

DES
(Distilbène - Stilboestrol)

**Trois générations :
réalités - perspectives**



Sous la direction
d'Anne Levadou et du Pr Michel Tournaire

DES
(Distilbène® - Stilboestrol®)

Trois générations :
réalités - perspectives



Editeur
Réseau D.E.S. France
Centre administratif
1052 rue de de la Ferme de Carboué
40000 MONT DE MARSAN
Site internet : www.des-france.org
© Réseau D.E.S. France 2010

Avec le soutien du Ministère de la Santé et des Sports

Hommage à Pat Cody



Pat Cody (1923-2010)

À la suite d'un article paru en avril 1971, Pat est sensibilisée sur le lien entre DES et cancer pour des jeunes filles. Elle s'informe auprès du ministère fédéral de la santé à Washington.

La réponse prudente « étude en cours, nous ne voulons pas affoler les femmes... » va l'alerter. À partir de là, elle mettra tout son dynamisme pour que l'information parvienne à toute personne concernée sur notre planète.

Chaque groupe DES Action dans le monde bénéficiera de ses compétences.

Tous ceux et celles qui ont rencontré Pat peuvent témoigner de ses qualités humaines.

Le colloque du 19 novembre 2010 organisé au Palais du Luxembourg lui a été dédié, ainsi que le présent ouvrage.

LISTE DES AUTEURS

Dr Anne CASTOT

Chef du Service de l'évaluation, de la surveillance du risque et de l'information sur le médicament à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), Saint-Denis

Dr Jean-Marie COHEN

Gérant et Directeur Scientifique d'OPEN ROME (Réseaux d'Observation des Maladies et des Epidémies), Paris

Dr Sylvie EPELBOIN

Praticien hospitalier en gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction
Co-responsable du Centre d'Assistance Médicale à la Procréation de la maternité de l'Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Pr Patrick FENICHEL

Professeur d'endocrinologie et médecine de la Reproduction, INSERM U895
Chef de Service au Centre Hospitalier Universitaire, Nice

Dr Christine HAIE MEDER

Oncologue Radiothérapeute
Chef de service de curiethérapie à l'Institut Gustave Roussy, Villejuif

Mme Anne LEVADOU

Présidente de Réseau D.E.S. France

Mme Barbara MINTZES

DES Action Canada,
Therapeutics Initiative, Université de Colombie Britannique

M. Laurent NEYRET

Maître de conférences en droit - Directeur du Master 2 « droit de la santé »
Université de Versailles St Quentin

Pr Christian QUEREUX

Professeur de gynécologie obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire, Reims

Dr Jean-Marc RIGOT

Andrologue - Chef du service d'Andrologie du Centre Hospitalier Régional
Universitaire, Lille

M. Jean-Pierre SUEUR

Sénateur du Loiret, Vice-président de la Commission des Lois du Sénat, ancien ministre

Pr Michel TOURNAIRE

Professeur de gynécologie obstétrique, ancien chef de service à l'hôpital Saint-Vincent de Paul – Paris

TABLE DES MATIÈRES

Le Distilbène (DES) : une histoire exemplaire

Le DES : une histoire exemplaire. L'expérience française	11
Anne LEVADOU (Reseau D.E.S. France)	
« Nous n'avons pas eu de problème ici »	
L'expérience internationale du DES	21
Barbara MINTZES (DES Action Canada)	

Conséquences du DES et prises en charge

« Filles DES » (2^e génération)

Retentissement sur la fertilité féminine.	
De l'exposition au Distilbène® <i>in utero</i>	47
Sylvie EPELBOIN (Hôpital Bichat - Paris)	
Surveillance des grossesses chez les femmes exposées au DES <i>in utero</i>	81
Michel TOURNAIRE (Paris)	
Traitements médicaux et chirurgicaux	97
Aurélien BINET, Christian QUÉREUX (CHRU - Reims)	

« Fils DES » (2^e génération)

"Fils DES" (2 ^e génération) : anomalies, fertilité	119
Jean-Marc RIGOT (CHRU Lille)	

Questions actuelles

Filles et garçons de la 3 ^e génération. Influence de l'exposition intra-utérine au DES (Distilbène®) sur la descendance des femmes exposées	127
Sylvie EPELBOIN (Hôpital Bichat - Paris)	
Cancer et DES : 3 générations	143
Michel TOURNAIRE (Paris), Christine HAIE MEDER (IGR - Villejuif)	
Contribution de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) au dossier diéthylstilbestrol (DES)	161
Anne CASTOT, Marie-Laure VEYRIES (AFSSAPS - Paris)	
L'affaire du DES, moteur d'évolution du droit	167
Laurent NEYRET (Paris)	

Leçons/Avenir - le point de vue...

DES : dix leçons pour la santé publique	181
Jean-Marie COHEN (Paris)	
Une bataille de plus de cinq ans pour obtenir l'application de la loi.	
Le point de vue d'un Sénateur	191
Jean-Pierre SUEUR (Loiret)	
L'exposition au distilbène : une expérimentation humaine involontaire riche en enseignements	201
Patrick FENICHEL (CHU - Nice)	

Conséquences du DES et prises en charge de la 2^e génération : traitements médicaux et chirurgicaux proposés aux « filles DES »

Aurélien BINET, interne
Christian QUÉREUX, Professeur

Service de gynécologie obstétrique - CHU Alix de Champagne, Reims

Le diéthylstilbestrol (DES) est un œstrogène non stéroïdien synthétisé pour la première fois en 1938. Il a été commercialisé en France de 1948 à 1977 dans l'indication « prévention des avortements spontanés, des accouchements prématurés et des hémorragies gravidiques ».

En France, environ 200 000 femmes enceintes et leurs enfants y ont été exposés, d'après les données extraites d'une enquête de l'INSERM et les chiffres de ventes du laboratoire. Le nombre de filles exposées *in utero* au DES a été estimé à 80 000.

Les conséquences de l'utilisation du DES sont toujours d'actualité. Nous souhaitons dans ce travail aborder deux points particuliers :

- le surcroît de cancer du sein, connu chez les mères, mais aussi chez les « filles DES », notion récemment rapportée,
- une évaluation de l'hystéroplastie d'agrandissement, proposée pour diminuer le taux d'accouchements prématurés liés à la prise de DES.

1. RAPPEL SUR LE CANCER DU SEIN CHEZ LES FEMMES AYANT REÇU DU DIÉTHYLSTILBESTROL PENDANT LA GROSSESSE

Avant d'envisager le risque pour les « filles DES », il paraît légitime de rappeler le risque pour les femmes ayant pris du DES durant leur grossesse.

