

DES
(Distilbène - Stilboestrol)

Trois générations :
réalités - perspectives



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

Cancer et DES : 3 générations

Pr Michel TOURNAIRE, Paris
Dr Christine HAIE MEDER, Institut Gustave Roussy, Villejuif

C'est en 1971 qu'Herbst *et coll.* ont attiré l'attention sur un effet négatif du DES chez des « filles DES » (exposées *in utero*) en observant des cas d'adénocarcinomes à cellules claires (ACC) chez plusieurs jeunes filles, alors qu'auparavant, des ACC n'avaient été rencontrés que chez des femmes âgées.

Nous voudrions faire le point sur les risques de cancer pour les trois générations :

- mères ayant pris le DES lorsqu'elles étaient enceintes : première génération,
- filles et fils exposés *in utero* : deuxième génération,
- leurs descendance, les « petits-enfants DES » : troisième génération.

1. PREMIÈRE GÉNÉRATION : « MÈRES DES »

Trois études américaines du même groupe de recherche ont évalué le risque du cancer du sein chez les « mères DES » :

Bibbo *et coll.* [1], en 1978, ont étudié 668 « mères DES » comparées à des témoins. Ils trouvent une augmentation de 4,6 % (exposées) contre 3,1 % (témoins), statistiquement non significative ;

Greemberg *et coll.* [2], en 1984, comparèrent 3 033 « mères DES » à des témoins. Ils trouvent un risque relatif (RR) : multiplication du risque de 1,40 ;

Colson *et coll.* [3], en 1993, étudiant 3 029 « mères DES » et des témoins, ont trouvé un risque relatif de 1,35.

Notez que ce risque n'augmente pas avec l'avancée de l'âge.

Retenons un risque relatif de 1,35 à 1,4 ou en d'autres termes, une augmentation de 35 % à 40 %. L'explication retenue pour cette élévation du risque est une augmentation de l'exposition aux hormones œstrogènes, dont fait partie le DES, qui favoriserait la survenue plus tard d'un cancer du sein.

Devant cette augmentation modérée de risque de cancer du sein, il est recommandé, à ce jour, une surveillance par examen des seins en consultation annuelle et par mammographie tous les deux ans. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) va réunir (en octobre 2010) un comité d'experts pour préciser ces recommandations.

2. DEUXIÈME GÉNÉRATION : « FILLES DES »

2.1. Adénocarcinome à Cellules Claires (ACC) du col de l'utérus ou du vagin

Histoire

En 1970, Herbst *et coll.* [4] ont décrit une nouvelle forme de cancer chez des jeunes femmes, dans la région de Boston.

Ces cancers sont appelés adénocarcinomes à cellules claires car à l'examen au microscope, il s'agissait de cellules d'aspect transparent. C'est la mère d'une de ces patientes qui s'est interrogée sur une possible relation entre le traitement de DES qu'elle avait pris en cours de grossesse et ce cancer. Ainsi a été évoqué le lien entre DES et ACC.

En 1971, une publication de Herbst *et coll.* [5] annonçait le probable lien entre DES et ACC. Un registre a été ouvert pour recenser les cas qui sont inscrits sur la base du volontariat des médecins et des patientes.

En novembre 1971, l'annonce officielle de la Food and Drug Administration auprès des médecins déclarait que le DES était contre-indiqué en cours de grossesse, ce qui va amener à une chute rapide des prescriptions aux États-Unis.

En France, les prescriptions ont nettement diminué mais moins radicalement, et c'est seulement en 1977 que le dictionnaire des médicaments Vidal précisait que le DES était contre-indiqué en cours de grossesse.

Chiffres actuels

Le registre des ACC américains, qui recensait à la fois les cas liés au DES et ceux pour lesquels la prise du DES n'avait pas été retrouvée, comportait 715 cas en 1999 et 760 cas en 2007. Il faut noter qu'il existe une probable sous évaluation du nombre de cas puisque ce registre a été établi sur une base de volontariat. Il faut aussi observer qu'il y a eu une chute très nette du nombre de cas enregistrés entre 1999 et 2007.

