

**Complications liées à l'exposition
in utero au diéthylstilbestrol (DES)
(Distilbène®, Stilboestrol-Borne®)**

Actualisation 2011

*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

143-147 boulevard Anatole France
F-93285 Saint-Denis Cedex

www.afssaps.fr

Complications liées à l'exposition *in utero* au diéthylstilbestrol (DES) (Distilbène®, Stilboestrol-Borne®)

Mise au point

Actualisation 2011

L'essentiel

- Les problèmes liés à l'exposition *in utero* au DES restent d'actualité et la surveillance doit se poursuivre sur la génération à venir (enfants de parents exposés *in utero*) pour évaluer les effets multi-générationnels.
- Le rôle des médecins et en particulier des gynécologues et gynéco-obstétriciens est majeur pour :
 - Informer les femmes qui peuvent être concernées soit en raison d'un traitement pendant leur grossesse soit en raison d'une exposition *in utero* connue au DES.
 - Penser à une exposition *in utero* :
 1. à l'interrogatoire chez toute femme née entre les années 1948 et 1977 avec une notion d'antécédents maternels de fausse couche ou de difficultés obstétricales,
 2. à l'examen clinique devant des lésions caractéristiques du vagin et/ou du col de l'utérus,
 3. à l'hystérogaphie devant des images évocatrices à type d'utérus en T ou d'hypoplasie utérine.
 - Rechercher de façon systématique une exposition au DES *in utero* dans les situations cliniques suivantes : bilan de fertilité, grossesse extra-utérine, avortements à répétition du 1^{er} trimestre ou surtout avortement du 2^{ème} trimestre, accouchement prématuré.
 - Diriger la patiente vers un spécialiste ayant l'habitude de ce type de prise en charge et mettre en place un suivi adapté en cas d'exposition connue ou de suspicion d'exposition au DES.
 - Considérer *a priori* la grossesse chez une femme qui a été exposée au DES *in utero* comme une grossesse à risque.
- Le rôle des patientes exposées au DES est crucial pour la transmission aux générations suivantes de leur « mémoire » sur les conditions d'exposition afin de permettre de poursuivre la surveillance et de mettre en place une prise en charge adaptée.

Historique

Le diéthylstilbestrol (DES), estrogène de synthèse non stéroïdien a été utilisé en France entre 1948 et 1977, sous les noms de spécialités Distilbène® et Stilboestrol-Borne®, chez les femmes enceintes pour prévenir les avortements spontanés, les hémorragies gravidiques, ainsi que dans d'autres complications de la grossesse telles que la toxémie gravidique et le diabète gestationnel.

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

Depuis, d'autres complications génitales et obstétricales de l'exposition *in utero* au DES ont été observées et ont fait l'objet d'informations successives, notamment par la diffusion de brochures informatives destinées aux professionnels de santé puis au public.

Le diéthylstilbestrol (DES) est actuellement commercialisé sous le nom de Distilbène® mais son unique indication est le traitement du cancer de la prostate.

Contexte actuel

Les problèmes liés à l'exposition *in utero* au DES restent d'actualité et ce probablement pour plusieurs années encore. En effet, entre les années 1948 et 1976, environ 200 000 femmes ont été traitées par DES pendant leur grossesse en France avec un pic de prescription situé de la fin des années 1960 au début des années 1970. En tenant compte des avortements et de la mortalité fœtale et néonatale, le nombre d'enfants nés de ces grossesses est estimé à 160 000 (soit 80 000 filles et 80 000 garçons exposés *in utero*). Les patients exposés *in utero* ont donc aujourd'hui un âge compris entre 33 ans et 63 ans, et la surveillance des conséquences de l'exposition au DES devra se prolonger sur plusieurs années encore, notamment sur les enfants de cette population pour évaluer les effets multi-générationnels.

Depuis la diffusion de la 1^{ère} Mise au point, préparée avec la coopération de l'Association Réseau DES France et diffusée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) en janvier 2003, de nouvelles données scientifiques sont disponibles.

Par ailleurs, une enquête récente de l'Afssaps auprès des gynécologues a mis en évidence que seule la moitié d'entre eux connaît précisément l'ensemble des conséquences de l'exposition au DES et que 40 % d'entre eux souhaitaient la mise en place d'une nouvelle campagne d'information.

