

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.

La mise au point ci-jointe rappelle les principaux risques de complications chez le garçon et la fille qui ont été exposés in utero, vous informe sur le dépistage et vous conseille sur le suivi à mettre en place, en particulier au cours d'une grossesse chez une jeune femme exposée.

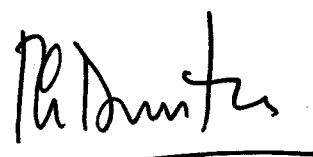
Je vous demande de prêter une attention particulière aux messages suivants :

- il est nécessaire de penser à une exposition in utero à l'interrogatoire chez toute femme née avant 1977, dans un contexte de troubles de la fertilité, d'antécédents d'avortements à répétition ou de grossesse extra-utérine, à l'examen clinique devant des lésions caractéristiques du vagin et/ou du col de l'utérus et à l'hystérogographie devant des images évocatrices à type d'utérus en T ou d'hypoplasie.
- une exposition au D.E.S. in utero doit être recherchée de façon systématique dans le cadre d'un bilan de fertilité, de grossesse extra-utérine, d'avortements à répétition du 1er trimestre ou surtout du 2ème trimestre et d'accouchement prématuré.
- en cas d'exposition connue ou de suspicion d'exposition la patiente sera alors dirigée vers une consultation spécialisée et un suivi adapté sera mis en place.

Ces recommandations sont le fruit d'un travail en partenariat avec l'Association Réseau DES France et les experts gynécologues, obstétriciens et pharmacovigilants. Je vous remercie d'y être attentif car elles sont le gage d'une meilleure prise en charge des patientes qui ont été exposées au D.E.S. in utero.

Par ailleurs, comme pour tout effet indésirable grave ou inattendu, je vous rappelle l'obligation pour les professionnels de santé de déclarer toute complication génitale ou obstétricale susceptible d'être liée à l'exposition au D.E.S. in utero auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez.

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.



Philippe DUNETON

Mise au point sur le diéthylstilbestrol (D.E.S.) (Distilbène® , Stilboestrol-Borne®) et le risque de complications génitales et obstétricales

Le diéthylstilbestrol (D.E.S), oestrogène de synthèse non stéroïdien a été utilisé en France entre 1948 et 1977 chez les femmes enceintes pour prévenir les avortements spontanés et les hémorragies gravidiques. Il a été commercialisé en France à partir de 1948 sous les noms de spécialités Distilbène®, Stilboestrol-Borne®.

C'est aux USA en 1971 que les premiers cas de cancers du vagin chez des jeunes filles qui avaient été exposées in utero au D.E.S. ont attiré l'attention. Un des premiers cas français d'adénocarcinome vaginal chez une jeune fille a été publié en 1975. En France, l'indication " avortements spontanés à répétition " a été supprimée en 1976 et la contre-indication d'utilisation chez la femme enceinte a été ajoutée en 1977.

Depuis, d'autres complications génitales et obstétricales de l'exposition au D.E.S. pendant la grossesse ont été observées chez les enfants exposés in utero et ont fait l'objet d'informations successives, notamment par la diffusion de brochures informatives destinées aux professionnels de santé puis au public.

Ce problème reste d'actualité et ce probablement pour plusieurs années encore. En effet, entre les années 1948 et 1976, environ 200 000 femmes ont été traitées par D.E.S. pendant leur grossesse en France. En tenant compte des avortements et de la mortalité fœtale et néonatale, le nombre d'enfants nés de ces grossesses est estimé à 160 000 (soit 80 000 filles et 80 000 garçons exposés in utero). Le pic de prescription est situé à la fin des années 1960 et au début des années 1970. Les patients exposés in utero ont donc aujourd'hui un âge compris entre 25 ans et 52 ans. Les effets sur la 2ème génération en terme de conséquences obstétricales pourront donc être observés jusque dans les années 2015.

A ce jour il apparaît que seule une partie du corps médical connaît les conséquences de l'exposition in utero au D.E.S. C'est pourquoi l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) a décidé d'informer les professionnels de santé sur les modalités de dépistage et de prise en charge de ces patients. Cette mise au point a été préparée avec la coopération de l'Association Réseau D.E.S. France.

Actuellement le diéthylstilbestrol reste commercialisé sous le nom de Distilbène® dans l'indication de certaines pathologies prostatiques, uniquement.