Épidémiologie

Facteurs de risque

- Les facteurs principaux de risque pour le cancer du sein reconnus actuellement sont :
 - l'âge, avec une période charnière à cinquante ans,
 - l'hérédité, avec la mise en évidence des anomalies portant sur le gène BRCA 1 localisé sur le chromosome 17 et BRCA 2 sur le chromosome 13,
 - l'existence de lésions prolifératives avec hyperplasie atypique (canaulaire ou lobulaire) découvertes lors d'une biopsie antérieure [Risque Relatif (RR) 4 à 5],
 - et enfin, une histoire familiale (au moins deux parentes du premier degré atteintes d'un cancer du sein (ou de l'ovaire), surtout avant la ménopause (RR 3 à 5).
- Avec un RR évalué à 1,5, la prise de DES s'inscrit dans la catégorie des facteurs de risque d'importance mineure tout comme une ménopause tardive ou un traitement hormonal substitutif. Depuis 1984, l'augmentation significative du risque de cancer du sein est connue chez les femmes ayant reçu du Distilbène® pendant leur grossesse [1].
- Colton *et al.* ont évalué en 1993 [2] ce risque à environ 30 % avec un RR à 1,35 (95 % IC : 1,05-1,74). Ce taux n'est pas dépendant du temps : après 30 ans d'exposition, ce risque ne se modifie pas pour autant (RR = 1,33 ; 95 % IC : 0,95-1,87). Cette étude révèle donc pour la première fois le DES comme agent carcinogène dans le cancer du sein. Une étude plus récente de cohorte datant de 2000 reprenant l'ensemble des études de cohortes conclut également à une association significativement positive entre le DES et le risque de développer un cancer du sein [3].

Mécanismes

Le mécanisme par lequel le DES agit comme acteur carcinologique dans l'apparition du cancer du sein est encore mal connu.

Toutefois, sont évoquées :

- des modifications du taux des hormones sexuelles dans le sérum accélérant la duplication de l'ADN, induisant une hyperplasie atypique et des changements structuraux au niveau de la glande mammaire [4],
- l'implication des récepteurs aux œstrogènes (RE).

Deux modes d'action principaux des RE sont décrits : la voie génomique est la plus classique et la mieux connue ; elle correspond à la situation où les RE agissent comme des facteurs de transcription modulant l'expression des séquences régulatrices des gènes œstrogènes. D'autre part, les voies non-génomiques correspondent aux effets des RE sur les voies de signalisations intracellulaires, notamment calcium-dépendantes pouvant se traduire également sur la régulation de gènes. La principale pathologie liée à un dérèglement du fonctionnement des œstrogènes et leurs récepteurs est le cancer du sein hormono-dépendant. En effet, près de 60 % des tumeurs cancéreuses mammaires présentent initialement une croissance dépendante des œstrogènes.

L'argumentaire employé il y a 20 ans évoquait une exposition massive aux œstrogènes à des doses jugées excessives dans des périodes courtes, mais critiques, comme l'augmentation rapide de la masse tissulaire mammaire pendant la grossesse, pouvant augmenter le risque de développer un cancer du sein [5].

Et les autres cancers gynécologiques chez les « mères DES » ?

Il existe à l'heure actuelle peu d'études suggérant l'implication du DES comme facteur de risque de cancer de l'endomètre et des ovaires, et la corrélation positive n'est pas statistiquement prouvée.

Pour l'endomètre

Autunes *et al.*, en 1979, ont étudié la relation entre œstrogène exogène et cancer de l'endomètre chez 451 patientes exposées contre 888 femmes contrôle [6]. Le risque de carcinome endométrial était multiplié par 7 chez les femmes exposées aux œstrogènes et par 15 chez les utilisatrices d'œstrogènes sur une durée de plus de 5 ans. Ce risque était retrouvé pour le diéthylstilbestrol et concernait tous les types de tumeurs. Le risque estimé d'association entre œstrogène (dont le DES) et cancer de l'endomètre est de 6 (95 % IC : 3,7-9,7). Ce risque paraît

très exagéré pour une période si courte de prise pendant la grossesse alors qu'il faut des années d'exposition isolée aux estrogènes pour augmenter le risque endométrial en ménopause.

Pour l'ovaire

- Un suivi de 908 femmes ayant reçu du Premarin® (œstrogène issu d'urine de juments) comme traitement symptomatique de leur ménopause a mis en évidence 8 cas de cancer de l'ovaire [7]. Ce risque, deux à trois fois supérieur à celui attendu, a été augmenté par la prise de Premarin®, sans lien avec la dose ou avec la durée du traitement. Cette augmentation de risque pour le cancer de l'ovaire ainsi que son apparition ont été observées aussi dans le groupe des 21 femmes ayant reçu du diéthylstilbestrol pendant leur grossesse. Cette constatation a relancé le débat sur l'implication du DES dans le développement du cancer de l'ovaire.
- Une étude de cohorte menée en 1984 et portant sur 3 139 femmes exposées au DES contre 1 531 non exposées a présenté une association positive non significative entre DES et cancer de l'ovaire, avec un risque relatif évalué à 2,83 [8]. Le risque paraît en pratique mineur.
- Une large étude en 2001 [3] n'a pas retrouvé d'association entre DES et cancer de l'ovaire ou de l'endomètre.

Prise en charge

En l'état actuel des connaissances, sachant que toutes ces femmes ont dépassé la cinquantaine, la prise en charge des femmes ayant reçu du DES durant leur grossesse suit les mêmes recommandations que la population générale, basées sur la mammographie.

Les résultats du dépistage dans la population générale ont montré une réduction de 30 % de la mortalité par cancer du sein chez les femmes de 50 à 69 ans invitées au dépistage [9], ainsi qu'une réduction de la mortalité par cancer du sein parmi les femmes de 40 à 49 ans invitées au dépistage [10].

Le DES n'étant qu'un facteur de risque mineur, il n'y a pas de recommandation d'effectuer une mammographie chaque année, au lieu d'un espacement tous les deux ans préconisé dans la population générale, ce qui ne dispense pas de l'examen annuel des seins.

Conclusions

Le risque de cancer du sein est faiblement augmenté chez les femmes ayant reçu du DES pendant leur grossesse, mais le risque de

décès par cancer pour cette population est le même que pour les autres femmes et ce risque n'augmente pas avec l'âge de ces femmes.

Il leur est conseillé de faire un examen gynécologique annuel comportant le palper des seins et un dépistage par mammographie tous les deux ans, dès 50 ans, âge qu'elles ont toutes atteint maintenant.

2. LE CANCER DU SEIN CHEZ LES FILLES ISSUES D'UNE GROSSESSE SOUS DIÉTHYLSTILBESTROL (« FILLES DES »)

Épidémiologie

Le débat sur le risque cancérigène du DES pour la deuxième génération a été relancé récemment avec la mise en évidence de la toxicité du bisphénol A (BPA), produit rentrant notamment dans la composition de biberons. Une étude menée sur l'animal relate l'impact sévère et irrémédiable sur le fœtus féminin du BPA, tout comme le DES à type de disrupteur endocrinien. L'étude menée par Doherty *et al.* en 2010, et publiée dans la revue *Hormones and cancer*, met en avant le DES comme le BPA comme facteurs de risque de développer un cancer du sein à l'âge adulte [11].

Plusieurs études soutiennent le fait que l'exposition au DES pendant la vie intra-utérine augmenterait le risque de développer un cancer du sein.