Aussi, l'Afssaps a décidé d'actualiser la Mise au point et de renouveler la sensibilisation des professionnels de santé sur les modalités de dépistage et de prise en charge de ces patients.

Quels sont les risques de l'exposition *in utero* au DES ?

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

Les principales complications documentées sont :

Chez la fille :

- **l'adénocarcinome à cellules claires du vagin et du col de l'utérus** dont la fréquence de survenue serait d'environ 1 cas pour mille patientes exposées *in utero*. L'âge des femmes chez lesquelles un adénocarcinome a été diagnostiqué, est compris entre 7 et 49 ans avec un âge moyen de 24,5 ans. La notification de cancers utéro-vaginaux chez la femme exposée *in utero* au DES a fortement diminué depuis 2005.

Cependant, il est important de maintenir une surveillance et de noter que la proportion des localisations vaginales est en diminution au profit des localisations cervicales.

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

- *adénose (ectopie cervico-vaginale de la muqueuse cylindrique)* : présence en dehors de sa localisation normale de la muqueuse cylindrique du col utérin. Elle est observée chez environ 30 % des jeunes femmes exposées et asymptomatiques, et chez 60 % des jeunes femmes exposées et qui ont des signes cliniques d'appel. Généralement la guérison est spontanée. La lésion d'adénose est susceptible de saigner ou de s'infecter et peut être aggravée par des gestes abusifs sur le col (coagulation, cryothérapie et laser) ;
- *autres anomalies cervico-vaginales* (20 % à 60 % des jeunes femmes exposées) : des anomalies structurales du col et du vagin peuvent être observées. La plus fréquente est l'hypoplasie du col utérin (absence ou diminution du relief du col, aspect en cimier de casque) ;
- *anomalies utérines* : souvent associées aux anomalies précédentes avec par ordre de fréquence décroissante : utérus en forme de T et cavité utérine de petite taille, hypoplasie utérine (utérus petit dans sa globalité), rétrécissement de la cavité utérine (pseudosynéchies), strictions, diverticules de l'utérus ;
- *anomalies des trompes* : trompes grêles à la coelioscopie.

• Certaines de ces atteintes peuvent provoquer des problèmes de fertilité (présents chez environ une femme exposée sur trois) et des complications obstétricales :

- *troubles de l'ovulation* : des données non confirmées à ce jour font état d'un risque d'insuffisance ovarienne précoce,
- *atteintes du col* avec anomalies de la glaire cervicale rendant la pénétration des spermatozoïdes difficile,
- *grossesses extra-utérines* : le risque est multiplié par un facteur 5 à 10 selon les études par rapport à la population générale,
- *fausses couches précoces (au 1^{er} trimestre)* : légèrement plus fréquentes que dans la population générale,
- *fausses couches tardives à 15-24 semaines d'aménorrhée* : particulièrement caractéristiques chez ces patientes, le risque est multiplié par un facteur 10 par rapport à la population générale,
- *accouchements prématurés* : liés aux anomalies de l'utérus,
- *hémorragie à la délivrance* : le risque est augmenté dans la population exposée au DES.

Il est à noter que le pourcentage d'accouchements à terme est de 84 % dans la population générale, contre 50 % chez les femmes exposées au DES, et seulement 33 % chez les femmes exposées au DES présentant une anomalie morphologique de l'appareil génital.

Pour la prise en charge et le traitement des anomalies de l'appareil génital de la femme exposée *in utero* au DES, ont été proposés notamment :

- l'hystéroplastie d'agrandissement dans le but d'améliorer la fertilité ou de réduire le risque de fausses couches à répétition : Cette intervention n'est pas pratiquée en première intention (recommandations ANAES 2003), car son efficacité et sa sécurité sont mal évaluées ;
- le cerclage en cas de haut risque de fausse couche tardive ou d'accouchement prématuré (antécédent de ce type d'accident ou malformation de l'utérus ou du col telle qu'une hypoplasie) est à envisager au cas par cas.

