

**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](http://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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> génération)***

"Fils DES" (2 <sup>e</sup> génération) : anomalies, fertilité .....	119
Jean-Marc RIGOT (CHRU Lille)	

### ***Questions actuelles***

Filles et garçons de la 3 <sup>e</sup> 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)	

# **Surveillance des grossesses chez les femmes exposées au DES *in utero***

Pr Michel TOURNAIRE

Paris

La surveillance des grossesses chez les « filles DES » reste d'actualité en 2010 puisqu'environ 25 000 d'entre elles ont entre 33 et 40 ans. Étant donné l'âge tardif des grossesses en France et la moindre fertilité chez les « filles DES » qui a pu retarder la survenue de ces grossesses, il reste des milliers de grossesses à venir, jusqu'en 2020 environ.

Nous voudrions répondre à 5 questions :

1. Quel est le retentissement de l'exposition au DES sur l'appareil génital féminin ?
2. Quel est son retentissement sur les grossesses ?
3. Quelle est la prise en charge gynécologique avant une grossesse ?
4. Quels sont les traitements proposés pour éviter les accidents de grossesse ?
5. Quelles sont les particularités de la surveillance de la grossesse ?

## I. RETENTISSEMENT DE L'EXPOSITION AU DES *IN UTERO* SUR L'APPAREIL GÉNITAL

Certaines anomalies pourront avoir un retentissement sur les grossesses.

### I.1. Adénocarcinome à cellules claires du col ou du vagin

Les cancers rendent habituellement impossible la survenue d'une grossesse parce que le traitement a comporté l'ablation de l'utérus, ou parce que le traitement par radiothérapie a entraîné des lésions de l'utérus. Dans quelques cas, exceptionnels, des grossesses ont pu être menées à bien.

### I.2. Dysplasie du col utérin

La dysplasie du col utérin est un état précancéreux recherché par les frottis. Elle est deux fois plus fréquente en cas d'exposition au DES *in utero* [1]. Lorsqu'elle est traitée par conisation (ablation de l'extrémité du col), ceci peut être un élément favorisant un accouchement prématuré.

### I.3. Anomalies anatomiques du col

Les anomalies anatomiques visibles à l'examen du col se trouvent dans 33 à 75 % des cas [2, 3]. Elles sont d'autant plus fréquentes que l'exposition a été précoce. Il s'agit, dans plus de la moitié des cas, d'un col de petite taille (hypoplasique). Certains aspects particuliers décrits comme des crêtes, des bourrelets, des sillons sont sans conséquence sur la grossesse. Ils ont l'intérêt d'attirer l'attention puisqu'ils sont évocateurs de l'exposition au DES.

**Anomalies de structure du tissu cervical** [4] : on a observé une modification de la structure microscopique du col. Ces anomalies expliquent certains cas de prématurité, alors que le col est de dimensions normales.

**Anomalies de sécrétion** : la glaire cervicale est assez souvent insuffisante en quantité et en qualité, ce qui peut expliquer certaines infertilités.



#### **I.4. Anomalies du corps utérin**

Elles peuvent être évaluées par échographie, radiographie (hystérogaphie) ou par examen direct par un système optique (hystérocopie). Ces anomalies se trouvent en moyenne chez 69 % des femmes exposées [5]. Kaufman les a décrites avec leurs fréquences relatives : utérus en forme de T (50 %), hypoplasie du corps utérin (44 %), rétrécissements (24 %) avec des associations variées de ces aspects. Les anomalies de l'utérus dépendent de la date d'exposition au DES : 73 % en cas d'exposition à des termes inférieurs ou égaux à 12 SA, 68 % de 13 à 18 SA et 45 % à 19 SA et au-delà. Il existe une relation entre anomalies du col et anomalies du corps de l'utérus : les anomalies de l'utérus se trouvent dans 86 % en cas d'anomalie du col et 56 % en l'absence d'anomalie du col [5].

