

DISTILBÈNE (DES) TROIS GÉNÉRATIONS

(Distilbène, Stilboestrol-Borne, Diethylstilbestrol)

GUIDE PRATIQUE POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

L'exposition au DES : une « maladie rare »
dont les conséquences évoluent.

Introduction	3
L'essentiel (rappel de la version courte).....	4
CONSEQUENCES DE L'EXPOSITION ET PROPOSITIONS DE PRISE EN CHARGE, POUR CHAQUE GÉNÉRATION.....	4
A • 1 ^{ÈRE} GÉNÉRATION, « MÈRES DES ».....	4
B • 2 ^{ÈME} GÉNÉRATION, exposée <i>in utero</i>	4
B-1 • « FILLES DES ».....	4
B-2 • « FILS DES ».....	5
B-3 • « FILLES ET FILS DES » effets psychiques.....	5
C • 3 ^{ÈME} GÉNÉRATION, enfants des «FILLES DES».....	6
C-1 • « PETITES-FILLES DES ».....	6
C-2 • « PETITS-FILS DES ».....	6
C-3 • « PETITES-FILLES ET PETITS-FILS DES ».....	6
RESUMÉ : PRISE EN CHARGE PAR LE PRATICIEN.....	7
En savoir plus (version longue).....	8
A • 1 ^{ÈRE} GÉNÉRATION, « MÈRES DES ».....	8
B • 2 ^{ÈME} GÉNÉRATION.....	8
B-1 • « FILLES DES exposées <i>in utero</i> ».....	8
Cancer du sein.....	8
Anomalies de l'appareil génital, caractéristiques de l'exposition au DES <i>in utero</i> (A l'examen gynécologique; A l'hystérogrophie; Lésions génitales et leur dépistage; Infertilité et grossesses; Traitements particuliers).....	11
B-2 • « FILS DES ».....	15
B-3 • « FILLES ET FILS DES » effets psychiques.....	16
C • 3 ^{ÈME} GÉNÉRATION, enfants des «FILLES DES».....	17
D • 4 ^{ÈME} GÉNÉRATION, petits-enfants des «FILLES DES».....	18
Bibliographie	19
OUVRAGES.....	19
SITES INTERNET.....	19
ASSOCIATIONS.....	20
REFERENCES.....	20

Introduction

POURQUOI PARLER ENCORE DU DES ?

Le DES a été prescrit en France de 1950 à 1977 aux femmes enceintes dans le but d'éviter les fausses couches et d'autres complications de grossesse. Des effets secondaires sont apparus à partir des années soixante-dix : Adénocarcinome à Cellules Claires du col ou du vagin, 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 trois générations.

En France :

- 200 000 femmes ont pris du DES lors de leur(s) grossesse(s) entre 1950 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 40 à 67 ans en 2017.
- Les « petits-enfants DES », les enfants des « filles ou fils DES », sont âgés de moins de 47 ans en 2017. C'est la « 3^{ème} génération DES ».

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. La première partie de ce document « L'essentiel : conséquences et prise en charge » existe sous forme papier, et peut être obtenue sur demande auprès de Réseau D.E.S. France.

REMARQUE PRÉALABLE

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 de cette exposition.**

[RETOUR SOMMAIRE](#)

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

A•

1^{ÈRE} GÉNÉRATION, « MÈRES DES »

Le risque de cancer du sein est légèrement augmenté, multiplié par environ 1,35.

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.

B•

2^{ÈME} GÉNÉRATION, EXPOSÉE *IN UTERO*

B-1• « FILLES DES »

Certaines conséquences du DES ont été rapportées ou confirmées récemment :

- un risque de cancer du sein multiplié par deux,
- un taux de dysplasies de haut grade du col de l'utérus ou du vagin multiplié par deux,
- un risque d'Adénocarcinome à Cellules Claires (ACC) du col ou du vagin à un âge avancé alors qu'il était observé avant 30 ans.

Les conséquences sur la fertilité et l'évolution des grossesses, grossesses extra-utérines, fausses couches, surtout tardives et prématurité sont moins observées du fait de l'avancée en âge des « filles DES ».

Propositions de prise en charge

Suivi gynécologique annuel :

→ Examen clinique 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 des parois vaginales à la recherche de lésions évoquant un ACC.
 - frottis annuel du col et du vagin à poursuivre après 65 ans et après hystérectomie.
- Toucher vaginal : palper du col et des parois vaginales à la recherche d'un nodule.
Ce palper est susceptible d'apporter le seul signe d'un ACC lorsque celui-ci est sous muqueux.
- Colposcopie : en cas de lésion suspecte ou de frottis anormal. Elle oriente éventuellement la biopsie.

[RETOUR SOMMAIRE](#)

> Mammographie

Les « filles DES » ont un risque de cancer du sein multiplié par deux, semblable à celui d'une femme dont une parente au premier degré (mère, sœur ou fille) a eu un cancer du sein. Un tel doublement de risque est considéré comme une augmentation « modeste/modérée » par la HAS.

En pratique :

Le type de dépistage dépendra de l'évaluation du risque individuel de cancer du sein en tenant compte du risque lié au DES et d'autres facteurs de risques éventuels. En fonction du niveau de risque global, il sera proposé de suivre :

- soit le dépistage « standard » : mammographie tous les deux ans de 50 à 74 ans,
- soit un dépistage personnalisé (en particulier, avec un début des mammographies avant 50 ans).

Entre deux consultations annuelles, consulter sans retard en cas de perte de sang inexpliquée ou d'anomalie mammaire.

Surveillance des grossesses

Avec des prescriptions en France jusqu'en 1977, des grossesses peuvent être observées jusqu'en 2020 environ.

Cette 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 « maternité » spécifique pour les grossesses chez les « filles DES » : indemnisation au taux maternité, dès le 1^{er} jour d'arrêt de travail – Cerfa n° 51178#02.