Deux études de cohorte récentes mettent en avant l'exposition au DES *in utero* comme facteur de risque augmentant l'incidence du cancer du sein après 40 ans :

- Palmer *et al.* en 2002, sur une étude de cohorte de 4 821 femmes exposées contre 2 095 femmes non exposées (suivies par questionnaire informatique pendant 19 ans), ont mis en évidence, pour les femmes de plus de 40 ans exposées au DES *in utero*, un risque relatif de 2,5 significatif (95 % IC : 1-6,3), concluant que l'exposition au DES est associée à une augmentation du cancer du sein dans cette population [12]. L'étude des récepteurs aux œstrogènes au niveau tumoral mettait en évidence un risque relatif de 1,9 chez les femmes exposées non significatif (95 % IC : 0,7-2,6). Le risque pour les femmes de moins de 40 ans a été évalué à 1,4 (95 % IC : 0,7-2,6), mais non significatif, et les investigations ont alors été poursuivies afin d'étudier ce risque.

- En 2006, une seconde étude de cohorte aux États-Unis, menée également par Palmer [13], a porté sur 3 812 femmes exposées au DES contre 1 637 non exposées de 1978 à 2003. Ces deux groupes étaient comparables d'un point de vue facteur de risque de cancer du sein et les conclusions sont les suivantes :
 - l'exposition prénatale au DES augmente le risque de cancer du sein ;
 - les femmes dont l'âge est inférieur à 40 ans ont un risque égal à celui de la population générale ;
 - les femmes avec un âge compris entre 40 et 50 ans auraient 1,91 fois plus de risque de développer un cancer du sein (95 % IC : 1,09-3,33), ;
 - ce risque serait augmenté avec un âge supérieur à 50 ans et on l'estimerait à 3 (95 % IC : 1,01-8,98). Ce risque est cependant à pondérer du fait du faible nombre de cas constituant l'effectif de cette tranche d'âge, soulignant le caractère dynamique de ce facteur de risque, le vieillissement de la population féminine étant nécessaire aux inclusions dans les études ;
 - cette étude s'est concentrée à corréler le risque de développer un cancer du sein à la dose reçue pendant la gestation d'une part, et le moment d'instauration du traitement au cours de la grossesse :
 - aucune corrélation n'existe entre le RR et l'introduction plus ou moins précoce du DES ;
 - une corrélation est retrouvée entre la dose et le risque, avec mise en évidence d'un effet dose dépendant avec un risque relatif évalué à 1,63 (95 % IC : 0,87-3,08) pour les doses faibles contre 2,17 (95 % IC : 1,18-3,08) pour les doses fortes. Le risque moyen pour l'ensemble des traitements a alors été évalué à 1,91.

Jusqu'à présent, toutes les études publiées sur le sujet mettaient en avant cette tendance sans pouvoir conclure statistiquement sur la significativité de cette association. Cette hypothèse vient d'être récemment confirmée [13], mais le vieillissement de la population concernée par l'exposition au DES *in utero* a été nécessaire afin de mettre en évidence l'impact carcinologique de cette dernière.

Une dernière étude [14] récente sur l'association entre cancer et exposition au DES menée par l'équipe de Verloop *et al.* en 2009 porte sur une étude de cohorte de 12 091 femmes exposées au DES aux Pays-Bas. Elle tend à remettre en question ce sur-risque puisqu'elle n'a

cependant pas mis en évidence d'augmentation de l'incidence de cancers autres que l'adénocarcinome à cellules claires du vagin et du col, et le mélanome à des âges précoces pour la population DES exposée, avec un ratio de 1,05 (0,9-1,23). L'âge médian inférieur aux séries américaines, associé au faible nombre de cas, peut expliquer ces conclusions discordantes.

En France, la dose étant corrélée au risque de développer un cancer et les doses distribuées en France étant plutôt faibles par rapport aux autres pays, le risque de développer un cancer du sein chez les femmes françaises issues de grossesses sous DES est donc probablement moindre. Il peut donc être extrapolé à 1,63 si l'on prend en compte les résultats de l'étude de Palmer de 2006.

La prescription du DES en France s'est étalée de 1950 à 1977 avec un pic d'utilisation de 1966 à 1971. Les femmes concernées par ce risque arrivent donc dans la tranche d'âge de la quarantaine, ce qui implique d'une part que ce facteur de risque sera à rechercher systématiquement par mammographie, sans attendre la cinquantaine. Toutefois, ce risque ne pourra être objectivement évalué dans notre pays que lorsque l'on disposera d'une cohorte suffisante à cette étude.

Étude sur l'épidémiologie des autres cancers

Hatch *et al.* 1998 ont étudié l'augmentation du risque de développer un cancer autre que celui à cellules claires du vagin ou du col. Cette étude de cohorte portant sur 4 536 femmes exposées au DES *in utero* et 1 544 non exposées a mis en évidence une augmentation de l'incidence de pathologies cancéreuses chez les « filles DES », sans montrer d'augmentation de l'incidence du cancer du sein par rapport à la population générale [15]. Il est à noter tout de même que cette étude s'est basée sur des femmes nées dans les années 70 avec donc un âge maximum de 30 ans, ce qui est inférieur au seuil à risque retrouvé dans toutes les autres études plaçant à 40 ans l'âge « tournant » où l'on enregistre une augmentation de l'incidence du cancer du sein.

Mécanismes

L'hypothèse principale évoquée dans la littérature pour expliquer le rôle du DES dans le cancer du sein est une **augmentation du nombre des cellules souches de la glande mammaire** qui conduirait plus tard à un **accroissement du risque de transformation maligne**.

- Les effets précis du DES sur les cellules épithéliales de la glande mammaire sont encore méconnus. Des études sur l'animal et notamment sur la rate ont mis en évidence qu'une faible dose de DES administrée chez la rate entraînait une hyperplasie de la glande mammaire, sans augmenter le caractère carcinogène [16].
- L'hypothèse d'une instabilité génomique consécutive à une exposition *in utero* au DES n'a également pas pu être mise en évidence [17].
- La déméthylation anormale de l'ADN consécutive à l'exposition périnatale au DES a été évoquée comme explication possible à l'augmentation de certains cancers dans cette population cible, et notamment pour les cancers concernant les organes reproducteurs. La méthylation de l'ADN est un des mécanismes de régulation de l'expression génique et de stabilisation chromosomique [18]. L'étude de Kawaguchi *et al.* évoque les effets carcinogènes et prolifératifs consécutifs à une exposition précoce au DES par le biais de la méthylation [19].
- Le mécanisme principal retenu est l'**interférence** causée par le DES (tout comme le BPA) dans la synthèse physiologique des hormones, avec pour conséquences des troubles du développement, une réduction de la fertilité et des anomalies neurologiques et immunitaires. La caractéristique commune de ces deux hormones est de faire partie de la famille des œstrogènes, l'un d'action faible pour le BPA, l'autre d'action forte pour le DES. Les répercussions néonatales joueraient sur l'expression génétique des cellules du tissu mammaire, exposant ces femmes à un risque de développer un cancer du sein. L'hypothèse avancée est que des altérations épigénétiques précéderaient une néoplasie du sein, notamment au niveau du régulateur épigénétique EZH2 dont l'expression est liée à la survenue de cancers du sein chez la femme. Les foetus exposés montrent une expression multipliée par deux à trois de l'EZH2 dans leurs tissus mammaires à l'âge adulte, par rapport à des souris témoins qui n'ont pas été exposées aux disrupteurs endocriniens.
- L'interaction du DES sur le gène p53 et la transcription des récepteurs aux estrogènes ont été décrites par Rhinehart *et al.* avec une augmentation de la transcription du gène p53 [20].