#### **I.5. Anomalies des trompes**

On a décrit sous coelioscopie des trompes grêles, des pavillons avec franges mal développées et parfois un orifice très étroit. L'hystérogaphie montre parfois des anomalies de la muqueuse qui recouvre l'intérieur de la trompe. Les anomalies des trompes expliquent le taux élevé de grossesses extra-utérines.

## **II. RETENTISSEMENTS SUR LES GROSSESSES**

Deux grandes synthèses apportent des informations précises sur l'évolution des grossesses : celle de Goldberg en 1999 [4] et celle de Swan en 2000 [6]. Nous rapporterons aussi les expériences françaises avec l'enquête du Collège national des gynécologues et obstétriciens français [7 ], et la série de Saint-Vincent-de-Paul [3].

L'évolution des grossesses après exposition au DES peut être simple et normale, mais le taux d'accidents (grossesses extra-utérines, fausses couches précoces, fausses couches tardives et prématurité) est statistiquement plus élevé (Tableau 1) [8].

*Tableau I - Évolution des grossesses après exposition au DES in utero comparée à celle d'un groupe témoin, d'après Goldberg [4] Swan [6], Pons [7] et Kaufman [10]*

Évolution	Témoins %	DES %	Risque Relatif
Grossesse extra-utérine	0,5	5 à 7,6	x 10 à 13
Fausses couches 1 <sup>er</sup> trimestre	15	24 à 37	x 1,6 à 2,5
Fausses couches tardives (4 <sup>e</sup> et 5 <sup>e</sup> mois)	1	5 à 14	x 6 à 14
Accouchements prématurés :			
DES total	6	13	x 2,2
DES + anomalie utérine	6	19,2	x 3,2
Accouchements à terme			
DES total	83-85	43 à 59	x 0,5 à 0,7
DES + anomalie utérine	83-85	33	x 0,4

### **Grossesses extra-utérines (GEU)**

Leur nombre est multiplié par 10 à 13 avec des taux de 5 à 7,6 %. Cette forte augmentation est une caractéristique de l'exposition au DES [8].

### **Avortements spontanés**

Il est essentiel de distinguer les avortements du premier trimestre, qui correspondent à un arrêt d'évolution de la grossesse, des avortements tardifs qui sont le plus souvent de type « mécanique » liés à une « incompetence » du col. Cette incompetence cervicale se définit comme le raccourcissement et l'ouverture souvent indolore du col de façon prématurée :

- soit du 4<sup>e</sup> au 5<sup>e</sup> mois (16 à 24 semaines), aboutissant à un avortement tardif,
- soit du 6<sup>e</sup> au 8<sup>e</sup> mois (25 à 36 semaines), aboutissant à un accouchement prématuré.

### **Avortements du premier trimestre.**

Le nombre de fausses couches du premier trimestre est notablement augmenté en cas d'exposition au DES avec un risque multiplié par 1,6 à 2,5 ; le risque est plus élevé en cas d'anomalies utérines. En fonction des hypothèses avancées pour les fausses couches précoces à répétition (3 ou plus), différents traitements ont été proposés : aspirine en début de grossesse (9), médicament facilitant la circulation sanguine dans l'utérus (vasodilatateurs) avant la grossesse (3), et plastie d'agrandissement (que nous évoquerons plus tard).

### ***Avortements tardifs***

Les taux observés au cours du deuxième trimestre étaient pour Kaufman [10] de 6,3 % et pour Pons [7], de 14 % contre 1 % chez les témoins. En prenant en compte la période de 16 à 25 semaines d'aménorrhée, Levine [11] trouvait un taux de 5 % pour les « filles DES ». Ces avortements tardifs, tout spécialement entre 3 mois et demi et 4 mois et demi (17 et 22 SA), constituent une particularité de l'exposition au DES. Les hypothèses pour expliquer ces avortements tardifs de type « mécanique » sont d'une part l'incompétence cervicale en cas d'hypoplasie du col ou d'anomalies de structure du col, d'autre part les dimensions réduites de la cavité dans les hypoplasies du corps de l'utérus.