En France, l'Institut Gustave Roussy de Villejuif (IGR) a traité 66 cas d'ACC du col ou du vagin dont 36 associés à l'exposition au DES *in utero*, entre 1969 et 2010 [6].

Aux Pays-Bas, Hanselaar *et al.* [7] ont rapporté 88 cas entre 1947 et 1993, dont 47 associés au DES.

Répartition par âge

Il existe 2 pics de fréquence des cancers ACC : l'un chez les jeunes femmes avec une moyenne de 26 ans, l'autre en période postménopausique avec une moyenne de 71 ans [7].

Pour le groupe des jeunes femmes hollandaises, la fréquence des ACC diminue rapidement pour être très basse à partir de 30 ans. Les « filles DES » les plus âgées recensées avaient 37 ans dans l'étude hollandaise [7] et 39 dans l'étude américaine [8]. Dans la série de l'IGR, 5 cas d'ACC ont été traités de 2005 à 2010 sans qu'on retrouve une exposition au DES [6].

Exposition au DES ou non

Dans le groupe des jeunes femmes hollandaises, l'exposition au DES a été retrouvée dans seulement 64 % des cas avec un âge situé entre 14 et 37 ans (moyenne de 21,3 ans).

Pour l'ensemble des études [6-8], la prise de DES est prouvée dans 63 à 73 % des cas, l'absence de prise de DES est probable dans 22 à 35 % des cas, et il n'y avait pas d'information dans 5 à 12 % des cas.

Localisation

Lorsque le DES est associé, il s'agit dans 62 % des cas d'un cancer du vagin.

Lorsque la prise de DES n'est pas démontrée, il s'agit dans 70 % des cas d'un ACC du col de l'utérus.

Risque

Le risque habituellement reconnu pour les femmes exposées au DES *in utero* est d'1 cas d'ACC pour 1 000 femmes exposées.

Cependant, avec l'avancée en âge, ce risque est revu à la hausse. En 2007, Troisi, aux États-Unis, a évalué ce risque à 1/625 pour l'ensemble des femmes jusqu'à l'âge de 39 ans [8].

Prise en charge

Diagnostic

L'attention est attirée habituellement par des pertes de sang anormales. C'est l'examen gynécologique qui permet de découvrir la lésion.

Le frottis de dépistage est un autre moyen de diagnostic, d'où le conseil de pratiquer 1 frottis par an en cas d'exposition au DES. On doit cependant préciser que son efficacité diagnostique varie selon la localisation : pour le col, un frottis est informatif dans 80 % des cas, alors qu'en cas de lésions du vagin, il n'est plus informatif que dans 41 % des cas [7].

Traitements

Les traitements proposés varient en fonction du stade d'évolution de la tumeur, de sa localisation, mais aussi des équipes. Il peut être soit chirurgical, soit par radiothérapie (comportant soit une curiethérapie, soit une radiothérapie externe), soit par association des deux.

Évolution

Le taux de survie varie en fonction des stades évolutifs et des équipes : de 69 à 100 %. Il est de 79 % à l'IGR.

À noter cependant que le pronostic est meilleur en cas d'exposition au DES : le taux de survie à 5 ans est alors en moyenne de 84 % alors qu'il est de 69 % dans les cas sans exposition au DES prouvée.

Discussion

Il existe donc deux pics de fréquence des ACC [7] :

- chez les femmes jeunes, entre 17 et 37 ans, avec une moyenne de 26 ans,
- et chez les femmes plus âgées : de 44 à 88 ans, avec une moyenne de 71 ans [7].

L'hypothèse proposée par Hanselaar pour ces deux pics est la suivante : il estime qu'il faut 10 à 20 ans entre le début d'une anomalie et l'apparition d'un cancer.

- L'exposition au DES *in utero* serait un facteur facilitant, d'où le pic d'ACC chez les femmes jeunes exposées.
- La « tempête hormonale » de la période périménopausique pourrait être un facteur favorisant pour le deuxième pic.