- Une action transgénérationnelle du DES chez l'animal sur les cellules en cours de différenciation et les cellules germinales, leur donnant un potentiel de malignité susceptible de se transmettre aux générations futures, a également été mise en évidence dans l'étude d'Hernandez-Diaz et publiée dans le Lancet en 2002 [21].

Prise en charge : un dépistage adapté

En 2009, Camp *et al.* ont étudié la prise en charge des femmes, en réalisant une étude prospective de cohorte portant sur 3 140 femmes exposées et 826 non exposées [22]. L'intérêt de cette étude était d'évaluer la prise en charge actuelle des femmes issues de grossesses sous DES, tant au niveau des examens de dépistage que sur les recommandations.

En matière de dépistage, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence tant d'un point de vue radiologique (mammographie) qu'au niveau de l'examen clinique de dépistage. Cependant, quels que soient les groupes et facteurs de risque, les deux tiers des femmes n'effectuent pas le dépistage par l'autopalpation régulière. Ces constatations soulignent l'importance du travail à faire sur la **sensibilisation à l'autopalpation**.

Le risque de développer un cancer du sein chez les femmes exposées *in utero* au DES est proche de celui de la population des femmes faisant partie de familles comptant un cas de cancer du sein parmi leur membres. On peut donc, par extrapolation, appliquer ici les recommandations propres à ce groupe, soit un **examen clinique** et une **mammographie de dépistage annuels** que l'on débiterait **dès l'âge de 40 ans**. La sensibilisation à l'autopalpation et l'éducation quant à son intérêt s'intègrent également pleinement à l'information à faire auprès de ces femmes. Par ailleurs et indépendamment, on pourrait conseiller un **frottis annuel** en raison du risque plus important de dysplasie cervicale et d'adénocarcinome à cellules claires qui, il est vrai, diminue avec le temps.

3. MÉNopause, THS ET EXPOSITION AU DIÉTHYLSTILBESTROL IN UTERO

De récentes études ont montré une association positive entre l'exposition au DES pendant la vie intra-utérine et l'âge de survenue de la ménopause. Cette aménorrhée plus précoce, si elle était vraiment précoce (avant 40 ans), serait loin d'être un fait anodin puisqu'il exposerait cette population aux risques connus de complications cardiovasculaire [23], ostéoporosique [24] et cancer du sein [25].

Une étude de cohorte publiée en 2006 par Hatch *et al.* et portant sur 4 210 femmes exposées au DES *versus* 1 829 mettait en avant une ménopause significativement un peu plus précoce chez plus de 50 % des femmes exposées au DES [26]. L'âge moyen de la ménopause retrouvée chez les femmes non exposées était d'environ 52,2 ans contre 51,5 chez les exposées ; les craintes de ménopause précoce (moins de 40 ans) ne sont donc pas confirmées.

Une autre étude [27] menée par Steiner *et al.* en 2010 portant sur 22 165 femmes mettait en évidence également une ménopause plus précoce chez les femmes exposées au Distilbène®, avec un ratio évalué à 1,45 (IC : 1,27-1,65).

Les arguments avancés pour expliquer cette installation prématurée de la ménopause chez les femmes exposées *in utero* au DES, issus de la recherche sur l'animal sont, parmi ceux retenus actuellement, une réduction de la réserve folliculaire [28] et un nombre de follicules polyovulaires plus important [29] chez les femmes exposées *in utero*.

Le capital ovocytaire étant maximal au 5^e mois de grossesse, il est tout à fait envisageable de penser à une sensibilité de ce dernier au DES. Des changements métaboliques ou de synthèse hormonale ont également été suggérés.

Des études animales portant notamment sur l'espèce murine et porcine montrent un effet toxique du DES sur l'ovaire, avec mise en évidence notamment de kystes, d'anomalies du corps jaune et une taille ovarienne significativement diminuée.

Une étude de cohorte de 1995 portant sur le syndrome climatérique chez 296 femmes exposées *in utero* au DES contre 246 témoins non exposées ne relevait aucune différence significative, en termes de signes cliniques consécutifs à la carence hormonale secondaire à la ménopause [30].

D'un point de vue thérapeutique, comme à chaque fois que les données sont insuffisantes en matière de pharmacologie, il est préférable

de s'abstenir quant à la mise en place d'un traitement hormonal substitutif (THS) chez ces femmes. Leurs conditions d'indications restent identiques à la population générale, c'est-à-dire une prise en charge du syndrome climatérique résistant à toute prise en charge thérapeutique alternative.

- En cas de bouffées de chaleur ou de sueurs, les médications non hormonales sont à privilégier en premier lieu, en sachant la mise en garde de l'AFSSAPS sur les thérapies à base de soja, car leurs risques ne sont pas correctement évalués alors qu'ils ont une action œstrogène « like » sur les récepteurs aux œstrogènes.
- En cas de saignements périménopausiques, les médicaments non hormonaux (Exacyl®, Ponstyl®) sont plus adaptés que les hormones progestatives ; la thermo-coagulation locale ou l'endométréctomie sont un autre recours possible.

Il n'existe cependant à l'heure actuelle aucun argument qui contre-indique un traitement hormonal substitutif à une femme souffrant d'un syndrome climatérique sévère et ayant été exposée au DES *in utero*. Le manque de recul actuel sur cette population féminine, qui arrive tout juste dans la tranche d'âge des femmes en période périménopausique, ne nous permet pas de conclure actuellement à une contre-indication au THS chez ces femmes, ni à la précocité significative de leur ménopause.

4. CONTRACEPTION ET EXPOSITION AU DIÉTHYLSTILBESTROL *IN UTERO*

Du fait du versant volontiers infertile consécutif à l'exposition *in utero* au DES, peu de publications (deux seulement datant des années 1980) concernent la prise en charge contraceptive des femmes exposées *in utero* au DES. La population de ces femmes vieillissant, la contraception n'est plus au premier plan.

Cependant, si on se penche sur les complications potentielles de cette population et qu'on les corrèle à l'objectif d'une contraception efficace, il n'a pas été mis en évidence de contre-indication à la contraception orale chez ces femmes ayant de l'adénose cervicale ou vaginale [31]. Aucune donnée ne met en avant les œstrogènes comme éléments favorables ou défavorables à l'adénose, pas plus qu'à une augmentation du risque de cancer du sein par rapport à des patientes non DES sous contraception orale. Sans doute pourrait-on simplement,

et par prudence, préférer les méthodes de contraception non hormonale. Certes le dispositif intra-utérin (DIU) protège incomplètement du risque de grossesse extra-utérine (GEU), déjà spontanément plus élevé en cas d'exposition, néanmoins son emploi paraît légitime eu égard à un principe de précaution vis-à-vis des hormones, et surtout à une baisse drastique de la fertilité au-delà de 40 ans, qui minimise considérablement le risque de GEU. Une stérilisation par micro implant tubaire (Essure*) est également possible même si la cavité utérine est modifiée par le DES.