### ***Prématurité***

Il s'agit des naissances entre 25 et 36 semaines.

Dans la synthèse de Swan [6], le taux de prématurité moyen après DES était de 13 %, mais en cas d'anomalie du col ou du corps utérin, ce taux était fortement augmenté, de 19,2 %, alors que le taux de prématurité témoin est de 6 %.

Retenons que le risque très caractéristique du DES de fausse couche tardive et d'accouchement prématuré est élevé pour l'ensemble des femmes exposées et très augmenté en cas d'anomalies du col ou du corps de l'utérus.

### ***Accouchements à terme***

Goldberg [4] a trouvé un taux d'accouchements à terme de 59 % après exposition pour 83 % dans le groupe témoin. Swan [6] a trouvé un pourcentage des grossesses arrivant à terme de 59 % pour le groupe DES dans son ensemble, de 33 % chez les femmes exposées avec anomalies du vagin, du col ou du corps utérin pour 85 % chez les témoins respectivement. Pour Pons, le taux d'accouchements à terme est de 43 %.

Retenons que globalement la moitié environ des grossesses DES arrivent à terme. Cependant dans cette population, on doit distinguer deux catégories en fonction de la présence ou non d'anomalies utérines : un tiers des grossesses arrivent à terme en cas d'anomalies, contre 2/3 environ en l'absence d'anomalies.

### **Cas particulier des grossesses gémellaires**

Ces grossesses sont particulièrement redoutées puisqu'elles sont censées ajouter au risque de prématurité des grossesses gémellaires celui qui est attaché au DES. Cependant, dans l'étude d'Epelboin [3] portant sur 16 grossesses gémellaires et 7 témoins, les termes de naissances n'étaient pas statistiquement différents.

### **Autres particularités**

Linn [12] a trouvé au cours de la grossesse et de l'accouchement une augmentation significative de certains événements : saignements au cours du premier trimestre, pré-éclampsie (association d'hypertension et de protéines dans les urines), rupture prématurée des membranes, présentation du siège et placenta praevia (placenta situé bas) (Tableau II).

Thorp [13] a trouvé un taux plus élevé de césariennes et surtout un taux augmenté d'hémorragies après l'accouchement demandant des transfusions. Dans la série d'Epelboin [3], le nombre d'hémorragies de la délivrance sévères était plus élevé (7 cas) que dans le groupe témoin [0].

*Tableau II - Particularités des grossesses et accouchements après exposition au DES in utero, d'après Linn [12]*

Événements	Témoins (%)	DES (%)	Significatif
Saignements 1 <sup>er</sup> trimestre	9,2	25,5	+
Saignements 2 <sup>e</sup> trimestre	3,8	4,5	
Saignements 3 <sup>e</sup> trimestre	4,8	5,5	
Pré-éclampsie	3,5	7,5	+
Hématome rétroplacentaire	1,2	2,0	
Siège	4,2	13,0	+
Placenta praevia	0,5	2,0	+

### **Grossesse après adénocarcinome à cellules claires du col ou du vagin (ACC) [14]**

Trois cas de grossesse ont été rapportés chez deux femmes en France [3] qui avaient été traitées par radiothérapie, avec conservation de l'utérus. L'une a eu une fausse couche, l'autre est parvenue à deux accouchements, à 35 et 38 semaines.

### ***Relation entre accidents obstétricaux des mères et filles DES***

Il a été parfois avancé que les accidents des filles de la seconde génération étaient en lien avec des problèmes de grossesses de leur mère, en particulier fausses couches pour lesquelles elles avaient reçu le traitement du DES. Or, l'étude de Barnes [15] n'a pas trouvé de relation entre les pathologies des grossesses des mères et des filles.