Pour expliquer le rôle du DES, Hanselaar évoque un risque pré-existant, constitutionnel, auquel viendrait se joindre un effet de promotion de cellules cancéreuses par des hormones : œstrogènes naturelles ou hormones exogènes (DES ou autres).

Cette prédisposition de la population pourrait être un facteur génétique.

Futur

On peut considérer que les cas d'ACC à venir en France, s'il s'en produit, seront exceptionnels en raison de l'âge des femmes exposées.

Une autre question qui se pose est celle d'une éventuelle deuxième vague d'ACC chez les femmes exposées au DES *in utero*, lorsqu'elles parviendront à des tranches d'âge avancé.

Aux États-Unis, les femmes exposées *in utero* ont à ce jour (en 2010) entre 38 et 64 ans. Il n'y a pas eu à cette date de publication de cas tardifs, au-delà de 50 ans, mais bien sûr, il faut rester vigilant sur ce plan.

2.2. Dysplasie du col de l'utérus ou du vagin

Une dysplasie se caractérise par une modification des cellules superficielles du col de l'utérus ou du vagin. Il ne s'agit pas d'un cancer, mais cette lésion peut évoluer vers un cancer de type habituel, donc non un ACC, en l'absence de traitement approprié.

On décrit deux types de dysplasies :

- les dysplasies de bas grade, qui évoluent le plus souvent vers une guérison spontanée,
- et les dysplasies de haut grade qui ont plus de risques d'évoluer vers un cancer. Cependant cette évolution est lente, en termes d'années : entre 8 à 15 ans.

Les dysplasies sont liées à une infection par le papillomavirus. Ces virus, qui sont présents dès qu'il y a une vie sexuelle, sont susceptibles d'entraîner l'apparition de cette dysplasie mais chez une petite minorité de femmes.

Hatch *et coll.*, lors d'une synthèse des études sur le sujet en 2001 [9], ont montré que les dysplasies étaient deux fois plus fréquentes lorsqu'il y avait eu exposition au DES *in utero*.

L'explication qui est donnée est que la structure du col de l'utérus est très souvent différente en cas d'exposition au DES *in utero*. On observe souvent une adénose : il s'agit du recouvrement du col de l'utérus par un épithélium (tissu) d'un type différent, glandulaire, qui se trouve normalement dans le canal du col. Dans l'adénose, ce tissu déborde à l'extérieur du col. Ce tissu plus fragile que le tissu habituel (épidermoïde) serait plus réceptif à l'infection par le papillomavirus.

Enfin, on a évoqué aussi, mais sans preuve formelle, une diminution des défenses immunitaires qui faciliterait une infection.

En pratique

Connaissant l'augmentation de risque des dysplasies, il est conseillé de faire un frottis de dépistage annuel, alors que les recommandations internationales préconisent un frottis tous les trois ans pour la population générale.

En cas d'apparition d'une anomalie du frottis, il est réalisé une colposcopie, c'est-à-dire un examen à la loupe du col utérin et du vagin.

Ceci permet de localiser les anomalies et de faire une biopsie (petit prélèvement pour examen microscopique).

Devant l'apparition d'une dysplasie, l'attitude varie selon le type de dysplasie et sa localisation.

- S'il s'agit d'une dysplasie de bas grade, on peut simplement surveiller par frottis et colposcopie : sa régression spontanée est fréquente, ou bien elle évolue vers le haut grade.
- En cas de lésion de haut grade, on pourra avoir recours à des traitements tels que : destruction de la lésion par laser, ou conisation (c'est-à-dire ablation de l'extrémité du col de l'utérus par une petite intervention) qui suffisent le plus souvent pour guérir cette lésion.

Il faut insister donc sur le fait qu'avec des frottis annuels et un traitement adapté, on se met à l'abri du cancer du col de l'utérus « classique », qui est différent des ACC.

2.3. Cancers du sein chez les « filles DES »

Le retentissement du DES sur le risque de cancer du sein a été l'objet d'une attention particulière, puisque les cancers du sein sont connus pour être hormono-dépendants.

De plus chez l'animal (les souris et les rats) il a été observé, pour les sujets exposés *in utero*, une augmentation des tumeurs bénignes ou malignes de la glande mammaire.