5. CONCLUSIONS

Il est important de prêter une attention particulière sur le plan mammaire aux femmes ayant été exposées au DES *in utero*, et une prise en charge optimale doit être instaurée à toutes les étapes biologiques de leur vie. Une éducation à l'auto-palpation et une politique de dépistage active sont recommandées, avec mammographie dès 40 ans.

En l'état actuel des données, la prise en charge contraceptive et ménopausique de ces femmes suit les mêmes recommandations que la population générale, sans perdre de vue que la littérature sur le sujet est à l'heure actuelle pauvre.

6. PRISE EN CHARGE DES « UTÉRUS DES » PAR L'HYSTÉROPLASTIE D'AGRANDISSEMENT

Introduction

La nocivité du DES pour les filles exposées *in utero* a été établie par une augmentation du risque de survenue de deux types de pathologies génitales :

- des tumeurs (adénocarcinomes à cellules claires du vagin et du col de l'utérus),
- des anomalies morphologiques cervico-vaginales, utérines et tubaires.

L'âge de procréer pour les filles exposées *in utero* s'étendant en majeure partie de 1975 à 2015, les conséquences utérines de l'utilisation du DES sont donc toujours d'actualité et des complications obstétricales pourront encore être observées jusqu'à cette dernière date, avec des conséquences sur la fertilité et le bon déroulement de la grossesse.

Afin d'améliorer le pronostic obstétrical, l'**hystéroplastie d'agrandissement (HA)** est parfois proposée pour restaurer la taille et la forme de la cavité utérine altérées par une exposition au DES *in utero*. **Que penser de l'indication et des résultats de cette technique chirurgicale ?**

La réduction de la cavité utérine observée dans les « utérus DES » semble due à la présence de myomètre excédentaire. Un fond arqué fréquemment observé sur ces utérus majore la dysmorphie et l'hypoplasie.

Cette intervention consiste à inciser le myomètre et s'inspire largement des métroplasties réalisées dans le traitement des utérus cloisonnés ou des synéchies utérines. La normalisation de la cavité est bien sûr le mécanisme supposé du succès éventuel de la méthode, encore est-il possible que l'amélioration des flux vasculaires, observée par certains, participe aux succès obtenus.

Épidémiologie

La réalisation d'une grossesse chez les femmes ayant été exposées au DES durant leur vie intra-utérine se déroule généralement après un délai de conception plus long et au prix d'accidents obstétricaux plus fréquents.

Amour *et al.*, en 2004, mettent en avant un taux de fausses couches spontanées oscillant entre 19,2 et 42 %, ainsi qu'un taux d'accouchements prématurés augmenté chez ces femmes [32]. Dans une étude récente [33] menée en 2000 comparant 1 036 femmes non exposées contre 3 373 exposées, le taux d'accouchements à terme est de 84,5 *versus* 64,1 % (RR : 0,76 ; 95 % IC : 0,72-0,80) ; celui d'accouchements prématurés de 4,1 *versus* 11,5 % et celui d'avortements spontanés de 10,3 *versus* 20 % (RR : 2 ; 95 % IC : 1,54-2,60). Enfin, le taux de grossesses extra-utérines est de 0,76 *versus* 4,2 %.

Dans une étude monocentrique rétrospective cas-témoins [34] menée en 2005 et incluant 454 femmes exposées *in utero* au DES, on retrouve un taux de prématurité plus élevé chez les femmes exposées (19,2 %) que chez les 882 cas-témoins.

Protocole de réalisation de l'hystéroplastie d'agrandissement

L'hystéroplastie d'agrandissement doit être réalisée après deux examens d'imagerie conduits de façon systématique :

- une hystérosalpingographie avec appréciation de l'utérus en taille et en forme,
- une échographie permettant d'estimer de plus l'épaisseur de l'endomètre et du myomètre.

Le déroulement de l'HA est standardisé : elle est réalisée en phase folliculaire précoce, immédiatement après les règles avec un hystéroscope opératoire (de petit calibre pour minimiser le risque d'incompétence cervical pendant la grossesse) équipé d'une électrode monopolaire ou bipolaire.

L'intervention consiste à inciser sous contrôle visuel le myomètre latéral, en partant d'une corne utérine en regard de l'ostium et en progressant perpendiculairement à la paroi utérine vers l'isthme sans l'atteindre. La profondeur de l'incision décroît au fur et à mesure de la section et ne dépasse pas 5 à 7 mm. Une seconde incision dans le sillon déterminé par la première, voire une troisième, sont souvent nécessaires. Des manœuvres identiques sont répétées du côté opposé. La section ouvre progressivement le myomètre permettant la distension de la cavité.

L'objectif de l'HA est d'obtenir une cavité triangulaire et d'aligner les ostia. La visualisation aisée de l'ostium tubaire, le plus souvent masqué initialement par l'éperon latéral, est le témoin du bon résultat anatomique immédiat.

Une hystérosalpingographie de contrôle est à réaliser deux mois après l'intervention. L'hystéroscopie est un autre moyen presque plus intéressant car il permet dans le même temps de lever une synéchie causée par l'HA.

Données du rapport d'évaluation de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2003 [35]

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) a réalisé une évaluation à partir de l'analyse de quatre études rétrospectives non contrôlées et monocentriques de faible qualité méthodologique.

Deux études avaient pour objectif d'apprécier la faisabilité de l'HA ; les deux autres d'évaluer les résultats de l'HA dans le traitement des

anomalies utérines liées à une exposition au DES *in utero*, en sachant qu'il n'existait aucune étude comparative permettant de mesurer l'efficacité réelle de cette chirurgie sur les troubles de la fécondité liés à une exposition *in utero* au DES.

Lors de la rédaction du rapport de la HAS en 2003, les données de la littérature ne permettaient pas d'apprécier l'efficacité et la sécurité de l'HA dans le traitement des anomalies utérines consécutives à l'exposition au DES. Les experts rappellent qu'il ne s'agit pas d'une intervention de première intention chez des patientes n'ayant eu aucun antécédent d'infertilité et/ou d'accident gravidique, puisque des patientes exposées au DES *in utero* et ayant des dysmorphies utérines notables ont pu mener des grossesses à terme. Les anomalies utérines sont peu prédictives du pronostic implantatoire et obstétrical. La réalisation d'une HA ne doit s'effectuer qu'après réalisation d'un bilan complet de fertilité du couple.

Lors de la douzième journée nationale de la FFER en 2007, il a été à nouveau souligné que l'HA ne devait jamais être systématique et que la décision de réalisation d'une HA ne devait être prise qu'après réalisation d'un bilan complet de la fertilité du couple, et optimisation de cette dernière [36].