Quels sont les risques de l'exposition in utero au D.E.S. ?

Le risque d'atteinte de l'appareil génital après exposition in utero est fonction essentiellement de la période d'exposition au traitement plus que de sa durée ou des doses prescrites. La période à risque serait située entre la 6ème à la 17ème semaine d'aménorrhée.

Quels risques chez le garçon exposé in utero ?

Les atteintes de l'appareil uro-génital notamment kystes épидидymaires, anomalies testiculaires à type d'hypotrophie testiculaire, de cryptorchidie, d'induration capsulaire et d'anomalie de position du méat urinaire (hypospadias, épispadias) sont plus fréquentes chez les garçons exposés in utero au D.E.S. que dans la population générale.

Quels risques chez la fille exposée in utero ?

Les principales complications sont :

- **l'adénocarcinome à cellules claires du vagin et du col de l'utérus** dont la fréquence de survenue serait d'environ 1 cas pour mille patientes exposées in utero. Etant donné l'âge moyen de survenue de cette complication (observée en moyenne à l'âge de 22 ans) et l'âge actuel des patientes exposées in utero, cette complication est maintenant exceptionnelle.

- **les anomalies structurales, morphologiques et fonctionnelles au niveau du vagin, du col et du corps de l'utérus, des trompes, avec par ordre de fréquence :**

- *adénose (ectopies cervico-vaginales de la muqueuse cylindrique)* : présence en dehors de sa localisation normale de la muqueuse cylindrique du col utérin. Observée chez environ 30% des jeunes femmes exposées et asympto-

matiques mais chez 60% des jeunes femmes exposées et qui ont des signes cliniques d'appel. Généralement la guérison est spontanée. La lésion d'adénose est susceptible de saigner ou de s'infecter et peut être aggravée par des gestes abusifs sur le col (coagulation, cryothérapie et laser)

- *autres anomalies cervico-vaginales* (20% à 60% des jeunes femmes exposées) : des anomalies structurales du col et du vagin peuvent être observées. La plus fréquente est l'hypoplasie du col utérin (absence ou diminution du relief du col, aspect en cimier de casque),
- *anomalies utérines* : souvent associées aux anomalies précédentes avec par ordre de fréquence décroissante : utérus en forme de T et cavité de petite taille, hypoplasie utérine (utérus petit dans sa globalité), rétrécissement de la cavité (pseudosynéchies), strictions, diverticules de l'utérus,

Des gynécologues proposent aux patientes qui présentent un utérus de forme particulière une hystéroplastie d'agrandissement, geste chirurgical dont l'intérêt est en cours d'évaluation par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES).

- *anomalies des trompes* : trompes grêles à la coelioscopie
- **Certaines de ces atteintes peuvent provoquer des problèmes de fertilité (présents chez environ une femme sur 3) et des complications obstétricales :**
- troubles de l'ovulation. Des données non confirmées à ce jour font état d'un risque d'insuffisance ovarienne précoce,
- atteintes du col avec anomalies de la glaire cervicale rendant la pénétration des spermatozoïdes difficile,
- grossesse extra-utérine, risque multiplié par un facteur 6 par rapport à la population générale,
- fausses couches précoces, plus fréquentes que dans la population générale,
- fausses couches tardives à 17-22 semaines d'aménorrhée, particulièrement caractéristiques chez ces patientes,
- prématurité.

Comment dépister une exposition au D.E.S. ?

Dans certains cas l'exposition au D.E.S est connue de la mère et/ou de sa fille :

- soit une femme signale avoir été traitée par D.E.S. au cours d'une ou plusieurs de ses grossesses entre 1948 et 1977. Il est nécessaire de l'informer des conséquences possibles pour ses enfants et de lui conseiller de les orienter, en particulier s'il s'agit de filles, vers une consultation spécialisée pour un suivi systématique.
- soit une jeune femme, connaissant son exposition in utero au D.E.S. consulte pour un motif gynécologique ou obstétrical. Il est nécessaire de l'informer des risques et de l'orienter vers une consultation spécialisée pour mettre en place un suivi adapté.

