

DISTILBÈNE (DES) TROIS GÉNÉRATIONS

(Distilbène, Stilboestrol-Borne, diethylstilbestrol)

RÉSUMÉ DU GUIDE PRATIQUE pour les professionnels de santé et les "familles DES"

L'exposition au DES : une "maladie rare",
dont les conséquences évoluent.
Trois générations sont concernées.

Le DES est un modèle de perturbateur endocrinien.

POURQUOI PARLER ENCORE DU DES ?

Il a été prescrit en France de 1948 à 1977 aux femmes enceintes dans le but d'éviter les fausses couches et d'autres complications de grossesse, mais il s'est avéré inefficace.

Des effets indésirables sont apparus à partir des années soixante dix : cancers (adénocarcinome à cellules claires du col de l'utérus ou du vagin ou ACC) puis anomalies de la fertilité et des grossesses chez les «filles DES», exposées *in utero*.

L'histoire du DES n'est pas close ; les conséquences de cette exposition évoluent pour les différentes générations.

En France :

- 200 000 femmes ont pris du DES lors de leur(s) grossesse(s) entre 1948 et 1977, constituant la « 1^{ère} génération DES » : les « mères DES ».
- 160 000 enfants exposés *in utero* sont nés, « 2^{ème} génération DES » : ce sont les « filles et fils DES », âgés de 44 à 73 ans en 2021.
- Environ 300 000 « petits-enfants DES », les enfants des « filles ou fils DES », ont moins de 50 ans en 2021. C'est la « 3^{ème} génération DES ».
- Les filles et fils de la 4^{ème} génération doivent aussi être pris en compte.

POURQUOI CE GUIDE PRATIQUE ?

Les complications de l'exposition au DES font partie des « **maladies rares** » pour lesquelles l'information des professionnels de santé est difficile, d'autant plus que les générations de praticiens à même de prendre en charge ces pathologies se renouvellent.

C'est à partir de ce constat qu'est né ce projet : l'association Réseau D.E.S. France et son conseil scientifique ont élaboré cette **synthèse des connaissances actuelles**.

Ce « **résumé** » ainsi que la version complète de 28 pages peuvent être téléchargés à partir du site de l'association : www.des-france.org. **Ces documents sont destinés à favoriser l'échange d'informations entre professionnels de santé et « familles DES ».**

TOUTES LES PERSONNES EXPOSÉES EN SUBIRONT-ELLES LES CONSÉQUENCES ?

NON.

Si l'énumération de toutes les complications possibles du DES peut être impressionnante, il faut rappeler que la grande majorité des membres de « familles DES » ne subiront aucun effet ou des effets mineurs de cette exposition.

CONSÉQUENCES DE L'EXPOSITION ET PROPOSITIONS DE PRISE EN CHARGE, POUR CHAQUE GÉNÉRATION.

1^{ÈRE} GÉNÉRATION, « MÈRES DES »

Le risque de cancer du sein est légèrement augmenté, de 35% environ. Il est proposé de suivre les recommandations du programme national de dépistage de la Haute Autorité de Santé (HAS) : à ce jour, mammographie tous les deux ans, de 50 à 74 ans.

2^{ÈME} GÉNÉRATION EXPOSÉE *IN UTERO*

«FILLES DES»

Conséquences du DES :

- malformations de l'utérus, en « T », hypoplasique (de petite taille) et malformations du col de l'utérus,
- troubles de la fertilité et complications de grossesse (grossesses extra-utérines, fausses-couches et accouchements prématurés),
- augmentation modeste du risque de cancer du sein
- taux de dysplasies de haut grade (lésions précancéreuses) du col de l'utérus ou du vagin multiplié par deux,
- risque éventuel d'un cancer particulier (Adénocarcinome à Cellules Claires ou ACC) du col ou du vagin à un âge avancé, alors qu'il était observé avant 30 ans.
- augmentation du risque d'accident cardiaque, maladie coronaire et infarctus du myocarde.