Évaluation de l'efficacité de l'hystéroplastie d'agrandissement

À titre de comparaison, les cloisons utérines sont considérées comme pourvoyeuses de malformations avec un mauvais pronostic obstétrical : Homer *et al.* retrouvent en 2000 un taux de naissances vivantes oscillant entre 6 et 28 % et un taux élevé d'avortement spontané supérieur à 60 % [37]. Il n'existe qu'une étude rétrospective avec évaluation de l'utérus par hystérographie, coélioscopie ou laparotomie chez plus de 3 000 patientes présentant des malformations anatomiques utérines [38]. La fréquence des malformations utérines retrouvées dans cette série est de 4 % et ces malformations étaient plus fréquentes chez les femmes infécondes que chez les femmes stériles (6,3 *versus* 2,3 %). Les cloisons utérines qui représentaient un tiers des malformations objectivées présentaient un taux d'avortements spontanés précoces de 25,5 % contre 6,2 % pour les avortements tardifs, et 14,5 % pour les accouchements prématurés contre 51,7 % pour les accouchements à terme.

Le taux de naissances vivantes retrouvé est de 62 %. Le pronostic obstétrical, même s'il est inférieur à celui retrouvé dans la population générale, était donc meilleur qu'attendu.

La HAS a évalué l'efficacité de l'HA à partir de l'analyse de quatre études rétrospectives non contrôlées et monocentriques [39-42].

Les critères d'analyse retenus sont l'efficacité anatomique, fonctionnelle, et les complications. Le recrutement des patientes était, dans tous les cas, hospitalier, elles avaient dans les quatre études une stérilité primaire ou une infertilité primo-secondaire avec antécédents de fausses couches à répétition, de menaces d'accouchements prématurés et de GEU. Les patientes incluses dans ces études et exposées *in utero* au DES étaient faiblement représentatives en nombre.

Des données statistiques n'apparaissent que dans l'étude de Barranger *et al.* [42] pour l'évaluation de l'efficacité sur le plan fonctionnel, qu'il a jugée par le délai d'obtention de grossesse après intervention : 14,6 mois.

Dans toutes ces études, une amélioration de la taille et de la forme de l'utérus a été notée sur des critères qualitatifs.

Selon les études de Nagel et de Garbin [39, 40], il est impossible de conclure, quant à l'efficacité de l'HA, en termes d'amélioration de la fécondité en raison de la faiblesse de leurs effectifs et de la durée du suivi. Selon Barranger [42] en revanche, l'intervention semblerait améliorer le taux de natalité chez les patientes avec un utérus hypoplasique.

L'absence de résultats significatifs clairs s'explique par la difficulté d'évaluer l'HA du fait du faible nombre de cas et de la multitude d'anomalies utérines observées d'une patiente à l'autre. Le caractère multifactoriel des infertilités rencontrées chez ces patientes est également non négligeable. Il est donc finalement difficile d'établir un groupe contrôle de femmes non opérées ayant le même profil que les patientes DES exposées déjà opérées.

D'autres résultats dans la littérature

Les travaux d'Homer *et al.* [37] conduisant une méta-analyse, compilant 1 062 grossesses avant métroplastie, de patientes présentant un utérus cloisonné, ont retrouvé un taux d'avortements spontanés de 88 %, d'accouchements prématurés de 9 % et d'accouchements à terme de 3 %. Après métroplastie, les taux étaient respectivement de 14, 6 et 80 %. Cette étude tend à démontrer que chez les femmes présentant des

avortements à répétition, la réalisation d'une métroplastie semble améliorer de manière significative le devenir des grossesses. Zabak *et al.* en 2001 retrouvent sensiblement les mêmes taux avec une étude menée sur 1 397 grossesses [43].

Une seule étude comparative mais non randomisée, portant sur de faibles effectifs, compare le taux et les résultats de grossesses chez des patientes traitées (n = 23) et non traitées (n = 15) [44]. Les deux groupes étaient comparables pour l'âge, le nombre d'avortements, l'âge gestationnel au moment des fausses couches et la parité. Après métroplastie, le pourcentage d'avortements spontanés était de 20 % contre 75 % dans le groupe des patientes non traitées.

Évaluation de la sécurité vis-à-vis de l'hystéroplastie d'agrandissement

Aucun décès maternel n'a été rapporté dans la littérature étudiée. Il a été mis cependant en évidence deux types de complications à distance du postopératoire uniquement, à type de synéchies utérines notées lors de l'hystéroscopie postopératoire réalisée à distance.

Concernant les complications lors de l'accouchement, la survenue de deux placentas accreta est signalée dans l'étude d'Aubriot [41] sans description de rupture utérine ou d'hémorragie de la délivrance.

La technique d'HA crée des cicatrices endométriales et myométriales fragilisant ces utérus déjà pathologiques, les exposant ainsi à des ruptures utérines pendant le travail. La faiblesse des effectifs concernant ces études ne permet pas d'incriminer la chirurgie d'agrandissement dans la survenue d'accidents hémorragiques à l'accouchement, ce d'autant plus que les hémorragies de la délivrance ont été décrites comme plus fréquentes chez les femmes exposées au DES.

Après HA, l'utérus doit être considéré comme cicatriciel, ce qu'envisagent la plupart des auteurs qui pratiquent un nombre non négligeable de césariennes systématiques. Castaigne-Meary [45] fait état de 38 % de césariennes programmées et 59 % d'accouchements par césarienne après HA : ces données doivent être prises en considération dans l'indication.

Le risque d'incompétence cervicale comme effet iatrogène lié à l'HA a été évoqué. Ce dernier apparaît directement lié à la malformation plus qu'au geste puisque la HAS recommande désormais l'utilisation de petits hystérosopes opératoires dispensant de toute dilatation potentiellement délétère d'un point de vue cervical. Cependant, la série de 14 patientes de Parsanezhad *et al.* [46] ayant bénéficié d'une section de cloison complète, obtient neuf grossesses avec 91 % d'accouchements à terme sans aucun cerclage prophylactique. Cette même équipe a récemment confirmé, par une étude randomisée, que le respect des cloisons cervicales dans les utérus cloisonnés totaux allongeait la durée de l'intervention et sa difficulté sans améliorer le pronostic obstétrical. Dans le groupe où la cloison cervicale était respectée, le taux de césariennes était même significativement augmenté.

Pronostic obstétrical et hystéroplastie d'agrandissement

Il existe actuellement une seule étude rétrospective portant sur 94 patientes ayant bénéficié d'une hystéroplastie d'agrandissement [45]. Quarante-sept patientes ont été opérées à Strasbourg et quarante-sept à Clamart entre mai 1990 et décembre 2001. Parmi elles, 69 % ont été exposées au DES. Aucune de ces patientes n'avait d'enfant vivant avant l'indication opératoire et la durée moyenne de désir de grossesse était de 35 mois. Le recul postopératoire moyen est de 40 mois et le résultat anatomique a été jugé bon dans 96 % des cas. Cinquante-sept grossesses ont débuté chez quarante-huit femmes dont 8,7 % étaient des grossesses extra-utérines, et 28 % se sont terminées par un avortement spontané. Le taux d'accouchements prématurés a été de 22,2 % et plus de la moitié des patientes ont été césarisées (53 %). Parmi les grossesses débutées, 63 % ont permis la naissance d'un enfant vivant et 36 % des patientes ont eu au moins un enfant vivant. Ces résultats présentent un **taux d'avortement spontané divisé par 3**, et dans cette population à très haut risque, un pourcentage de **36 % de patientes ayant au moins un enfant vivant**. Chez les patientes avec un antécédent obstétrical, le taux d'enfant vivant par grossesse débutée passe de 0 % avant la métroplastie à 73 % après. **Les grossesses après hystéroplastie d'agrandissement restent cependant à risque**, notamment de grossesse extra-utérine (8 %), d'accouchement prématuré (22 %), et de présentation par le siège (19 %). **La prématurité observée est essentiellement une prématurité modérée.**

Conclusions

Les anomalies utérines sont incluses chez les femmes ayant été exposées au DES *in utero* dans une problématique multifactorielle.

