

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 47 à 76 ans en 2024.
- Environ 300 000 « petits-enfants DES », les enfants des « filles ou fils DES », ont moins de 56 ans en 2024. 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 38 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

→ Dépistage spécifique :

En raison du risque d'Adénocarcinomes à Cellules Claires (cancers ACC) tardifs et du risque de lésions intraépithéliales (dysplasies) du col et du vagin, il est dorénavant proposé le dépistage suivant :

- prélèvement col et vagin (avec le même dispositif),
- association cytologie et test HPV,
- **tous les trois ans,**
- **jusqu'à 65 ans, même en cas d'hystérectomie.**

Cette surveillance concerne les « filles DES » dont les résultats des tests précédents sont sans particularité.

Si vous n'êtes pas dans cette situation, votre médecin vous indiquera la conduite à tenir, à savoir un suivi rapproché.

Entre deux consultations annuelles, consulter sans retard en cas de perte de sang inexplicée 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, ces grossesses seront maintenant rares.

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 le Guide complet. (voir paragraphe contraception p20)

Risques cardiovasculaires

Surveillance de la tension artérielle, sensibilisation aux facteurs de risques modifiables : tabac, sédentarité, excès de poids.

(voir Guide complet / paragraphe Risques cardio-vasculaires p19)

Ménopause

La ménopause a des particularités chez les « filles DES ». Sa prise en charge dépend d'une analyse personnalisée qui doit tenir compte de l'intensité des effets négatifs de la ménopause tels que bouffées de chaleur et ostéoporose, des effets favorables ou défavorables du traitement hormonal de la ménopause et bien sûr des souhaits de la femme.

Le traitement hormonal de la ménopause peut être prescrit chez les « filles DES » après évaluation de la balance bénéfiques / risques puis réévaluation chaque année.

(voir Guide complet / paragraphe Ménopause page 20).

«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 : la conclusion actuelle est que l'exposition *in utero* au DES n'augmenterait pas le risque d'infertilité.

Cancer du testicule : une méta-analyse publiée en 2019 trouve une augmentation de risque multiplié par trois. Notons que ce cancer survient habituellement 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 2023, cette "3^e génération DES" a moins de 55 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.

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.

Mise à jour Février 2024 ; 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



Guide complet téléchargeable en bas de chaque page du site

Anne LEVADOU

(Présidente de l'association)



Pr Michel TOURNAIRE

(membre du Conseil Scientifique de l'association)