Surveillance conseillée :

Suivi gynécologique annuel

→ Examen des seins

→ Examen gynécologique :

- EXAMEN AU SPÉCULUM :
 - il peut retrouver les anomalies caractéristiques du DES : adénose, malformations du col ou du vagin,
 - examen du col et du vagin à la recherche de lésions évoquant un ACC.

• DÉPISTAGE (FROTTIS) SPÉCIFIQUE

En raison des risques accrus de dysplasie du col ou du vagin, et d'ACC chez les « filles DES », **le dépistage diffère de celui de la population générale :**

• pour les dates :

- **dépistage annuel** et non tous les 5 ans,
- **à poursuivre au-delà de 65 ans,**
- **et après hystérectomie.**

• pour la méthode :

- **prélèvements au niveau du vagin** en plus du prélèvement habituel au niveau du col,
- **en milieu de recueil liquide.**
- **examen cytologique** (analyse des cellules) en première intention (et non test HPV, qui n'est pas adapté à l'ACC)

(Voir Guide complet / paragraphe Dépistage des cancers et dysplasies du col et du vagin)

Entre deux consultations annuelles, consulter sans retard en cas de perte de sang inexplicquée ou d'anomalie des seins.

Colposcopie (examen du col utérin à la loupe)

En cas de lésion suspecte ou de frottis anormal. Elle oriente éventuellement la biopsie (prélèvement d'un petit fragment).

Mammographie

En fonction du **niveau de risque global** comportant le risque lié au DES, modeste, et d'autres facteurs de risque éventuels, il conviendra de choisir entre **dépistage « standard »**, mammographie tous les deux ans de 50 à 74 ans (cas habituel), **ou un dépistage spécifique.**

Surveillance des grossesses

Avec des prescriptions en France jusqu'en 1977, de rares grossesses sont encore à même d'être suivies.

Leur prise en charge est guidée par le diagnostic précoce d'une grossesse extra-utérine puis par la réduction du risque de fausse-couche tardive et de prématurité.

Rappelons que l'assurance maladie a mis en place un **congé de type « maternité » spécifique** pour les grossesses chez les « filles DES » : indemnisation au taux maternité, dès le 1^{er} jour d'arrêt de travail – Cerfa n°n° 51178#02.

Contraception

Les particularités sont détaillées dans la version complète du guide pratique.

Risques cardiovasculaires

Sensibilisation de la patiente aux facteurs de risques modifiables : tabac, sédentarité, excès de poids ; surveillance de la tension artérielle.

(voir Guide complet / paragraphe Risques cardio-vasculaires)

«FILS DES»

Certaines anomalies génitales sont plus fréquentes chez eux : cryptorchidie (testicule non descendu à la naissance), kystes de l'épididyme (conduit entre le testicule et la prostate), hypospadias (orifice urinaire sous la verge) ou atrophie testiculaire. Ces anomalies sont **bénignes**. Elles ont été **dépistées et prises en charge chez le nouveau-né ou l'enfant** en bas âge.

Fertilité : après plusieurs études aux résultats discordants, la conclusion actuelle est que l'exposition *in utero* au DES n'augmenterait pas le risque d'infertilité.

Cancer du testicule. Après des publications discordantes, une synthèse publiée en 2019 trouve une augmentation de risque multiplié par trois. Notons que cette augmentation de risque ne devrait plus concerner les « fils DES » qui, en France, en 2021, ont dépassé l'âge habituel de survenue de ce cancer (avant 40 ans).

«FILLES et FILS DES» : effets psychiques

Une synthèse de 2011 de la *Revue Prescrire* apporte les conclusions suivantes sur ce sujet très débattu : l'exposition au DES *in utero* s'accompagne d'une vraisemblable augmentation du risque de troubles psychiques tels que dépression et troubles du comportement alimentaire.