Dans d'autres cas l'exposition n'est pas connue :

- une certitude ou un faisceau d'arguments en faveur d'une exposition in utero pourront être établis sur les éléments suivants :
 - > à l'interrogatoire, la notion d'antécédents maternels de fausse couche ou de difficultés obstétricales chez toute patiente née entre les années 1948 et 1977,
 - > à l'examen clinique, la découverte d'anomalies du col ou de l'utérus évocatrices d'une exposition,
 - > à l'hystérogrophie, la mise en évidence d'images évocatrices d'une exposition.
- de plus, chez toute femme née avant 1977, une exposition au D.E.S. devra être systématiquement recherchée dans les situations cliniques suivantes :
 - > bilan de fertilité,
 - > grossesse extra-utérine,
 - > avortements à répétition du 1er trimestre ou surtout du 2ème trimestre,
 - > accouchement prématuré.

Si une exposition est suspectée la patiente sera dirigée vers une consultation spécialisée.

Quel suivi systématique mettre en place chez une femme exposée au D.E.S in utero ?

Même en l'absence de tout symptôme, une consultation chez un gynécologue est indispensable chaque année et devra comporter :

- > un examen gynécologique à la recherche d'anomalies du vagin et de l'utérus,
- > des frottis du vagin et du col,
- > une colposcopie en fonction des résultats du frottis.

Des pertes de sang inexpliquées entre les règles doivent faire rapidement pratiquer un examen gynécologique pour éliminer une complication du D.E.S.

Conduite à tenir en cas de problèmes de fertilité chez une jeune femme exposée au D.E.S. in utero

En cas de problème de fertilité, le bilan devra comporter un test de Hühner, pour juger de la qualité de la glaire cervicale, une hystérographie pour dépister une anomalie de la cavité utérine et des trompes et une échographie si possible couplée à un doppler pour évaluer les indices de pulsatilité des artères utérines et donc les possibilités d'implantation de l'embryon.

Dans tous les cas, ce bilan est intégré au bilan plus général de la fertilité du couple.

Quel suivi en cas de grossesse chez une jeune femme exposée au D.E.S. in utero ?

Toute grossesse chez une jeune femme exposée in utero au D.E.S. doit être considérée, a priori, comme une grossesse à risque. Cependant, dans une grande proportion de cas, elle se déroule de façon tout à fait normale.

Il est recommandé d'informer ces femmes du risque accru de grossesse extra-utérine, d'avortements précoces et tardifs et d'accouchement prématuré, souvent sans contractions ressenties.

Il convient donc de vérifier la situation intra-utérine de l'œuf et d'effectuer une surveillance bimensuelle du col.

Les mesures préventives précoces : repos, réduction d'activité, arrêt de travail, suivi à domicile par une sage-femme, hospitalisation éventuelle, seront modulées en fonction des antécédents obstétricaux, des anomalies utérines éventuelles, de l'état du col et de son évolution.

En général, un repos précoce est recommandé car le risque de prématurité est du même ordre de grandeur qu'en cas de grossesse gémellaire. Le repos constitue un des éléments essentiels de prévention des fausses couches et de la prématurité.

Un cerclage du col utérin peut être indiqué dans certains cas.

CE QU'IL FAUT RETENIR

Nécessité d'informer les femmes qui peuvent être concernées soit en raison d'un traitement pendant leur grossesse ou d'une exposition in utero au D.E.S.,

Penser à une exposition in utero : i) à l'interrogatoire chez toute femme née avant 1977, dans un contexte de troubles de la fertilité, d'antécédents d'avortements à répétition ou de grossesse extra-utérine, ii) à l'examen clinique devant des lésions caractéristiques du vagin et/ou du col de l'utérus, iii) à l'hystérographie devant des images évocatrices à type d'utérus en T ou d'hypoplasie.

Rechercher de façon systématique une exposition au D.E.S. in utero dans les situations cliniques suivantes : bilan de fertilité, grossesse extra-utérine, avortements à répétition du 1^{er} trimestre ou surtout du 2^{ème} trimestre, accouchement prématuré.

Diriger la patiente vers une consultation spécialisée et mettre en place un suivi adapté en cas d'exposition connue ou de suspicion d'exposition.

Considérer a priori la grossesse chez une femme qui a été exposée au D.E.S. in utero comme une grossesse à risque.

Adresses utiles

Association Réseau DES France
Centre administratif
12 rue Martinon
40000 Mont de Marsan
Tél :05.58.75.50.04
www.des-france.org

Centres Régionaux de Pharmacovigilance et Centre de Renseignement sur les Agents Tératogènes
(voir coordonnées sur le site de l'Afssaps ou dans le dictionnaire Vidal)