B-2 • « FILS DES »

Certaines **anomalies génitales** sont plus fréquentes chez eux : cryptorchidie (testicule non descendu à la naissance), kyste de l'épididyme (conduit entre le testicule et la prostate), hypospadias (orifice urinaire sous la verge) ou atrophie testiculaire.

Ces anomalies sont bénignes. Elles sont 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 : une augmentation de risque était présente dans quatre études et absente dans trois autres. Notons que cette augmentation de risque éventuelle ne devrait plus concerner les « fils DES » qui, en France, en 2017, ont dépassé l'âge habituel de survenue de ce cancer (avant 40 ans).

B-3 • « 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, Enfants des «FILLES DES»

C-1• « PETITES-FILLES DES »

Ce sujet a fait l'objet de plusieurs recherches, la plus récente en France, dont **les résultats sont rassurants** :

- **il n'a pas été observé plus d'anomalies génitales chez les « petites-filles DES » que dans des groupes témoins ou dans la population générale.**
- **il n'a pas été mis en évidence d'anomalies de la fertilité ou de l'évolution des grossesses** chez ces « petites-filles » qui, en France, ont jusqu'à 47 ans en 2017.

Ces données amènent donc à proposer un **suivi gynécologique et obstétrical habituel**.

C-2• « PETITS-FILS DES »

Il a été observé une multiplication par 4 environ de la fréquence des **hypospadias**.

Le taux de cryptorchidie était augmenté dans une étude.

Insistons sur le fait que ces anomalies sont diagnostiquées chez le nouveau-né.

C-3• « PETITES-FILLES et PETITS-FILS DES »

Atrésie de l'œsophage (obstruction de l'œsophage). Trois études, dont deux ont trouvé 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 ».

RESUMÉ : PRISE EN CHARGE PAR LE PRATICIEN

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

Génération DES	Gynécologie	Obstétrique	Pédiatrie
« Mères DES »	Dépistage cancer du sein « standard »		
« Filles DES »	Dépistage cancer du sein adapté au niveau de risque global Frottis annuel (dysplasies, ACC)	Dépistage Grossesse Extra-Utérine Prévention prématurité	
« Fils DES »			Cryptorchidie Kystes de l'épididyme Hypospadias Atrophie testiculaire
« Petites-filles DES »	Sans particularité (pas plus d'anomalies génitales)	Sans particularité	
« Petits-fils DES »			Hypospadias Cryptorchidie ?
« Petites-filles DES » et « petits-fils DES »			Atrésie œsophage Cardiopathie ? Infirmité Motrice Cérébrale

Sources d'information, argumentaires, bibliographie

A•

1^{ÈRE} GÉNÉRATION, « MÈRES DES »

Il a été observé une légère augmentation du risque de cancer du sein :

- non significative pour Bibbo, en 1978 : 4,6% chez les femmes exposées contre 3,1% pour les témoins,
- significative pour Greenberg en 1984 : risque relatif (RR) 1,4, pour Colson en 1993 : RR 1,35, et pour Tounaire en 2016 : RR 1,29.

B•

2^{ÈME} GÉNÉRATION

B-1• « FILLES DES », EXPOSÉES *IN UTERO*

B-1-A CANCER DU SEIN

a) RISQUE

- **Echelle de risque, définie par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2014 :**

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1710848/fr/cancer-du-sein

On attribue aux femmes sans facteur de risque particulier de cancer du sein le niveau de référence 1.

C'est par comparaison avec cette population de référence que s'établit l'échelle de Risque Relatif (RR) avec 3 niveaux :

Niveau de risque	RR
Elevé	> 4
Modéré	> 2 - ≤ 4
Modeste	> 1,1 - ≤ 2

- **Facteurs de risques en France**

Caractéristiques des facteurs de risque du cancer du sein, par ordre décroissant de Risque Relatif (Sources : HAS 2014, INCa 2009, Palmer 2006, Tounaire 2015)

Risque élevé > 4

- Femme porteuse d'une mutation génétique BRCA 1 ou 2
- Antécédent personnel de cancer invasif du sein, de carcinome canalaire ou lobulaire *in situ*, ou d'hyperplasie atypique
- Densité mammaire élevée après la ménopause
- Antécédent de deux cancers du sein ou plus chez des parentes au premier degré
- Irradiation thoracique médicale à haute dose (Maladie de Hodgkin)

RETOUR SOMMAIRE

Risque modéré > 2 - ≤ 4

- Lésions proliférantes mammaire sans atypies
- Un cas de cancer du sein chez une parente de premier degré (mère, sœur, fille)
- **Exposition au DES *in utero***

Risque modeste > 1,1 - ≤ 2

- Traitement hormonal substitutif de la ménopause
- Nulliparité
- Ménopause tardive, ≥ 55 ans
- Age des premières règles < 12 ans
- Age de la première naissance > 30 ans
- Alcool
- Sédentarité
- Diabète
- Haut niveau de revenus
- Personnel navigant
- Obésité après la ménopause
- Contraception hormonale orale

- **Risque de cancer du sein après exposition au DES *in utero*, dans trois études.**

Auteurs	Pays	Dates	RR DES/ Témoins	IC 95%	RR DES/ Pop. générale	IC 95%
Palmer	USA	2006	1,91	1,09-3,33 (S)	-	-
Verloop	Pays Bas	2010	-	-	1,11	0,92-1,34 (NS)
Tournaire	France	2015	2,1	1,60-2,76 (S)	2,33	1,93-2,72 (S)

RR = Risque relatif - IC 95% = intervalle de confiance - S = significatif, NS = non significatif.

Ce risque apparaît multiplié par 2 environ dans les études américaine et française, par comparaison avec des femmes non exposées (Palmer 2006, Tournaire 2015).