Deux grandes évaluations sur ce risque ont été faites, d'une part aux États-Unis, d'autre part aux Pays-Bas.

Études américaines

Trois études successives concernent une même population de « filles DES » comparée à une population témoin, et suivie depuis les années 1970.

Une première évaluation par Hatch *et coll.* en 1998 [10] n'avait pas trouvé d'élévation significative du risque de cancer.

En 2002, Palmer *et coll.* [11] avaient observé une légère augmentation de risque du cancer du sein, mais qui n'était pas statistiquement significative.

Une étude de 2006 de Palmer *et coll.* [12] comparait 4 817 filles exposées à 2 073 filles non exposées, à partir de questionnaires envoyés en 2003.

Cette étude a montré que les « filles DES » avaient un risque plus élevé de cancer du sein que les femmes non exposées, mais que ce risque dépendait de leur âge.

Il n'a pas été observé d'augmentation de risque pour les femmes de moins de 40 ans. Le risque était augmenté pour les femmes de 40 ans et plus, avec un « risque relatif », c'est-à-dire une multiplication du risque de 1,9, soit à peu près un doublement du risque.

Pour les femmes exposées de 50 ans et plus, le risque serait peut-être supérieur, mais le nombre de cas est insuffisant pour apporter une conclusion formelle.

Types de traitements par le DES

Cette étude a comparé le risque selon la date de début de traitement en cours de grossesse. Il n'y avait pas de différence entre les groupes avec début de traitement avant la 9^e, de la 9^e à la 12^e, ou après la 12^e semaine d'aménorrhée.

La comparaison entre doses de traitements reçues a montré que pour des doses faibles, le risque était de 1,63, alors qu'il était de 2,17 pour les doses fortes, le risque moyen pour l'ensemble des traitements étant de 1,91.

Le traitement type de forte dose était de 5 mg au début du traitement, avec augmentation progressive : 25 mg à 14 SA, 50 mg à 20 SA, 100 mg à 30 SA et 125 mg à 34 SA. Pour les faibles doses, le début était identique avec 5 mg, puis l'augmentation plus lente arrivait à des doses deux fois inférieures environ.

Dans cette étude américaine, la majorité des traitements étaient de type forte dose.

On sait qu'en France les traitements habituels étaient de type faible dose, donc avec moindre risque, mais certains prescrivaient le traitement à forte dose. Cependant, cette information est rarement disponible en pratique.

Étude hollandaise

Cette étude, par Verloop *et coll.* [13] en 2010, reposait sur le registre national des cancers des Pays-Bas, grâce à un questionnaire.

L'analyse a porté sur 7 589 filles DES qui avaient répondu à ce questionnaire. L'âge médian des « filles DES » était alors de 44 ans. Ce groupe a été comparé à la population générale aux Pays-Bas.

Cette étude n'a pas trouvé d'augmentation de risque de cancer du sein, quel que soit l'âge.

Pour expliquer la différence avec l'étude américaine, les auteurs ont évoqué plusieurs différences entre les deux études.

La première est la différence d'âge entre les deux séries, la population européenne ayant un âge inférieur à celui de la population DES aux États-Unis.

La deuxième est qu'il ne s'agit pas d'une comparaison avec un groupe témoin non exposé mais d'une comparaison avec la population générale. Dans l'étude américaine de 2006, une telle comparaison avait été faite dans un deuxième temps. Elle avait retrouvé une augmentation du risque un peu inférieure, mais qui restait significative.

Il existe donc des discordances entre les études de la série américaine et celle de la série hollandaise. Devant ces discordances, notre position est de prendre une attitude non trop alarmiste, mais prudente, en attendant que des études ultérieures, en particulier avec l'avancée de l'âge, permettent d'infirmer ou de confirmer cette tendance.

Si on analyse l'augmentation dans l'étude américaine, que signifient ces chiffres ?

En France, le risque moyen de survenue d'un cancer du sein par an est de 1 sur 1 123 femmes [14].

Si on retient le risque moyen de 1,9 pour les « filles DES », ce risque passe à 1/588.