Chez le garçon :

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

Au-delà des complications connues de l'exposition *in utero* :

- **Des données de la littérature ont alerté sur le risque de cancer du sein chez les filles exposées au DES *in utero* mais les résultats des études sont contradictoires**

Une étude américaine suggère une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes de plus de 40 ans exposées au DES *in utero*, avec une relation effet-dose. Cependant, une étude européenne récente ne met pas en évidence d'augmentation significative de ce risque.

Face à ces données contradictoires, l'Afssaps a demandé à un groupe d'experts épidémiologistes d'analyser les données disponibles et de se prononcer sur la pertinence de mettre en place des mesures spécifiques de surveillance chez les femmes exposées *in utero*. Le bénéfice apporté par le dépistage par mammographie doit en effet être mis en balance avec le risque lié à l'exposition aux rayons X consécutif à la répétition des mammographies.

- **Les associations de patients ont alerté sur la possible survenue de troubles psychiatriques à la post-adolescence mais l'étude mise en place par l'Afssaps n'a pas confirmé ce risque**

L'Afssaps a financé une étude mise en place en 2002 et coordonnée par l'Inserm, réalisée chez 1 352 mères de la cohorte E3N des femmes adhérentes à la MGEN, ayant été exposées au DES lors d'au moins une de leurs grossesses. Elle a comparé la survenue à l'âge adulte de troubles psychiatriques graves et avérés (hospitalisation dans un service psychiatrique, suicide) parmi les membres d'une même fratrie exposés et non exposés *in utero* au DES, aux progestatifs ou à d'autres hormones. Les résultats de cette étude ne mettent pas en évidence d'association entre le risque de survenue d'un trouble psychiatrique grave et l'exposition *in utero* au DES. Les mêmes résultats ont été observés pour les troubles psychiatriques définis au sens large du terme regroupant les troubles graves et avérés ainsi que les consultations pour motif psychiatrique.

Les résultats publiés récemment d'une étude conduite aux Etats-Unis dans la cohorte de la « Nurse Health Study » suggèrent une augmentation du risque de dépression lié à l'exposition *in utero* au DES mais l'existence de biais concernant notamment la méthode de recueil des informations sur l'exposition au DES et sur les troubles dépressifs limite la portée de ces résultats.

La préoccupation de certains patients sur ce sujet restant forte, l'Afssaps prévoit de procéder à la rentrée à une audition publique des associations et de leurs experts pour examiner à nouveau leurs données.

Quels sont les risques chez les enfants de parents exposés *in utero* au DES ?

Les troubles observés chez les enfants de mères exposées *in utero* sont essentiellement liés aux complications liées aux naissances prématurées.

Par ailleurs, quelques études épidémiologiques, notamment néerlandaises et françaises, ont fait état d'une augmentation du risque d'hypospadias chez les garçons de mères exposées *in utero* au DES. Aussi, une étude financée par l'Afssaps et coordonnée par des équipes de l'AP-HP (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris) et de l'Inserm est en cours sur l'ensemble des femmes exposées *in utero* au DES et ayant donné naissance à un garçon entre 1996 et 2008, à la maternité Saint-Vincent de Paul (Paris). Aujourd'hui, l'identification de cas d'hypospadias dans la 3^{ème} génération de familles exposées au DES souligne la nécessité de maintenir la veille sur les risques multigénérationnels de malformations génito-urinaires.

A ce jour, il n'a pas été mis en évidence d'anomalie de l'appareil génital des filles de mères exposées *in utero*. Cependant, des études ultérieures sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Comment dépister une exposition au DES ?

Dans certains cas l'exposition au DES est connue de la mère et/ou de sa fille :

- Soit une femme signale avoir été traitée par DES au cours d'une ou plusieurs de ses grossesses entre 1948 et 1977. Il est nécessaire de l'informer des conséquences possibles pour ses enfants et de lui conseiller de les orienter, en particulier s'il s'agit de filles, vers un spécialiste ayant l'habitude de ce type de prise en charge pour un suivi systématique.
- Soit une jeune femme, connaissant son exposition *in utero* au DES consulte pour un motif gynécologique ou obstétrical. Il est nécessaire de l'informer des risques et de l'orienter vers un spécialiste ayant l'habitude de ce type de prise en charge pour mettre en place un suivi adapté.