3^{ÈME} GÉNÉRATION

En France, en 2021, cette "3^e génération DES" a moins de 50 ans, avec un âge moyen de 25 ans.

Enfants des «Filles DES»

1• Filles des « Filles DES »

- Fréquence accrue de règles irrégulières
- Pas d'augmentation de l'infertilité
- Augmentations modérées du taux de grossesses extra-utérines, fausses-couches et accouchements prématurés, qui demandent à être réévaluées sur une plus large population.
- Cependant pas de récurrence des nombreux accidents de grossesse qui avaient été observés chez leurs mères, les "Filles DES".

En pratique, ces informations amènent à proposer un suivi habituel en gynécologie et pour la surveillance des grossesses.

Comme pour toute femme, consulter sans retard en cas de symptômes gynécologiques tels que des saignements inhabituels.

2• Fils des « Filles DES »

Il a été observé une multiplication par 5 environ de la fréquence des **hypospadias**.

Le taux de cryptorchidies était augmenté dans une étude.

Noter que ces anomalies sont découvertes dès la naissance.

3• Filles et fils des « Filles DES »

Atrésie de l'œsophage (obstruction de l'œsophage). Deux études ont observé une augmentation significative de leur fréquence.

Il s'agit, là encore, d'une anomalie toujours découverte dès la naissance et opérée dans les premiers jours de vie.

Malformations cardiaques. Leur augmentation a été évoquée dans deux études mais de possibles biais incitent à une réévaluation de ce risque.

Infirmités Motrices Cérébrales (IMC)

Une forte élévation du taux d'IMC, liée à l'augmentation des naissances prématurées, a été rapportée dans une étude française. Cela représente la conséquence la plus sévère pour cette « troisième génération DES ».

Trouble du neuro-développement.

Une étude de 2018 a montré pour la première fois une augmentation significative des Troubles de Déficit d'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH).

Enfants des «Fils DES»

Dans une étude française rétrospective de 2018, il a été observé une possible augmentation des anomalies génitales chez les garçons, cryptorchidie (testicule non descendu à la naissance) et pénis de petite taille.

Il n'y avait pas d'augmentation des malformations génitales chez les filles.

Dans les deux sexes, il n'a pas été observé d'augmentation des malformations extra-génitales, en particulier digestives ou cardiaques.

SYNTHÈSE :

PRISE EN CHARGE PAR LE PRATICIEN

généraliste, gynécologue, obstétricien, sage-femme, pédiatre.

Mise à jour Septembre 2021

Génération DES	Gynécologie	Obstétrique	Pédiatrie
« MÈRES DES »	Dépistage cancer du sein « standard »		
« FILLES DES »	Dépistage cancer du sein standard Frottis annuel du col et du vagin (dysplasies, ACC)	Dépistage Grossesse Extra-Utérine Prévention prématurité	
« FILS DES »			Cryptorchidie Kystes de l'épididyme Hypospadias Atrophie testiculaire
ENFANTS DES « FILLES DES »			
« Petites-filles »	Irrégularité des règles Suivi sans particularité	Sans particularité	
« Petits-fils »			Hypospadias Cryptorchidie ?
« Petites-filles » « Petits-fils »			Atrésie œsophage Cardiopathie ? Infirmité Motrice Cérébrale Troubles du neuro-développement ?
ENFANTS DES « FILS DES »			
« Petits-fils »			Cryptorchidie ? Hypoplasie du pénis ?

Mise à jour septembre 2021 ; ce document est régulièrement actualisé, n'hésitez pas à consulter www.des-france.org pour télécharger la dernière version.

**POUR EN SAVOIR PLUS, TÉLÉCHARGEZ
LE GUIDE PRATIQUE DÉTAILLÉ**

données scientifiques, recommandations, bibliographie

www.des-france.org

RUBRIQUE PROFESSIONNELS DE SANTE

Anne LEVADOU

(Présidente de l'association)



Pr Michel TOURNAIRE

(membre du Conseil Scientifique de l'association)