Avec le chiffre de 1,6 (traitements à faible dose), il est de 1/700. Avec le traitement à forte dose, le risque est estimé à 2,2 soit 1/510.

Cette élévation de risque chez les « filles DES » est à comparer aux autres facteurs de risques : il est inférieur au risque d'une femme dont une parente de premier degré (mère, sœur ou fille) a eu un cancer du sein (risque relatif : 2).

En cas d'obésité, le risque est multiplié par 2,5.

En cas de facteur génétique familial, ce risque est multiplié par 7.

On peut retenir que, comme le montrent ces chiffres et devant la discordance entre l'étude américaine et l'étude hollandaise, si une élévation de risque existe, elle est modérée.

Explication de cette éventuelle augmentation

L'hypothèse avancée pour expliquer cette augmentation du nombre de cas n'est pas une modification des gènes.

On sait que la survenue du cancer du sein est liée, entre autres, à l'intensité de la durée à l'exposition à certaines hormones, les œstrogènes en particulier. Ainsi, le nombre de ces cancers est un peu supérieur chez les femmes ayant une ménopause tardive.

Il semble que l'exposition aux œstrogènes pendant la vie intra-utérine ait un effet plus marqué. Par comparaison, on a observé une légère augmentation du taux de cancer du sein chez les jumelles. Or, une caractéristique des grossesses gémellaires est la production par le corps de la mère d'une quantité supérieure d'hormones. Le mécanisme évoqué est une augmentation du nombre des cellules de la glande mammaire, ce qui conduirait plus tard à un accroissement du risque de transformation maligne.

Le DES, œstrogène artificiel, aurait aussi cet effet.

Une étude récente de C. Doherty *et coll.*, Hormcame, publiée en 2010, apporte des éléments de réponse.

Cette étude chez la souris a trouvé une augmentation d'un perturbateur endocrinien EZH2, qui est capable d'augmenter le risque de cancer du sein après exposition *in utero* au DES ou au Bisphénol A. Ils concluent que DES et Bisphénol A pourraient entraîner un changement dans le tissu mammaire, modifiant la sensibilité aux œstrogènes et prédisposant à une augmentation du nombre de cellules mammaires et à une augmentation du risque de cancer du sein.

Proposition de conclusion pratique

Devant cette discordance entre les résultats des études américaines et hollandaises, sur le risque de cancer du sein pour les « filles DES », et en attendant que d'autres études précisent ce risque, on peut retenir une possible augmentation, modérée, comparable à celui d'une femme ayant un cas familial proche.

On sait déjà qu'il est conseillé un examen annuel avec frottis chez les « filles DES ». On peut donc proposer de continuer ce rythme de consultation annuelle comportant un examen des seins. La question actuelle est celle du rythme des mammographies en France : tous les deux ans ou annuelles (comme le préconisent les recommandations

faites aux États-Unis et en Australie) ? Un groupe d'experts est mis en place à l'AFSSAPS pour faire des recommandations sur ce sujet.

Noter que, contrairement à l'ACC, le cancer du sein chez les filles DES n'a rien de spécifique, donc les traitements non plus. Ceci peut avoir une incidence médico-légale puisque pour une personne donnée présentant un cancer du sein, celui-ci n'a pas de caractéristiques qui permettront d'envisager le lien avec le DES, contrairement aux cancers ACC.

Il semble qu'en cas d'association de deux risques tels que cas familial proche et exposition au DES, les risques ne s'additionnent pas.

2.4. Autres cancers

La recherche de cancers pour les « filles DES » autres que l'ACC et le cancer du sein est une préoccupation permanente pour les familles touchées par le DES et pour les médecins.

L'ensemble des cancers a été évalué, quelle que soit la localisation, avec une attention particulière pour les cancers de l'appareil génital : utérus, trompes, ovaires, puisque leur survenue peut être liée aux hormones, qu'elles soient naturelles ou reçues comme traitements.

Trois études importantes apportent des réponses à ces questions.

En 1998, *Hatch et coll.* [10] ont comparé aux États-Unis 4 536 « filles DES » à 1 544 non exposées au DES.