Notons que les doses de DES en France étaient, en moyenne, inférieures aux doses américaines, ce qui avait fait espérer un risque de cancer du sein moins élevé chez nous. L'étude de 2015 en France a malheureusement trouvé un risque de même niveau qu'aux Etats-Unis (Tournaire 2012, 2014, 2015).

L'étude néerlandaise n'a pas trouvé d'augmentation significative de risque. Notons que la méthode de cette étude a été critiquée, du fait de l'absence de groupe témoin et parce que l'exposition au DES n'a pu être confirmée que dans une minorité de cas (Verloop 2010).

Les « filles DES », avec un probable risque relatif de cancer du sein de deux environ, se situent donc à la limite entre les niveaux de risques « modeste » et « modéré ».

b) DÉPISTAGE

• Recommandations de dépistage en France :

Dépistage du cancer du sein selon le niveau de risque :

- recommandations de la HAS http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1741602/#depistage
- recommandations conjointes du Ministère de la santé, de l'Assurance maladie et de l'Institut National du Cancer : <http://www.e-cancer.fr/content/download/85748/872816/file/Cancer-du-sein-aide-a-la-pratique-medecins-traitant-gynecologues-2014.pdf>

La HAS distingue à ce jour deux types de dépistage :

- **Dépistage « Standard »** : programme national de dépistage organisé
 - Examen clinique des seins une fois par an
 - Mammographie tous les deux ans de 50 à 74 ans.
- **Dépistage chez les femmes à risque**
Seules ont été retenues, pour un dépistage spécifique, certaines situations à risque élevé, donc avec un risque relatif supérieur à 4 (tableau 2). L'âge de début de la surveillance radiologique et son rythme sont « discutés au cas par cas ».
- Pour les situations de **risque modeste ou modéré**, donc pour les « **filles DES** », il n'a pas encore été formulé de recommandations. Des évaluations sont en cours à la HAS concernant, en particulier, la pertinence du dépistage de 40 à 49 et de 75 à 79 ans, chez certaines femmes.

• Recommandations à l'étranger pour les « filles DES » (sans risque supplémentaire)

Etats unis : dépistage « standard »

Le National Cancer Institute www.cancer.gov : <http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/hormones/des-fact-sheet#q9> et l' American Cancer Society (www.cancer.org <http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/othercarcinogens/medicaltreatments/des-exposure>) recommandent de « *suivre rigoureusement les recommandations de dépistage pour leur tranche d'âge* » donc actuellement les mêmes que le dépistage « standard » en France : mammographie tous les deux ans, de 50 à 74 ans.

Australie et Nouvelle Zélande : mammographie annuelle à partir de 40 ans.

Le Cancer Council Australia (www.cancer.org.au) en 2009 puis le Collège des Obstétriciens et Gynécologues (www.ranzcog.edu.au) en 2013, recommandent une mammographie annuelle à partir de 40 ans (alors que la recommandation « standard » est d'une mammographie tous les deux ans de 50 à 69 ans).

CONCLUSION PRATIQUE POUR LE DEPISTAGE

Examen clinique annuel des seins à partir de 30 ans, comme pour toutes les femmes.

Mammographies : en fonction du niveau de risque global, comportant le risque lié au DES (x2) et éventuellement d'autres facteurs de risque (tableau 2), il conviendra de choisir :

- soit le dépistage « standard » mammographie tous les deux ans, de 50 à 74 ans.
- soit un dépistage spécifique, avec en particulier, le début des mammographies avant 50 ans.

B-1-B ANOMALIES DE L'APPAREIL GENITAL, CARACTERISTIQUES DE L'EXPOSITION AU DES *IN UTERO*

Elles sont présentes chez les deux tiers des « filles DES » environ. Elles peuvent attirer l'attention sur l'exposition au DES ou aider à la confirmer.

a) A L'EXAMEN GYNÉCOLOGIQUE

- Adénose : présence d'épithélium glandulaire sur le col et/ou le vagin. (fig 1). Le diagnostic peut être facilité par le test au lugol.
- Col : saillie antérieure en "casquette d'aviateur" (fig 1), col hypoplasique (fig 2), pseudo polypes, sillon autour du col (fig 3).

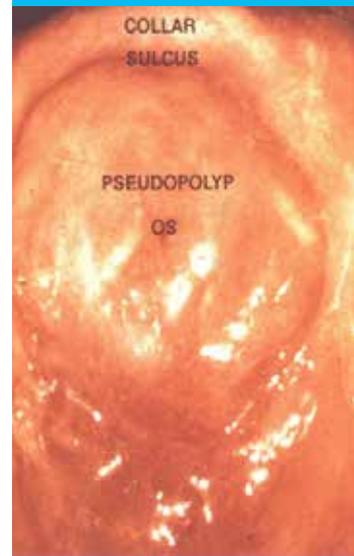
Figure 1 : Col avec saillie antérieure en "casquette d'aviateur" et adénose.



Figure 2 : Col hypoplasique (en haut) et adénocarcinome à cellules claires du vagin



Figure 3 : "Pseudo polype" avec sillon autour du col. (OS : orifice cervical)



b) A L'HYSTÉROGRAPHIE

En comparaison avec un utérus normal (fig 4), exemples de malformations typiques : utérus en T et hypoplasique (fig 5), utérus en T avec bords irréguliers et rétrécissements du corps (fig 6) et utérus en T avec rétrécissements au niveau du corps et des cornes (Fig 7).