### ***État des nouveau-nés***

Linn [12] a évalué l'état des nouveau-nés. Il apparaît un certain nombre de différences significatives, mais la plupart des anomalies constatées sont en fait liées à la prématurité. On redoute surtout la grande prématurité qui est en effet à l'origine d'un nombre plus élevé d'hospitalisations en néonatalogie, de difficultés respiratoires, de décès ou de séquelles.

## **III. PRISE EN CHARGE GYNÉCOLOGIQUE AVANT UNE GROSSESSE**

Une consultation gynécologique est l'occasion de reconstituer, si possible, les détails de l'histoire du DES (dates de début du traitement, posologie, parfois retrouvées sur une ordonnance). L'exposition au DES est le plus souvent connue de la mère et de la fille qui souhaitent des informations à l'occasion d'un désir de grossesse. Parfois, l'histoire DES n'est pas connue. Certaines questions peuvent aider à retrouver l'exposition : naissance en France ou dans les territoires français d'Outre-Mer entre 1950 et 1977, problèmes de grossesse chez la mère (fausse couche, prématurité) ; notion de prise de comprimés assez souvent associée à des injections de progestérone. Le souvenir de la prise de DES n'est pas toujours précis. Tilley [25] a trouvé que 29 % des femmes traitées ne se souvenaient pas de la prise de médicaments ; pourtant parmi celles-ci, dans 8 % des cas, l'analyse du dossier montrait bien la prise du médicament.

### ***Examen gynécologique***

Il permet souvent de trouver des signes de l'exposition au DES. On recherche des anomalies évocatrices du col de l'utérus telles que l'hypoplasie.

### **Examens complémentaires en cas de projet d'enfant**

- L'échographie peut apporter des informations utiles sur l'utérus : dimensions extérieures, forme et dimensions de la cavité utérine, forme et dimensions du col utérin.
- L'hystérogaphie (radio de l'utérus) permet d'avoir un diagnostic précis des éventuelles anomalies du corps utérin et des trompes.
- L'hystéroscopie (examen direct de la cavité utérine grâce à un système d'optique) apporte des informations sur la cavité de l'utérus.

En conclusion, cette consultation d'évaluation permet de classer les situations DES, vis-à-vis d'une grossesse, en deux catégories :

- situation de haut risque de fausses couches tardives ou d'accouchement prématuré : hypoplasie cervicale, hypoplasie utérine sévère, accidents antérieurs de fausses couches ou prématurité ;
- situation de risque modéré avec appareil génital normal à l'examen, à l'échographie et éventuellement à l'hystérogaphie.

Ainsi pourra être envisagée la conduite à tenir pour la grossesse à venir.

## **IV. TRAITEMENTS PROPOSÉS POUR EVITER LES ACCIDENTS DE GROSSESSE**

### **IV.1. Hystéroplastie d'agrandissement**

Principe : la réduction de volume de la cavité utérine observée dans des utérus DES avec des aspects d'anneaux de rétrécissements paraît due à la présence d'un myomètre (muscle de l'utérus) excédentaire. L'intervention a pour but d'améliorer la fertilité ou de réduire le risque de fausses couches précoces à répétition en augmentant le volume de la cavité par incision du myomètre. Il faut noter que le but recherché n'est pas de réduire les fausses couches tardives ou la prématurité. Ce sujet a été l'objet d'un travail de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) [16] dont voici les principaux éléments. L'intervention consiste à inciser sous contrôle visuel le myomètre. L'objectif est d'obtenir une cavité triangulaire. Un contrôle habituellement par hystérogaphie est réalisé deux mois après l'intervention.

Conclusion de l'ANAES : les données des quatre études ne permettaient pas d'apprécier l'efficacité et la sécurité de l'hystéroplastie d'agrandissement dans le traitement des anomalies utérines secondaires à l'exposition au DES ».