Il n'a pas été trouvé de différence significative entre ces deux groupes pour les cancers de l'endomètre (corps de l'utérus), des trompes ou des ovaires.

Cependant, comme l'ont fait remarquer sagement les auteurs, l'âge moyen lors de l'étude des « filles DES » était de 38 ans. Leur conclusion était de poursuivre la surveillance.

L'étude de *Troisi et coll.* [8] aux États-Unis en 2007 comparait 5 067 femmes « filles DES » à 2 372 femmes non exposées.

Là encore, il n'y a pas eu de différences significatives pour les cancers autres que l'ACC et le cancer du sein.

En 2010, Verloop *et coll.* [13], en Hollande, ont remarqué une augmentation du taux de mélanomes pour les filles d'âge inférieur à 40 ans. Étant donné l'âge des « filles DES », ce risque, qui n'a pas été observé dans les autres études, devrait s'effacer dans les années proches.

On peut conclure actuellement qu'il n'y a pas d'augmentation significative de cancer, en particulier de la sphère gynécologique, en dehors de l'ACC et peut-être du cancer du sein, mais il s'agit d'une population relativement jeune, même aux États-Unis où le DES a été prescrit plus tôt qu'en France. Il convient donc de maintenir la surveillance, tout spécialement à la période postménopausique.

3. DEUXIÈME GÉNÉRATION : « FILS DES »

Le risque de cancer chez l'homme, tout spécialement le cancer du testicule, est depuis longtemps évoqué, surtout depuis la découverte des cancers chez les « filles DES ».

De plus, des études animales ont montré des anomalies très fréquentes chez la souris, avec augmentation du nombre de cryptorchidies (absence de descente des testicules) et un taux augmenté de cancer du testicule. Cependant, on sait que si l'expérimentation animale peut attirer l'attention, on ne peut transposer les résultats des espèces animales vers l'homme, car les taux de tumeurs chez l'animal sont très supérieurs à ce qui est observé dans l'espèce humaine.

Sept études concernent la relation entre exposition au DES et cancer du testicule, de 1969 à 2001.

L'étude de Swan *et coll.* [16] rassemble six petites séries : de 69 à 273 « fils DES ».

Le nombre des cancers découverts est très faible. Alors que 3 études ont montré une élévation de risque, trois autres n'ont pas trouvé cette élévation.

L'étude plus importante de Strohsmitter *et coll.* [17] portait sur 3 613 hommes exposés *in utero* au DES.

Il est apparu une augmentation de risque multiplié par 3 par rapport à un groupe de contrôle d'hommes non exposés, et une

multiplication de risque par 2 par rapport au taux observé dans la population générale.

Cependant, ces chiffres sont à la limite pour être significatifs sur le plan statistique, c'est-à-dire que vu le petit nombre observé, ils peuvent être liés au hasard.

Par ailleurs, il y a une augmentation de fréquence chez les « fils DES » de cryptorchidie, (c'est-à-dire l'absence de descente des testicules) et de testicules de très petite taille (hypoplasie). Or on sait que dans ces deux situations, qu'il y ait ou non exposition au DES, le risque de cancer du testicule est augmenté. Il est donc possible que l'augmentation globale soit liée à cette particularité.

Conclusion pratique

On sait donc qu'il existe une augmentation de risque de cancer en cas de cryptorchidie ou d'hypoplasie du testicule, que l'on ait été ou non exposé au DES.

Il est donc recommandé de traiter la cryptorchidie, mais ceci est habituellement fait dans le jeune âge, par traitement médical ou chirurgical, ce qui réduit le risque de cancer.

En cas d'antécédent de cryptorchidie ou d'hypoplasie du testicule, on peut recommander une surveillance renforcée par auto-palpation à la recherche de nodules sur le testicule.

En l'absence de ces anomalies, les résultats des études sont discordants, ce qui permet de dire que si cette augmentation de risque existe, elle n'est pas élevée, sinon elle aurait été démontrée plus clairement. À titre de comparaison, l'augmentation de risque de cancer ACC chez les « filles DES » est évidente.