En 2003, les conclusions de l'ANAES issues de l'analyse exhaustive de la littérature ne permettent d'apprécier ni l'efficacité, ni la sécurité de l'HA dans le traitement des anomalies utérines liées à l'exposition au DES. La conclusion est que cette intervention ne doit pas être systématique et qu'il ne s'agit pas d'une intervention de première intention chez des femmes sans antécédent d'infertilité et/ou d'accident gravidique.

L'HA ne permet pas de résoudre l'ensemble des problèmes d'infertilité rencontrés chez les femmes exposées. La décision de réalisation d'une HA ne doit donc être prise qu'après réalisation d'un bilan complet de la fertilité du couple et optimisation de cette dernière.

CONCLUSIONS

Il est important de sensibiliser le corps médical et surtout les femmes, au léger sur-risque mammaire pour les femmes « filles DES » à partir de 40 ans, sans pour autant justifier une psychose. Une mammographie annuelle et un examen clinique régulier sont des mesures, qui, bien diffusées, devraient permettre de minimiser les éventuelles conséquences. Rien à ce jour ne contre-indique les traitements hormonaux (contraception, THS...), mais le principe de précaution incite à essayer de recourir à d'autres stratégies.

La chirurgie utérine, pour tenter de réparer les anomalies engendrées par le DES, n'est pas la panacée. Toutefois, dans des mains expertes et avec des indications bien posées, elle peut améliorer l'avenir obstétrical des patientes. Elle aura bien sûr de moins en moins d'indication, l'âge des « filles DES » avançant et dépassant la quarantaine pour la plupart.

Bibliographie

- [1] Greenberg ER, Barnes AB, Resseguie L *et al.* Breast cancer in mothers given diethylstilbestrol in pregnancy. *N Engl J Med* 1984;311:1393-1398.
- [2] Colton T, Greenberg ER, Noller K *et al.* Breast cancer in mothers prescribed diethylstilbestrol in pregnancy. Further follow-up. *JAMA* 1993;269:2096-100.
- [3] Titus-Ernstoff L, Hatch EE, Hoover JR, Palmer JR, Greenberg ER, Ricker R, Kaufman K, Noller AL, Herbst AL, Colton T, Hartge P. Long-term cancer risk in women given diethylstilbestrol (DES) during pregnancy. *British journal of cancer* 2001;84:126-133.
- [4] Zeng X, Yao Z, *Chin Med J*. Experimental study on relationship between exogenous estrogen and breast cancer risk. *Chin Med J* 1997;110(5):388-91.
- [5] Jennifer L. Kelsey and Gertrud S. Berkowitz. *Breast Cancer Epidemiology*. Cancer research 1988;48:5615-5623.
- [6] Autunes CME, Stolley PD, Rosenshein NB, Davies JL, Tonascia JA, Brown C, Burnett L, Rutledge A, Pokempner M and Garcia R. Endometrial cancer and estrogen use. Report of a large case-control study. *New Engl J Med* 1979;300:9-13.
- [7] Hoover R, Gray LA and Fraumeni JF Jr. Stilboestrol (Diethylstilbestrol) and the risk of ovarian cancer. *Lancet* 1977:533-534.
- [8] Hadjimichael OC, Meigs JW, Falcier FW, Thompson WD and Flannery JT. Cancer risk among women exposed to exogenous estrogens during pregnancy. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73:831-834.
- [9] Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Rydén S, Andersson I, Bjurstam N, Fagerberg G, Frisell J *et al.* Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993; 341(8851):973-8.
- [10] Larsson LG, Andersson I, Bjurstam N, Fagerberg G, Frisell J, Tabár L, Nyström L. Updated overview of the Swedish Randomized Trials on Breast Cancer Screening with Mammography: age group 40-49 at randomization. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1997; (22):57-61.
- [11] Doherty Leo F, Jason G. Bromer, Yuping Zhou, Tamir S. Aldad, Hugh S. Taylor. In Utero Exposure to Diethylstilbestrol (DES) or Bisphenol-A (BPA) Increases EZH2 Expression in the Mammary Gland: An Epigenetic Mechanism Linking Endocrine Disruptors to Breast Cancer. *Hormones and Cancer* 2010.
- [12] Palmer JR, Hatch EE, Rosenberg CL, Hartge P, Kaufman RH, Titus-Ernstoff L *et al.* Risk of breast cancer in women exposed to diethylstilbestrol *in utero*: preliminary results (United-States). *Cancer Causes Control* 2002; 13:753-8.
- [13] Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, Troisi R, Titus-Ernstoff L, Strohsmittner W *et al.* Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1509-14.
- [14] Verloop J, van Leeuwen FE, Helmerhorst TJ, van Boven HH, Rookus MA. Cancer risk in DES daughters. *Cancer Causes Control* 2010; 21(7):999-1007.
- [15] Hatch EE, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, Noller KL, Kaufman RH, Mittendorf R *et al.* Cancer risk in women exposed to diethylstilbestrol *in utero*. *JAMA* 1998;280:630-4.
- [16] Chen H, Geng CZ, Kuang G, Wang GL, Fan ZL, Wu XD. Diethylstilbestrol intervention in carcinogenesis of breast cancer in wistar rats. *Ai Zheng* 2007;26(6):596-600.
- [17] Larson PS, Ungarelli RA, de Las Morenas A, Cupples LA, Rowlings K, Palmer JR, Rosenberg CL. In utero exposure to diethylstilbestrol (DES) does not increase genomic instability in normal or neoplastic breast epithelium. *Cancer* 2006 Nov 1;107(9):2122-6.
- [18] Hursting SD, Li S, Davis BJ, McLachlan JA, Barrett JC. Environmental exposure, DNA methylation, and gene regulation: lessons from diethylstilbestrol-induced cancers. *Ann N Y Acad Sci* 2003;983:161-9.
- [19] Kawaguchi H, Umekita Y, Souda M, Gejima K, Kawashima H, Yoshikawa T, Yoshida H. Effects of neonatally administered high-dose diethylstilbestrol on the induction of mammary tumors induced by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene in female rats. *Vet Pathol* 2009; 46(1):142-50.