« Cette intervention ne peut pas être systématique : des patientes exposées au DES *in utero* ayant des dysmorphies (anomalies de forme) utérines notables ont pu mener des grossesses à terme. Il ne s'agit pas d'une intervention de première intention chez les patientes n'ayant eu aucun antécédent d'infertilité et/ou d'accident gravidique ». Cette intervention peut être à l'origine de complications telles que synéchies (accolement des parois de l'utérus), et augmentation des risques d'hémorragie après l'accouchement. Elles sont donc réservées à des cas particuliers tels que stérilité inexplicée ou fausses couches précoces à répétition.

## **IV.2. Cerclage**

Il s'agit d'une intervention chirurgicale dont le but est de renforcer le col par un fil ou une bandelette. Ce cerclage est pratiqué habituellement à 15 ou 16 SA, rarement plus tard, devant des modifications du col.

### ***Avantages du cerclage***

L'étude qui fait autorité est celle du *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* [17] qui conclut à « une réduction de la prématurité en cas de haut risque d'accouchement prématuré ».

### ***Inconvénients du cerclage***

Il s'agit d'une intervention qui demande le plus souvent une anesthésie générale ou locorégionale. Une infection locale, redoutée par certains, est en réalité très rare.

### ***Techniques***

Ce point est important car la technique doit être choisie en tenant compte des particularités du col de l'utérus DES. La technique standard a été décrite par MacDonald [18]. Elle consiste à faufiler un fil ou une bandelette à la jonction entre col et vagin. Malheureusement, cette méthode n'est pas efficace dans les cas très fréquents après DES, de cols hypoplasiques.

Le renfort doit être placé autour de la partie haute, cachée par le vagin, du col, ce qui demande d'autres techniques qui sont au nombre de trois.

Nous employons une modification de la technique de MacDonald décrite par notre équipe en 2005 [19]. Elle se pratique par voie naturelle en exerçant une traction sur le col pour placer une bandelette suffisamment haut. Le cerclage est retiré au début du 9<sup>e</sup> mois, ce qui permet l'accouchement par voie naturelle.

Pour la technique de Shirodkar [20] et de Gervaise [21], c'est un décollement de la vessie qui permet de placer plus haut le renfort. Son inconvénient est que le cerclage ne peut être retiré en fin de grossesse, ce qui demande une césarienne.

Dans la méthode de Benson [22], on a recours à une ouverture par incision de l'abdomen et la naissance se fait par césarienne.

### ***Dans quels cas pratiquer un cerclage ?***

Cette question est l'objet de débats depuis des dizaines d'années en France. Dans les années 70, le cerclage a été trop largement utilisé. Devant ces excès, l'opinion de certains gynécologues a basculé dans l'excès opposé et certains n'ont plus pratiqué de cerclage.

Pourtant, l'étude remarquable du Royal College britannique a démontré que « le cerclage du col devait être proposé aux femmes à haut risque telles que celles qui ont une histoire de trois grossesses ou plus se terminant avant 37 SA ». Le fait d'avoir eu trois accidents est un excellent indicateur du risque de fausse couche tardive ou de prématurité, supérieur à 25 %, (contre 6 % environ dans la population générale), mais il existe des situations de même niveau de risque parfois dès la première grossesse. C'est le cas des situations d'exposition au DES avec anomalies du col et/ou du corps de l'utérus, avec environ 10 % de fausses couches tardives et 19 % de prématurité, soit 29 % d'accidents du type d'incompétence cervicale (Tableau I).

Une étude sur le cerclage en cas d'exposition au DES concluait en faveur d'un cerclage pour toute grossesse après exposition au DES [23]. Pour Kaufman [5] et dans les recommandations de l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* [24], le cerclage est indiqué lorsqu'il y a eu un accident caractéristique de l'incompétence cervicale. Certains ne



pratiquent le cerclage qu'après deux, voire trois accidents d'avortement tardif ou d'accouchement prématuré.