Pour le futur : il faut noter qu'il existe deux catégories de cancer du testicule : la première se révèle entre 20 et 30 ans, ce qui n'est plus l'âge des « fils DES », qui ont dépassé cette tranche d'âge. La deuxième catégorie est plus tardive, après 50 ans. Il importe donc de rester vigilant pour cette raison.

En ce qui concerne une possible atteinte de la prostate, l'âge des tumeurs bénignes de la prostate (adénome) est au-delà de 50 ans, de même que les cancers de la prostate qui sont plus tardifs. Il n'y a pas

d'information, y compris dans la série des « fils DES » américains, qui sont globalement plus âgés que dans les séries européennes, selon lesquelles ces anomalies auraient été observées.

Cependant il convient d'être vigilant, en particulier par le dépistage du cancer de la prostate comme cela est conseillé, chez tous, par dosage sanguin des PSA.

4. TROISIÈME GÉNÉRATION : « PETITS-ENFANTS DES »

Enfants des « filles DES »

L'attention a été attirée par des études chez l'animal, qui ont montré une augmentation du nombre des tumeurs des ovaires chez des souris de 3^e génération.

L'explication qui est donnée est celle de changements « épigénétiques », c'est-à-dire par l'effet de perturbateurs hormonaux persistants. On a observé que ces altérations pouvaient être transmises aux générations suivantes chez la souris : ce qui se manifeste par l'augmentation des cancers de l'utérus, des tumeurs bénignes et malignes des ovaires.

La possibilité d'une modification épigénétique d'un même ordre chez l'homme est l'objet de très nombreuses recherches.

L'étude de Titus Ernstoff de 2008 concerne 8 216 fils et filles [18]

En ce qui concerne les fils de 3^e génération, il n'a pas été observé d'augmentation des cancers, en particulier pas d'augmentation des cancers du testicule.

Chez les filles, il n'y a pas eu d'augmentation de tumeurs bénignes, ni de cancer du sein.

En revanche, l'attention a été attirée par 3 cas de cancer des ovaires. Ce chiffre est supérieur à ce qui était attendu. L'analyse des auteurs est qu'on ne peut actuellement conclure : étant donné ce petit nombre des cancers de l'ovaire, ces cas peuvent être liés au hasard ou à un biais de recrutement des patientes.

Cependant, la conjonction de ces anomalies et de l'augmentation de ces cancers chez l'animal renforce un besoin de poursuivre les études et la surveillance pour la 3^e génération.

Enfants des « fils DES »

Aucune étude n'a évalué les risques de cette troisième génération. Cependant, étant donné les effets très peu marqués dans cette deuxième génération de fils exposés *in utero*, en comparaison avec la deuxième génération de filles, on peut difficilement s'attendre à des complications importantes dans ce groupe.

4. CONCLUSION

1. Pour la première génération DES, il a été observé une augmentation modérée, de 35 à 40 % du nombre de cancers du sein, sans augmentation avec l'âge.
2. Pour la deuxième génération, le risque d'Adénocarcinome à Cellules Claires (ACC) se situe entre 1/625 et 1/1 000, ce qui correspond à une centaine de cas environ en France. Les plus fréquents des ACC se situant autour de l'âge de 26 ans, leur nombre diminue avec l'âge et les ACC sont rares après 30 ans, comme le montrent les très rares nouveaux cas en Europe comme aux États-Unis. À l'avenir, les cas d'ACC devraient donc être exceptionnels. Cependant, il convient de rester vigilant.
3. Une multiplication par deux des dysplasies du col de l'utérus justifie, avec le risque même faible d'ACC, la pratique d'un frottis annuel, ce qui permet de prévenir un cancer du col « classique ».
4. Une étude américaine de 2006 a trouvé, chez les « filles DES » de 40 ans et plus, une augmentation de risque de cancer du sein de l'ordre de 90 %, soit un « risque relatif » de 1,9 en moyenne. Ce risque est réduit à 1,6 lorsque le traitement par DES était à faible dose, type de traitement le plus souvent appliqué en France. Il est de 2,2 en cas de traitement à forte dose. Une étude hollandaise n'a pas retrouvé cette augmentation de risque, peut être parce que cette population est plus jeune. En attendant les évaluations à venir, on peut conseiller une surveillance par un examen annuel des seins. Le rythme recommandé des mammographies en France fait l'objet d'un travail d'experts réunis en 2010 par l'AFSSAPS.