Figure 4 : utérus normal



Figure 5 : utérus en T et hypoplasique

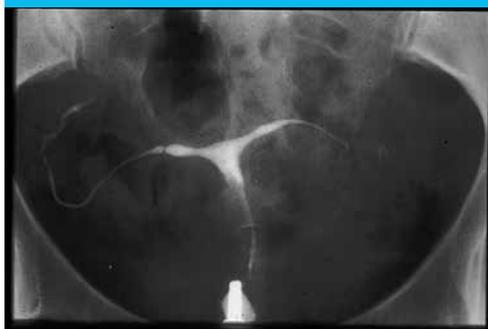


Figure 6 : utérus en T avec bords irréguliers et rétrécissements du corps



Figure 7 : utérus en T avec rétrécissements au niveau du corps et des cornes.



c) LÉSIONS GÉNITALES ET LEUR DÉPISTAGE

1• Adénocarcinome à Cellules Claires (ACC) du col ou du vagin

La découverte du lien entre exposition *in utero* au DES et ACC date de 1971 (Herbst).

Fréquence

La dernière évaluation rapporte 1 cas pour 625 « filles DES » (Troisi 2007), soit plus d'une centaine de cas probables en France.

Âges

Le pic de fréquence se produit chez les femmes jeunes, entre 20 et 30 ans.

Cependant, quelques cas plus tardifs sont maintenant rapportés (Keller 2001, Verloop 2010, Smith 2012, Herbst 2015). De plus, pour les ACC survenant hors exposition au DES, il se produit un deuxième pic de fréquence à 71 ans, tranche d'âge que les « filles DES », âgées en France de moins de 66 ans en 2015, n'ont pas encore atteinte.

Il existe donc un risque de cas tardifs d'ACC.

C'est pour ces raisons que le dépistage de l'ACC doit être poursuivi chez les « filles DES ».

Diagnostic

L'attention est parfois attirée par des saignements.

La lésion est diagnostiquée :

- par l'examen au spéculum, qui doit visualiser col et ensemble du vagin,
- lors du toucher vaginal, par le palper du col et du vagin à la recherche d'un nodule qui peut être sous muqueux,
- ou grâce au frottis (voir technique adaptée plus loin).

Une biopsie peut être faite directement ou orientée par la colposcopie.

La colposcopie est indiquée en cas d'anomalie à l'examen ou de frottis anormal.

2• Dysplasie cervicale ou vaginale

Les dysplasies de haut grade du col de l'utérus ou du vagin, sont plus fréquentes chez les « filles DES » que chez les femmes non exposées : risque relatif 2,1 (Hatch 2001), et 2,3 (Hoover 2011).

Ces dysplasies ont une particularité chez les « filles DES » : elles peuvent se situer au niveau du vagin en plus de la localisation habituelle sur le col.

3• Frottis

En raison des risques d'ACC et de dysplasie vaginale chez les « filles DES », les frottis diffèrent de ceux des recommandations standards : (http://www.cdc.gov/DES/consumers/about/effects_daughters.html#specific)

Pour leurs dates :

- frottis annuel au lieu d'un frottis tous les trois ans,
- poursuivre les frottis au delà de 65 ans,
- et après hystérectomie.

Pour leur technique :

 en plus des prélèvements habituels endocol et exocol :

- prélèvements au niveau du vagin : sur la circonférence de la partie supérieure puis, lors du retrait progressif du spéculum, pour la partie inférieure,
- prélèvement sur une éventuelle lésion suspecte.

4• Interventions sur le col

Schmidt et coll. (1980) ont attiré l'attention sur le risque de sténose après des interventions sur le col telles que la conisation. Ceci amène à privilégier, si possible, les interventions *a minima*, en particulier l'ablation à l'anse à la conisation chirurgicale classique.

d) INFERTILITÉ ET GROSSESSES

1• Infertilité : recommandations de l'ANSM en 2011

« Conduite à tenir en cas de problème de fertilité chez une jeune femme exposée au DES *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 hystérogrophie 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. » .

Noter une préoccupation plus particulière : éviter les grossesses multiples.

2• Grossesses

Evolution

Ces grossesses sont marquées par une fréquence accrue de certaines complications, tout spécialement les grossesses extra-utérines, les avortements tardifs et les accouchements prématurés.

EVOLUTION DES GROSSESSES CHEZ LES « FILLES DES », COMPARÉE À CELLE D'UN GROUPE TÉMOIN.
(*Tournaire CNGOF 2004 et Hoover 2011*)

Evolution	Risque relatif
Grossesses extra-utérines	4 à 13
Fausses couches 1 ^{er} trimestre	1,6 à 2,5
Fausses couches tardives	4 à 14
Accouchements prématurés	2 à 5
Pré-éclampsie	1,4
Hémorragie de la délivrance	1,9
Accouchements à terme	Non exposées : 84% / « Filles DES » : 51%

Surveillance

Rappelons que l'assurance maladie a mis en place un congé « maternité » spécifique pour les grossesses chez les « filles DES » : indemnisation au taux maternité, dès le 1^{er} jour d'arrêt de travail – Cerfa n° 51178#02. (http://www.certifmed.fr/file/m_certif_67_140810213547.pdf)

Les précautions pour la surveillance de ces grossesses sont rappelées par les recommandations de l'ANSM : « Toute grossesse chez une femme exposée *in utero* au DES doit être considérée a priori comme une grossesse à risque même si dans un grand nombre 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 : repos, réduction d'activité, arrêt de travail, suivi à domicile par une sage-femme, hospitalisation éventuelle, seront modulés en fonction des antécédents obstétricaux, des anomalies utérines éventuelles, de l'état du col et de son évolution.

En général un repos précoce est demandé car le risque de prématurité (ou d'avortements tardifs) 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. L'assurance maladie a mis en place un congé maternité exceptionnel pour les grossesses liées à l'exposition au Distilbène®.

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

RETOUR SOMMAIRE

Consulter aussi, pour la surveillance de la grossesse :

- Mise à jour en gynécologie obstétrique (Tournaire, CNGOF 2004).
- Technique de cerclage des cols hypoplasiques après exposition au DES *in utero* (Raynal 2005)
- Surveillance des grossesses chez les femmes exposées au DES *in utero*. (Tournaire - colloque 2010)

e) TRAITEMENTS PARTICULIERS

1• Hystéroplastie d'agrandissement.