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

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

Si une exposition est suspectée la patiente sera dirigée vers un spécialiste ayant l'habitude de ce type de prise en charge.

Quel suivi systématique mettre en place chez une femme exposée au DES *in utero* ?

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

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

Des pertes de sang inexplicables entre les règles doivent faire rapidement pratiquer un examen gynécologique pour éliminer une complication du DES.

Conduite à tenir en cas de problèmes 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.

Quel suivi en cas de grossesse chez une jeune femme exposée au DES *in utero* ?

Toute grossesse chez une jeune 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 modulées en fonction des antécédents obstétricaux, des anomalies utérines éventuelles, de l'état du col et de son évolution.

En général, un repos précoce est recommandé car le risque de prématurité est du même ordre de grandeur qu'en cas de grossesse gémellaire. Le repos constitue un des éléments essentiels de prévention des fausses couches et de la prématurité. L'assurance maladie a mis en place un congé maternité exceptionnel pour les grossesses liées à l'exposition au Distilbène^{®1}.

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

¹ <http://www.ameli.fr/employeurs/vos-demarches/conges/le-conge-maternite/grossesse-pathologique-liee-au-distilbene.php>

Les associations de patients :

Association Réseau D.E.S. France

Centre administratif
1052 rue de la Ferme de Carboué
40000 Mont-de-Marsan
Tél :05.58.75.50.04
www.des-france.org

Les filles DES

58 boulevard Pasteur
94260 FRESNES
www.lesfillesdes.com

HHORAGES

7 allée des Dalhias
93700 DRANCY
www.hhorages.com

Centres Régionaux de Pharmacovigilance et Centre de Renseignement sur les Agents Tératogènes

(voir coordonnées sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.fr>)

Références bibliographiques

- ANAES. « Evaluation de l'hystéroplastie d'agrandissement dans le traitement des anomalies utérines secondaires à l'exposition au diéthylstilbestrol ». 2003
- Brouwers MM, Feitz WFJ et coll. "Hypospadias: a transgenerational effect of diethylstilbestrol?" *Human Reprod* 2006; 21(3):666-9.
- Hatch EE, Palmer JR et coll. "Cancer risk in women exposed to diethylstilbestrol in "utero". *JAMA* 1998; 280(7):630-4.
- Kalka N, Paris F et coll. « Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrom during pregnancy : a multigenerational national cohort study ». *Fertil Steril* In press.
- Klip H, Verloop J et coll. "Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol *in utero*: a cohort study" *The Lancet* 2002; 359:1102-7.
- Levadoux A et Tournaire M. « DES Trois générations : réalités – perspectives ».Réseau des éditeurs, diffusion Vigot Paris 2010, 216 p.
- O'Reilly E, Mirzaei F et coll. " Diethylstilbestrol exposure *in utero* and depression in women" *Am J Epidemiol* 2010; 171(8): 876-82.
- Palmer JR, Hatch EE et coll. "Risk of breast cancer in women exposed to diethylstilbestrol *in utero* : preliminary results (United States) ". *Cancer Causes Control* 2002; 13:753-8.
- Palmer JR, Wise LA et coll. "Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol *in utero*" *Epidemiology* 2005; 16(4):583-6.
- Palmer JR, Wise LA, Hatch EE et coll. "Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer". *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2006; 15(8):1509-14.
- Pons JC, Papiernik E et coll. "Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol *in utero*" *Prenatal Diagn.* 2005; 25(5):418-9.
- Troisi R, Hatch EE et coll. "Cancer risk in women prenatally exposed to diethylstilbestrol" *Int J Cancer* 2007; 121(2): 356-60.
- Van Dijck JA et coll. "Vaginal and cervical cancer due to diethylstilbestrol (DES); end epidemic" *Ned Tidschr Geneeskde* 2009; 153(37): A366.
- Verdoux H, Clavel-Chapelon F et coll. " Serious psychiatric outcome of subjects prenatally exposed to diethylstilboestrol in the E3N cohort study" *Psychol Med* 2007; 37(9): 1315-22.
- Verloop J, van Leeuwen FE et coll. "Cancer risk in DES daughters" *Cancer Causes Control* 2010; 21(7): 999-1007.