5. Chez les « fils DES », certaines études ont rapporté une augmentation modérée des cas de cancer du testicule, non retrouvée par d'autres études. Il est possible qu'une telle augmentation, si elle est confirmée, soit liée à la présence plus élevée d'anomalies constatées dans le jeune âge (cryptorchidie ou atrophie d'un testicule).
6. Pour la troisième génération, une étude de 2008 a remarqué 3 cas de cancers des ovaires. On ne peut conclure sur ce petit nombre à une augmentation démontrée, mais ceci incite à poursuivre les recherches sur ce point.

Bibliographie

- [1] Bibbo M, Gill WB, Azizi F, Blough R, Fang VS, Rosenfield RL *et al.* Follow-up study of male and female offspring of DES-exposed mothers. *Obstet Gynecol* 1977;49:1-7.
- [2] 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 diethylstilboestrol in pregnancy. *N Engl J Med* 1984;311:1393-8.
- [3] Colton T, Greenberg ER, Noller K, Resseguie L, Van Bennekom C, Heeren T, Zhang Y. Breast cancer in mothers prescribed diethylstilbestrol in pregnancy. Futher follow up. *JAMA* 1993;269:2096-100.
- [4] Herbst AL, Scully RE. Adenocarcinoma of the vagina in adolescence: a report of 7 cases including 6 clear cell carcinomas (so-called mesonephromas). *Cancer* 1970;25:745.
- [5] Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971;284:878-81.
- [6] AFSSAPS : Gerbaulet A, Haie Meder C (2006), Duvallard P (2010), Insitut Gustave Roussy, Villejuif. Communications orales.
- [7] Hanselaar A, van Loosbroek M, Schuurbiens O, Helmerhost T, Bulten J, Bernheim J. Clear Cell Adenocarcinoma of the cervix. An update of the Central Netherland Registry showing twin age incidence peaks. *Cancer* 1997;79:2229-36.
- [8] Troisi R, Hatch E, Titus-Ernstoff L, Hyer M, Palmer J, Robboy S, Strohsnitter W, Kaufman R, Herbst A, Hoover R. Cancer risk in women prenatally exposed to diethylstilbestrol. *International Journal of Cancer* 2007;121:356-360.
- [9] Hatch EE, Herbst AL, Hoover RN *et al.* Incidence of squamous neoplasia of the cervix and vagina in women exposed prenatally to diethylstilbestrol (United-States). *Cancer Causes and Control* 2001;12:837-845.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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 Prev* 2006;15:1509-14.
- [13] Verloop J, van Leeuwen FE, Helmerhorst TJM, van Boven HH, Rookus MA. Cancer risk in DES daughters. *Cancer Causes Control DOI* 10.1007/s10552-010-9526-5.
- [14] Rochefort H, Rouëssé J, Groupe de Travail de la Commission III (Cancérologie). Comment réduire l'incidence du cancer du sein ? *Bull Acad Natl Med* 2008;192:161-79.
- [15] Doherty LE, Bromer JG, Zhou Y, Aldad TS, Taylor HS. *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;1:146-155.
- [16] Swan SH. Intrauterine exposure to diethylstilbestrol: long-term effects in humans. *APMIS* 2000;108:793-804.
- [17] Strohsnitter WC, Noller KL, Hoover RN, Robboy SJ, Palmer JR, Titus-Ernstoff L *et al.* Cancer risk in men exposed *in utero* to diethylstilbestrol. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:545-51.
- [18] Titus-Ernstoff L, Troisi R, Hatch EE, Hyer M, Wise LA, Palmer JR, Kaufman R, Adam E, Noller K, Herbst AL, Strohsnitter W, Cole BE, 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;19:251-257.

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