Cette intervention, proposée dans le but d'améliorer le pronostic des grossesses, reste l'objet de débats. Nous rapportons les conclusions des recommandations de l'ANAES en 2003.

« Les données de quatre études ne permettaient pas d'apprécier l'efficacité et la sécurité de l'hystéroplastie d'agrandissement dans le traitement des anomalies utérines secondaires à l'exposition au DES. Cette intervention ne peut pas être systématique : des patientes exposées au DES *in utero* ayant des dysmorphies utérines notables ont pu mener des grossesses à terme. Il ne s'agit pas d'une intervention de première intention chez les patientes n'ayant aucun antécédent d'infertilité et/ou d'accident gravidique. Les experts recommandent qu'elle soit effectuée par un chirurgien ayant une bonne expérience de l'hystéroscopie ».

2• Traitement Hormonal Substitutif (THS)

Les « filles DES » ont été exposées *in utero* aux œstrogènes et on observe actuellement une augmentation de leur risque de cancer du sein. Connaissant les effets décrits des THS prolongés sur la fréquence du cancer du sein, il apparaît donc prudent d'utiliser le THS seulement si des symptômes sévères l'imposent, en préférant les doses les plus faibles et la durée la plus courte.

B-2• « FILS DES » EXPOSÉS *IN UTERO*

L'augmentation des **anomalies génitales** : cryptorchidie, kyste de l'épididyme, hypospadias et atrophie testiculaire, a été décrite par Grosgrve (1977), Palmer (2009).

Fertilité après plusieurs études aux résultats contradictoires, une étude portant sur une large cohorte, conclut à l'absence de trouble de la fertilité (Perez 2005).

Cancer du testicule : parmi les 7 études sur ce sujet, 3 n'ont pas montré d'augmentation de risque et 4 une augmentation significative. L'étude la plus importante portant sur 3613 hommes exposés au DES, comparés à un groupe témoin, a trouvé un risque relatif de 3 (Strohsnitter 2001, Tournaire 2010).

B-3• « FILLES ET FILS DES » : EFFETS PSYCHIQUES

En 2011, la revue *Prescrire* a fait une synthèse :

« **Troubles psychiques après exposition *in utero* au DES** » (anonyme, revue *Prescrire*, 2011).

En résumé, trois études à grands effectifs ont été retenues.

Une étude américaine de 1991 comparant 1711 femmes exposées *in utero* à 919 non exposées, a montré que plus de femmes exposées au DES avaient reçu le diagnostic d'anorexie mentale et/ou de boulimie, ou de perte de poids inexplicable (Gustavson 1991).

Une étude française de 2007, qui a comparé 1680 hommes et femmes exposés *in utero* et 1447 membres de leur fratrie non exposés, n'a pas trouvé de différences entre les deux groupes quant à la fréquence des hospitalisations en psychiatrie, des suicides, et des consultations auprès de psychiatres ou de psychologues. (Verdoux 2007)

Une étude américaine de 2010 comparant 1612 femmes exposées et 74628 femmes non exposées a conclu que les épisodes de dépression étaient 1,5 fois plus fréquents chez les « filles DES » (O'Reilly 2010).

L'association française HHORAGES cherche à « établir la relation de cause à effet entre la prise d'hormones sexuelles de synthèse lors des grossesses et tous les troubles générés, à plus ou moins long terme, chez les enfants issus de ces grossesses », en mettant « l'accent en particulier sur les troubles psychiques : dépressions récurrentes, anorexie, boulimie, maniaco-dépressions, schizophrénies associés ou non à des dysfonctionnements et/ou malformations. »

En 2012, une étude comparant les fratries de 529 familles, a recensé plusieurs centaines de cas de troubles psychiques chez les filles ou les garçons exposés *in utero* à des œstrogènes de synthèse (DES seul ou DES associé à de l'éthinylestradiol). Toutefois, les 529 familles interrogées sont membres de l'association HHORAGES, ce qui crée des biais importants (Soyer-Gobillard 2012). Selon le commentaire des auteurs eux-mêmes, cette étude ne correspond pas aux normes épidémiologiques.

Une nouvelle étude française a comparé 2566 femmes exposées *in utero* à 2967 femmes non exposées. La conclusion est une augmentation significative (RR 1,7) de consulter un psychologue ou un psychiatre, pour la population exposée (Verdoux, 2017).

Conclusion

Dans l'ensemble, ces données conduisent à considérer comme vraisemblable l'augmentation du risque de troubles psychiques tels que dépression et troubles du comportement alimentaire chez les personnes exposées *in utero* au DES.

Notons que se pose alors la question du mécanisme d'un tel effet : direct par action du DES sur le système nerveux ou indirect par effets secondaires des accidents de la vie tels que cancer, infertilité, accidents de grossesses liés au DES.



3^{ÈME} GÉNÉRATION, enfants des «FILLES DES»

C-1• « PETITES-FILLES DES »

Quelles sont les conséquences pour les filles de troisième génération ? Cette question est souvent posée par les membres des « familles DES » qui redoutent que se produisent, comme pour les « filles DES », des malformations, des troubles de la reproduction ou des tumeurs.

Malformations génitales

Il n'a pas été observé d'augmentation des anomalies génitales (Kaufman 2002, Titus-Ernstoff 2010, Epelboin 2010, Tournaire 2010 et Tournaire 2016).

Tumeurs

L'attention a été attirée par l'expérimentation chez la souris qui a montré une augmentation de cancers de l'utérus et de tumeurs bénignes ou malignes de l'ovaire.