- [20] Rinehart CA, Xu LH, Van Le L, Kaufman DG. Diethylstilbestrol-induced immortalization of human endometrial cells: alterations in p53 and estrogen receptor. *Mol Carcinol* 1996; 15(2):115-23.
- [21] Hernández-Díaz S. Iatrogenic legacy from diethylstilbestrol exposure. *Lancet* 2002;359(9312):1081-2
- [22] Camp EA, Coker AL, Robboy SJ, Noller KL, Goodman KJ, Titus-Ernstoff LT, Hatch EE, Herbst AL, Troisi R, Kaufman RH, Adam E. Breast cancer screening in women exposed *in utero* to diethylstilbestrol. *J Womens Health* 2009; 18(4):547-52.
- [23] Van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW *et al.* Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996;347:714-18.
- [24] Kritz-Silverstein D, Barret-Connor E. Early menopause, number of reproductive years, and bone mineral density in postmenopausal women. *Am J Public Health* 1993; 83:983-8.
- [25] Trichopoulos D, Heuch I, Kvale G. Age at natural menopause and all cause mortality: a 37-year follow-up of 19 731 Norwegian women. *Am J Epidemiol* 2003;157:923-9.
- [26] Hatch EE, Troisi E, Wise LA, Hyer M, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, Strohnitter W, Kaufman R, Adam E, Noller, Herbst AL, Robboy S, Hartge P, and Hoover RN. Age at natural menopause in women exposed to diethylstilbestrol *in utero*. *Am J Epidemiol* 2006; 164:682-88.
- [27] Steiner AZ, D'Aloisio AA, Deroo LA, Sandler DP and Baird DD. Association of intra-uterine and early-life exposures with age at menopause in the Sister Study. *Am J Epidemiol* 2010;172(2):140-8.
- [28] Yamamoto M, Shirai M, Sugita K *et al.* Effects of maternal exposure to diethylstilbestrol on the development of the reproductive system and thyroid function in the male and female rat offspring. *J Toxicol Sci* 2003;28:385-94.
- [29] Iguchi T, Takasugi N, Bern HA *et al.* Frequent occurrence of polyovular follicles in ovaries of mice exposed neonatally to diethylstilbestrol. *Tertology* 1986;34:29-35.
- [30] Hornsby PP, Wilcox AJ, Herbst AL. Onset of menopause in women exposed to diethylstilbestrol *in utero*. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:92-5.
- [31] Kistner RW. Can young woman with vaginal or cervical adenosis take oral contraceptives? *JAMA* 1976;235(23):2536.
- [32] Amour MC, Mokdad A, Mayenga JM, Belaisch-Allart J. Obstetrical prognosis improvement in patients exposed *in utero* to diethylstilbestrol with specific care management. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32(11): 942-9.
- [33] Kaufman RH, Adam E, Hatch EE, Noller K, Herbst AL, Palmer JR, Hoover RN. Continued follow-up of pregnancy outcomes in diethylstilbestrol-exposed offspring. *Obstet Gynecol* 2000;96(4):483-9.
- [34] Papiernik E, Pons JC, Hessabi M. Obstetrical outcome in 454 women exposed to diethylstilbestrol during their fetal life: a case-control analysis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005;34:33-40.
- [35] Évaluation de l'hystéroplastie d'agrandissement dans le traitement des anomalies utérines secondaires à l'exposition au diethylstilbestrol. Rapport HAS Mai 2003.
- [36] Douzième Journée de la Fédération Française d'Étude de la Reproduction CFEF/FFER. Amiens, 3 au 5 octobre 2007.
- [37] Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000;73(1):1-14.
- [38] Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simón C, Pellicer A. Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. *Hum Reprod* 1997;12(10):2277-81.
- [39] Nagel TC, Malo JW. Hysteroscopic metroplasty in the diethylstilbestrol-exposed uterus and similar nonfusion anomalies: effects on subsequent reproductive performance; a preliminary report. *Fertil Steril* 1993;59(3): 502-6.
- [40] Garbin O, Dellenbach P. Hysteroscopic metroplasty for uterine enlargement: a treatment for diethylbestrol-exposed and hypoplastic uteri. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1996; 25(1):41-6.
- [41] Aubriot FX, Hamou J, Dubuisson JB, Frydman R, Fernandez H. Hysteroplasty for enlargement: apropos of the results. *Gynecol Obstet Fertil*. 2001;29(12):888-93.
- [42] Barranger E, Gervaise A, Doumerc S, Fernandez H. Reproductive performance after hysteroscopic metroplasty in the hypoplastic

uterus: a study of 29 cases. BJOG 2002 Dec; 109(12):1331-4.

[43] Zabak K, Benifla JL, Uzan S. Septate uterus and reproduction disorders: current results of hysteroscopic septoplasty. Gynecol Obstet Fertil 2001;29(11):829-40.

[44] Valli E, Vaquero E, Lazzarin N, Caserta D, Marconi D, Zupi E. Hysteroscopic metroplasty improves gestational outcome in women with recurrent spontaneous abortion. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2004;11(2):240-4.

[45] Castaigne-Meary V. Pronostic obstétrical des patientes ayant une malformation utérine liée à l'exposition *in utero* au diéthylstilbestrol. Place de l'hystéroplastie d'agrandissement [thèse]. Paris: Université René-Descartes, Faculté de Médecine Cochin-Port-Royal, 2001.

[46] Parsanezhad ME, Alborzi S. Hysteroscopic metroplasty: section of the cervical septum does not impair reproductive outcome. Int J Gynaecol Obstet 2000;69(2):165-6.

DES

(Distilbène®-Stilboestrol®)

Trois générations : réalités - perspectives

Le DES est la dénomination commune internationale d'un œstrogène de synthèse, le diéthylstilbestrol, découvert en 1938 par le médecin et chimiste anglais Charles Dodds. A l'époque, on estimait que les fausses couches précoces étaient dues à la chute des hormones. Le DES est alors considéré comme une « pilule miracle » permettant de les éviter. Le Dr Dodds n'ayant pas déposé de brevet, de nombreux laboratoires l'ont fabriqué dans le monde entier.

En France, il a été largement prescrit, sous les marques Distilbène® ou Stilboestrol-borne®. 200 000 femmes ont ainsi été traitées et sur les 160 000 naissances, 80 000 filles ont été exposées au produit *in utero*. En France, ces prescriptions iront de 1950 à 1977 avec un pic de 1967 à 1972.

Ce médicament était non seulement inefficace, il s'est avéré nocif, avec des conséquences multiples, qui restent d'actualité, dans la vie des personnes concernées.

Depuis 30 ans des recherches se poursuivent aux États-Unis, mais aussi aux Pays-Bas, en France sur les conséquences du DES, nous permettant d'actualiser nos connaissances.

Dès sa création en 1994, l'association Réseau D.E.S. France a eu comme objectif prioritaire l'information des personnes concernées par le DES.

En 1999, elle crée un Conseil Scientifique chargé d'actualiser les connaissances sur les conséquences du DES et de leur prise en charge.

Cet ouvrage collectif aborde tous les aspects du DES : conséquences et prises en charge, questions actuelles concernant la 3^e génération, mais également sa prise en compte par notre société et les leçons que l'on peut tirer de cette histoire.

Le Distilbène® (DES) est une histoire exemplaire qui concerne maintenant trois générations et intéresse toujours différentes spécialités : gynécologie, obstétrique, gynécologie médicale et chirurgicale, mais également andrologie, cancérologie...



www.des-france.org

20,00 €



9 782711 404124