deux spécialités concomitamment ou successivement. Déchargée du fardeau de la preuve de la prise du médicament par leur mère, elles n'en demeurent pas moins soumises à l'exigence de démontrer le rôle causal du DES dans la survenance de leurs tumeurs. Celui-ci peut néanmoins être reconnu, selon les expertises, à partir de présomptions graves, précises et concordantes, dont la valeur et la portée sont appréciées par les seuls juges du fond.

Une fois admis que c'est l'exposition *in utero* au DES qui est à l'origine de l'adénocarcinome, il restera à voir comment, et surtout, si les deux laboratoires concernés peuvent démontrer que leur médicament n'a pas été administré à la mère de la plaignante. Comme toute preuve d'un fait négatif, cela se révélera particulièrement difficile, pour ne pas dire impossible. Quoi qu'il en soit, ce n'est plus aux victimes de démontrer quel est le laboratoire responsable de l'exposition au DES, mais aux laboratoires de prouver que leur spécialité n'est pas en cause

dans chaque espèce. Quand on sait qu'une étude néerlandaise, parue en 2002 dans *The Lancet*, évoque la possibilité de malformations jusqu'à la troisième génération, en l'occurrence de jeunes garçons dont la grand-mère avait été traitée par le DES durant la grossesse de leurs mères, on peut mesurer la portée de l'arrêt pour les affaires à venir.

Annexe

Civ. 1re, 24 sept 2009, *Suard c/ Sté UCB Pharma*, n° 08-10.081

Sur le moyen unique :

Attendu que Mme X..., atteinte d'un adénocarcinome à cellules claires du col utérin qu'elle imputait à la prise, par sa propre mère, durant sa grossesse, de l'hormone de synthèse dénommée diéthylstilbestrol (DES), a assigné la société UCB Pharma et la société Novartis santé familiale, toutes deux fabricantes de la même molécule distribuée sous deux appellations différentes ;

Attendu que Mme X... fait grief à l'arrêt attaqué (Versailles, 29 novembre 2007), de l'avoir déboutée de ses demandes, alors, selon le moyen :

1°/ que lorsque la demanderesse établit que la pathologie ou la malformation dont elle est atteinte est attribuée communément au DES, qu'elle a été conçue en France à une période où ce principe actif y était prescrit aux femmes enceintes et qu'il n'existe pas d'autre cause connue de ses dommages qui lui soit propre, il appartient alors au laboratoire, dont la responsabilité est recherchée, de prouver que celle-ci n'a pas été exposée au produit qu'il a mis sur le marché français à cette époque ; que Mme X... faisait valoir qu'elle était née en 1965, soit à une époque où le DES était habituellement prescrit, et qu'elle présentait une pathologie cancéreuse caractéristique d'une exposition au DES ; qu'en lui imposant en toute circonstance d'apporter la preuve de ce que sa mère s'était fait prescrire du DES durant sa grossesse, malgré l'impossibilité constatée dans laquelle elle était d'obtenir le dossier médical de sa mère ou un certificat médical de prescription eu égard à l'ancienneté des faits, la cour d'appel a violé les articles 1147 et 1382 du code civil ;

2°/ que celui qui par sa faute crée un risque pour la santé humaine doit répondre des dommages qui apparaissent comme la réalisation normale et prévisible du risque ainsi créé ; que Mme X... soutenait que les laboratoires avaient manqué à leur obligation de vigilance en ne procédant pas à une surveillance des risques pesant sur les enfants par l'administration à leur mère du DES, lesquels risques étaient identifiés depuis les années cinquante, soit antérieurement à sa naissance, et qu'elle souffrait d'une pathologie symptomatique d'une exposition au DES ; qu'il en résultait que les laboratoires engageaient leur responsabilité par la création fautive d'un risque à laquelle elle avait été exposée et dont les dommages qu'elle subissait apparaissaient comme étant la réalisation évidente ; qu'en se bornant cependant à affirmer qu'il lui appartenait de prouver son exposition au DES durant la grossesse de sa mère, la cour d'appel a violé l'article 1382 du code civil ;

3°/ que lorsqu'un dommage est causé par un membre indéterminé d'un groupe, tous les membres identifiés en répondent solidairement sauf pour chacun d'eux à démontrer qu'il ne peut en être l'auteur ; que forment en ce sens un groupe les laboratoires qui ont mis sur le même marché et à une même époque sous des noms différents une même molécule à laquelle il est reproché d'avoir causé des dommages à la santé ; Mme X... faisait valoir qu'elle était née en 1965, soit à une époque où le DES était habituellement prescrit en France, et qu'elle présentait une pathologie cancéreuse caractéristique d'une exposition au DES ; que l'arrêt constate que les deux laboratoires ont mis le DES sur le marché français à l'époque concernée en écartant la responsabilité solidaire des sociétés UCB et Novartis au prétexte que la preuve n'était pas rapportée par la demanderesse que le DES que ces laboratoires fabriquaient lui avait été concurrentement administré, quand la circonstance qu'ils l'avaient exposée in utero aux risques induits par cette molécule était établi, ce dont il résultait qu'ils formaient entre eux un groupe identifié susceptible d'être l'auteur des dommages litigieux, à supposer l'exposition au DES acquise, la cour d'appel a violé les articles 1147 et 1382 du code civil ;

Mais attendu qu'après avoir, à bon droit, retenu qu'il appartenait à Mme X... de prouver qu'elle avait été exposée au médicament litigieux dès lors qu'il n'était pas établi que le diéthylstilbestrol était la seule cause possible de la pathologie dont elle souffrait, la cour d'appel a constaté qu'elle ne rapportait pas une telle preuve ; que le moyen n'est fondé en aucune de ses branches (rejet)

Civ. 1re, 24 sept 2009, *Pesenti et a. c/ Sté UCB pharma*, n° 08-16.305  
Sur le second moyen :

Vu l'article 1382 du code civil, ensemble l'article 1315 du même code ;

Attendu que Mme X..., épouse Y..., atteinte d'un adénocarcinome à cellulaires claires du col utérin qu'elle imputait à la prise, par sa propre mère, durant sa grossesse, de l'hormone de synthèse dénommée diéthylstilbestrol (DES), a assigné la société UCB pharma et la société Novartis santé familiale, toutes deux fabricantes de la même molécule distribuée sous deux appellations différentes ;

Attendu que pour débouter les consorts X... Y... de leur demande en réparation de leurs préjudices dirigée contre les deux laboratoires, l'arrêt retient que le fait que ceux ci aient tous deux mis sur le marché la molécule à l'origine du dommage, fait non contesté, ne peut fonder une action collective, ce fait n'étant pas en relation directe avec le dommage subi par Mme Y..., et qu'aucun élément de preuve n'établissait l'administration à celle ci du Distilbène® fabriqué par la société UCB pharma ni du Stilboestrol Borne fabriqué par la société Novartis santé familiale ;

Qu'en se déterminant ainsi, après avoir constaté que le DES avait bien été la cause directe de la pathologie tumorale, partant que Mme Y... avait été exposée in utero à la molécule litigieuse, de sorte qu'il appartenait alors à chacun des laboratoires de prouver que son produit n'était pas à l'origine du dommage, la cour d'appel a violé les textes susvisés (...)

**Mots clés :**

PHARMACIE \* Médicament \* Responsabilité du fait des produits de santé défectueux \*

Distilbène \* Preuve de l'exposition \* Présomption de causalité

SANTE PUBLIQUE \* Produit de santé \* Responsabilité du fait des produits de santé défectueux

\* Distilbène \* Preuve de l'exposition \* Présomption de causalité