Une étude sur ce sujet n'a montré aucune tumeur de l'utérus mais trois cas de tumeurs de l'ovaire : un cancer et deux tumeurs borderline (Titus-Ernstoff 2008). On ne peut conclure à partir de ces cas qui peuvent être liés au hasard. Aucun autre cas n'a été publié depuis 2008, en particulier dans l'étude française portant sur plus de 2000 « petites-filles DES », mais les recherches doivent être poursuivies (Tournaire 2016).

C-2• « PETITS-FILS DES »

Hypospadias

Il a été observé dans sept études un risque relatif d'hypospadias de l'ordre de 4 environ (extrêmes 1,7 et 21) (Epelboin 2010, Kalfa 2011, Tournaire 2016).

Une augmentation du taux des cryptorchidies a été rapportée dans une étude (Tournaire 2016).

C-3• « PETITES-FILLES et PETITS-FILS DES »

Atrésie de l'œsophage

Trois études ont rapporté une augmentation de fréquence : Felix et coll. (2007) a évoqué cette augmentation aux Pays-Bas, Titus-Ernstoff (2010) a trouvé un doublement dans la cohorte américaine par rapport au taux attendu mais cette différence n'était pas significative. Dans l'étude française (Tournaire 2016) l'augmentation du nombre d'atrésies était hautement significative.

Malformations cardiaques

Une étude américaine avait évoqué une augmentation des malformations cardiaques chez les « petites-filles DES » (Titus-Ernstoff 2010). L'étude française, comparant plus de 4000 enfants de troisième génération exposés à plus de 6000 témoins, a rapporté une augmentation significative de l'ensemble des malformations cardiaques (Tournaire 2016). L'examen détaillé de onze de ces malformations a fait apparaître une augmentation du taux de tétralologies de Fallot, non significative par rapport aux témoins mais significative par rapport à la population générale. Ces données constituent un signal d'alarme qui incite à poursuivre les recherches.

Infirmités Motrices Cérébrales (IMC)

La comparaison des petits-enfants exposés et non exposés a montré une forte élévation du taux d'IMC, avec un risque relatif de 10,5, lié à l'augmentation des naissances prématurées. Ces IMC représentent la conséquence la plus sévère pour cette troisième génération (Tournaire 2016).

[RETOUR SOMMAIRE](#)



4^{ÈME} GÉNÉRATION, petits-enfants des «FILLES DES»

Pour la 4^{ème} génération : la question d'une transmission pour l'espèce humaine se pose, puisque des anomalies ont été observées chez l'animal. Elles sont considérées comme possibles par les spécialistes de la transmission transgénérationnelle d'altérations épigénétiques [Fénichel 2015].

Bibliographie

OUVRAGES

Pr Bernard BLANC – Les enfants du Distilbène®

1991 - Editions Arnette

Dr Anne CABAU - Pour que l'enfant paraisse

1991 - Editions Flammarion – Collection Santé Mode d'Emploi

Pr Jean-Claude PONS – Les nouvelles grossesses

1996 - Collection questions - Presses Universitaires de France

Pr Hervé FERNANDEZ – Traité de gynécologie

2004 - Editions Flammarion - Collection «Médecines-Sciences»

Pr Jean-Claude PONS, Dr Karen Perrouse-Menthonnex – Soigner la femme enceinte

2005 - Editions Masson - Collection « Abrégé »

Pr Michel TOURNAIRE – Le bonheur d'être mère, la grossesse après 35 ans

2005 - Editions Odile Jacob

Pr Bernard BLANC, Pr Florence BRETELLE, Pr Aubert AGOSTINI - Le Distilbène 30 ans après

2007 - Editions Springer

Réseau D.E.S. France « GUIDE PRATIQUE DES, Distilbène Stilbœtrol-Born »

2008- http://www.des-france.org/documents/guide_pratique-des_2008.pdf

DES (Distilbène Stilbœtrol) : trois générations - Réalités, perspectives

2010 - Levadou A. Tournaire M. - Réseau D.E.S. France éditeur - Diffusion Vigot Maloine

SITES INTERNET

France

• **Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé** : www.ansm.sante.fr

En particulier : http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a2abb4db0658b-1c97ade1be777f219ce.pdf

• **Haute Autorité de Santé** : www.has-sante.fr

(Recommandations dépistage du cancer du sein 2004, 2011, 2014, 2015)

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2024559/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-du-sein

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf

• **Institut National du Cancer (INCa)** : www.e-cancer.fr

Dépliant « aide à la pratique » : Cancer du sein, quelles modalités de dépistage, pour quelles femmes ?

Collection Outils de bonnes pratiques / Outils médecins traitants

<http://www.e-cancer.fr/content/download/85748/872816/file/Cancer-du-sein-aide-a-la-pratique-medecins-traitant-gynecologues-2014.pdf>

[RETOUR SOMMAIRE](#)

Etats-Unis

- **American Cancer Society** : www.cancer.org
Pages consacrées au DES : <http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/othercarcinogens/medicaltreatments/des-exposure>
- **Centers for Diseases Control and Prevention** : www.cdc.gov
Site consacré au DES : <http://www.cdc.gov/des/index.html>
- **National Cancer Institute** : www.cancer.gov
Pages consacrées au DES :
<http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/hormones/des-fact-sheet>

Canada

- **Société canadienne du cancer** : www.cancer.ca
Pages consacrées au DES : <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-101/what-is-a-risk-factor/hormones/des/?region=qc>

Australie

- **Cancer Council Australia** : www.cancer.org.au
Pages consacrées au DES :
<http://www.cancer council.com.au/wp-content/uploads/2010/09/2014-DES-Factsheet.pdf>
- **Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists** :
<http://www.ranzcog.edu.au/>
En particulier : http://www.ranzcog.edu.au/component/docman/doc_download/905-diethylstilboestrol-des-exposure-in-utero-c-obs-56.html?Itemid=946

ASSOCIATIONS

DES Action USA : www.desaction.org
Hhorages-France : <http://www.hhorages.com>
Réseau D.E.S. France : www.des-france.org

RÉFÉRENCES

Afssaps / ANSM - Mise au point : Complications liées à l'exposition *in utero* au diéthylstilbestrol (DES) (Distilbène®, Stilboestrol-Borne®) Actualisation 2011.
http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a2abb4db0658b1c97ade1be777f-219ce.pdf

ANAES / HAS. Evaluation de l'hystéroplastie d'agrandissement dans le traitement des anomalies utérines secondaires à l'exposition au diéthylstilbestrol 2003.
<http://www.des-france.org/documents/anaes-2003-evaluation-de-l-hysteroplastie-d-agrandissement.pdf>

Bibbo M, Haenszel WM, Wied GL, Hubby M, Herbst AL. A twenty-five-year follow-up study of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy. *N Engl J Med.* 1978;298:763-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/628409>

Colson T, Greenberg ER, Noller K, Resseguie L, Van Bonnekom C, Heeren T, Zhang Y. Breast cancer in mothers prescribed diethylstilbestrol in pregnancy. Further follow up. *JAMA.* 1993;269:2096-100.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468763>

Epelboin S. Filles et garçons de la 3^e génération influence de l'exposition intra-utérine au DES sur la descendance des femmes exposées. In Levadou A, Tournaire M. *DES Trois générations : réalités – perspectives.* Réseau D.E.S. France éditeur, Mont de Marsan. 2010:127-42.
http://www.des-france.org/_uploads/colloques/3eme-generation-s-epelboin.pdf

Felix JF, Steegers-Theunissen RPM, de Walle HEK, de Klein A, Torfs CP, Tibboel D. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in children of women exposed to diethylstilbestrol *in utero*. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:38.e1-e5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17618749>

Fénichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N. The history of Distilbène® (Diethylstilbestrol) told to grandchildren--the transgenerational effect. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015;76:253-9.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25934356>

Greenberg ER, Barnes AB, Resseguie L, Barret JA, Burnside S, Lanza LL, Neff RK, Stevens M, Young RH, Colton T. Breast cancer in mothers given diethylstilbestrol in pregnancy. *N Engl J Med.* 1984;311:1393-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6493300>

Grosgrove M, Benton B, Henderson BE. Male genitourinary abnormalities and maternal diethylstilbestrol. *J Urol.* 1977;117:220-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/833973>

Gustavson CR, Gustavson JC, Noller KL, O'Brien PC, Melton LJ, Pumariega AJ, Kaufman RH, Colton T. Increased risk of profound weight loss among women exposed to diethylstilbestrol *in utero*. *Behav Neural Biol.* 1991;55:307-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2059190>

Hatch EE, Herbst AL, Hoover RN, Noller KL, Adam E, Kaufman RH, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, Hyer M, Hartge P, Robboy SJ. Incidence of squamous neoplasia of the cervix and vagina in women exposed prenatally to diethylstilbestrol (United States). *Cancer Causes Control.* 2001;12:837-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11714112>

Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of vagina : association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med.* 1971;284:878-81.
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197104222841604>

Herbst AL, Anderson D. Diethylstilbestrol (DES) Pregnancy Treatment: A Promising Widely Used Therapy with Unintended Adverse Consequences. *AMA J Ethics.* 2015;17:865-70.
<http://journalofethics.ama-assn.org/2015/09/mhst1-1509.html>

Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, Adam E, Bond B, Cheville AL, et coll. Adverse health outcomes in women exposed *in utero* to diethylstilbestrol. *N Engl J Med.* 2011;365:1304-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21991952>

RETOUR SOMMAIRE

Kalfa N, Paris F, Soyer-Gobillard MO, Daures JP, Sultan C. Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. Fertil Steril. 2011;95:2574-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21458804>

Kaufman RH, Adam E. Findings in female offspring of women exposed in utero to diethylstilbestrol. Obstet Gynecol. 2002;99:197-200. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11814496>

Keller C, Nanda R, Shannon RL, Amit A, Kaplan AL. Concurrent primaries of vaginal clear cell adenocarcinoma and endometrial adenocarcinoma in a 39-year old woman with in utero diethylstilbestrol exposure. Int J Gynecol Cancer. 2001;11:247-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11437935>

O'Reilly EJ, Mirzaei F, Forman MR, Ascherio A. Diethylstilbestrol exposure in utero and depression in women. Am J Epidemiol. 2010;171:876-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20332145>

Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, Troisi R, Titus-Ernstoff L, Strohsnitter W, Kaufman R, Herbst AL, Noller KL, HYER M, Hoover RN. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers. 2006;15:1509-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896041>

Palmer JR, Herbst AL, Noller KL, Boggs DA, Troisi R, Titus-Ernstoff L, Hatch EE, Wise IA, Strohsnitter WC, Hoover RN. Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero : a cohort study. Environ Health. 2009;8:37-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19689815>

Perez KM, Titus-Ernstoff L, Hatch EE, Troisi R, Wactawski-Wende J, Palmer JR, Noller K, Hoover RN. Reproductive outcomes in men with prenatal exposure to diethylstilbestrol. Fertil Steril. 2005;84:1649-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16359959>

Prescrire - Anonyme - Troubles psychiques après exposition in utero au DES : La Revue Prescrire, 2011;31:513-16 http://www.des-france.org/distilbene/distilbene_article.php?rubrique=17#recherches

Raynal P, Le Meaux JP, Epelboin S, Tournaire M. Technique de cerclage prophylactique précoce des cols hypoplasiques après exposition au DES in utero. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2005;34:572-80. <http://www.em-consulte.com/article/115423/technique-de-cerclage-prophylactique-precoce-des-c>

Schmidt G, Fowler WC jr. Cervical stenosis following minor gynecologic procedures on DES-exposed women. Obstet Gynecol. 1980;56:333-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7422172>

Smith EK, White MC, Weir HK, Peipins LA, Thompson TD. Higher incidence of clear cell adenocarcinoma of the cervix and vagina among women born between 1947 and 1971 in the United States. Cancer Causes Control. 2012;23:207-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22015647>

Soyer-Gobillard MO, Sultan C. Behavioral and Somatic Disorders in Children exposed in utero to Synthetic Hormones : a Testimony-Case Study in a French Family Troop

In: State of The Art of Therapeutic Endocrinology 2012, Intech Sameh Magdeldin Editeur. 67-86.

<http://www.intechopen.com/books/references/state-of-the-art-of-therapeutic-endocrinology/behavioral-and-somatic-disorders-in-children-exposed-in-utero-to-synthetic-hormones-a-testimony-case>

Strohsnitter WC, Noller KL, Hoover RN, Robboy SJ, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, Kaufman RU, Adam E, Herbst AL, Hatch EE. Cancer risk in men exposed in utero to diethylstilbestrol.

J Nat Cancer Inst. 2001;93 :545-51.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11287449>

Titus-Ernstoff L, Troisi R, Hatch EE, Hyer M, Wise LA, Palmer JR, Kaufman R, Adam E, Noller K, Herbst AL, Strohsnitter W, Cole BF, Hartge P, Hoover RN. Offspring of women exposed in utero to diethylstilbestrol (DES) : a preliminary report of benign and malignant pathology in the third generation. Epidemiology.

2008;19:251-7.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18223485>

Titus-Ernstoff L, Troisi R, Hatch EE, Palmer JR, Hyer M, Kaufman R, Adam E, Noller K, Hoover RN. Birth defects in the sons and daughters of women who were exposed in utero to diethylstilbestrol (DES).

Int J Androl. 2010;33:377-84.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002218>

Tournaire M, Epelboin S, Lafay-Pillet MC, Bulwa S, de Medeiros N, Raynal P. Surveillance des grossesses chez les femmes exposées au DES in utero.

In Carbonne B. Mises à jour en gynécologie et obstétrique CNGOF Paris 2004:79-107.

http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/conf2004/conf/023/index.htm

Tournaire M. Surveillance des grossesses chez les femmes exposées au DES in utero.

In Levadou A. Tournaire M. DES Trois générations : réalités – perspectives.

Réseau D.E.S. France éditeur, Mont de Marsan. 2010:81-95.

http://www.des-france.org/_uploads/colloques/surveillance-grossesses-des-m-tournaire.pdf

Tournaire M, Haie-Meder C. Cancer et DES : 3 générations. In Levadou A. Tournaire M. DES Trois générations : réalités – perspectives. Réseau D.E.S. France éditeur, Mont de Marsan. 2010:143-159.

http://www.des-france.org/_uploads/colloques/des-cancer-3-generation-m-tournaire-c-haie-meder.pdf

Tournaire M, Devouche E, Epelboin S, Cabau A. Diethylstilbestrol exposure : evaluation of the doses received in France. Eur J Epidemiol. 2012;27:315-6.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22618853>

Tournaire M, Epelboin S, Devouche E. Histoire du diethylstilbestrol. Thérapie. 2014;69:101-114.

<http://www.journal-therapie.org/articles/therapie/abs/2014/01/th142204/th142204.html>

Tournaire M, Devouche E, Espié M, Asselain B, Levadou A, Cabau A, Dunbavand A, Grosclaude P, Epelboin S. Cancer risk in women exposed to diethylstilbestrol in utero. Thérapie. 2015;70:433-441.

<http://www.journal-therapie.org/articles/therapie/abs/2015/05/therapie150030/therapie150030.html>

Tournaire M, Epelboin S, Devouche E, Viot G, Le Bidois J, Cabau A, Dunbavand A, Levadou A. Adverse health effects in children of women and men exposed in utero to DES. *Therapie.* 2016;71:395-404.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27203157>

Tournaire M, Devouche É, Epelboin S. Answer to UCB letter to the editor concerning “cancer risk in women exposed to diethylstilbestrol in utero”.
Therapie. 2016 [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.therap.2016.09.003.

Troisi R, Hatch E, Titus-Ernstoff I, Hyer M, Palmer J, Robboy S, Strohsnitter W, Kaufman R, Herbst A, Hoover R. Cancer risk in women prenatally exposed to diethylstilbestrol. *Internat J of Cancer.* 2007;121:356-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17390375>

Verdoux H, Roperts J, Costigliola D, Clavel-Chapelon F, Paoletti X. Serious psychiatric outcome of subjects prenatally exposed to diethylstilboestrol in E3N cohort study.
Psychol Med. 2007;37:1315-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17407619>

Verdoux H, Devouche E, Tournaire M, Levadou A. Impact of prenatal exposure to diethylstilbestrol (DES) on psychological outcome: a national survey of DES daughters and unexposed controls. *Arch Womens Ment Health.* 2017;20:389-395
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28064340>

Verloop J, van Leeuwen FE, Helmerhorst TJM, van Boven HH, Rookus MA. Cancer risk in DES daughters. *Cancer Causes Control.* 2010;21:999-1007
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20204493>

MISE À JOUR JUIN 2017

Anne Levadou, Présidente de l'association

Pr Michel Tournaire, Membre du Conseil Scientifique de l'association

*Réseau D.E.S. France Association loi 1901 à but non lucratif, agréée par le Ministère des Affaires Sociales et de la Santé.
 SIREN 400 979 118 - SIRET 400 979 118 000 33 - APE 9499 Z
 Siège social : Réseau D.E.S. France – 11 rue du Chemin Vert (bureaux de la FNATH) 75011 Paris - www.des-france.org*

RETOUR SOMMAIRE