Dans notre équipe, nous avons adopté l'attitude intermédiaire suivante : le cerclage est indiqué dans la population DES à haut risque :

- soit après un ou plusieurs accidents de type incompétence cervicale, avortement tardif ou accouchement prématuré,
- soit devant un haut risque lié à des anomalies de l'utérus, en pratique en cas d'hypoplasie cervicale et/ou en cas d'hypoplasie sévère du corps utérin, ceci éventuellement dès la première grossesse.

Avec cette option de cerclage, partant de situations à risque supérieur à 25 % de fausses couches tardives ou de prématurité, le taux de prématurité est inférieur à 10 % (contre 6 % dans la population générale) et les fausses couches tardives sont exceptionnelles [19].

## V. SURVEILLANCE DE LA GROSSESSE

### ***Première consultation***

Un des buts de cette consultation est d'évaluer le niveau de risque pour chaque cas d'exposition au DES. La date d'exposition au DES donne une indication utile : plus la prise a été précoce en cours de grossesse, plus le risque d'anomalies génitales est élevé. Le deuxième élément essentiel est apporté par l'évolution des grossesses antérieures. L'examen va permettre de rechercher une hypoplasie cervicale et des signes de grossesse extra-utérine. Échographie : il est conseillé de pratiquer une échographie précoce à 7 SA (retard de règles de 3 semaines) pour vérifier la localisation de la grossesse : bien dans l'utérus ou grossesse extra-utérine ? La première consultation sert à élaborer un programme de prise en charge de la grossesse, en particulier la décision de pratiquer un cerclage à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre.

### ***Consultations suivantes***

Le rythme des consultations peut être différent de celui de la surveillance standard en rapprochant les consultations pour surveiller le col de l'utérus.

### **Réduction d'activité**

Ce repos peut aller de la simple réduction des activités professionnelles et sportives à un repos strict au lit, voire à une hospitalisation.

En pratique, ce repos doit être adapté au niveau de risque :

- dans les cas de haut risque tel que col hypoplasique : le repos avec arrêt de travail peut être préconisé dès le début du deuxième trimestre ;
- dans les cas de risque modéré : le repos avec arrêt de travail pourrait être préconisé ultérieurement, soit à 22 SA, soit plus tard en fonction des données de la surveillance. On sait qu'il existe maintenant un arrêt de travail plus favorable type « congé de maternité » pour les filles DES.

Une des façons d'exprimer le niveau de repos peut être en nombre d'heures d'activité : par exemple, en cas de haut risque, ne pas dépasser 5 heures d'activité debout ou assise par jour, cette durée pouvant être modulée en fonction des éléments recueillis lors de la surveillance.

### **Accouchements et postpartum**

L'accouchement après DES se passe de façon simple habituellement. On a noté cependant un plus grand nombre d'accouchements par siège.

Le risque particulier de ces accouchements est l'hémorragie de la délivrance, c'est-à-dire aussitôt après la naissance, dont le chiffre est le double de celui de la population générale : 3 % au lieu de 1,5 %.

## **CONCLUSION**

1. Les grossesses chez les « filles DES » n'appartiennent pas encore au passé. On attend quelques milliers de grossesses en France jusqu'en 2020 environ.
2. Les anomalies de l'appareil génital féminin sont d'autant plus fréquentes que l'exposition a été plus précoce.
3. Si l'évolution des grossesses est souvent normale et simple, l'augmentation des taux de stérilité et d'accidents en cours de grossesse, GEU, fausses couches précoces, fausses couches tardives et prématurité concerne environ la moitié des grossesses. Pour la pratique, on doit distinguer deux populations de femmes DES, qui ont des niveaux de risque différents en ce qui concerne

les accidents éventuellement évitables que sont les fausses couches tardives et les accouchements prématurés. :

- population à haut ou très haut risque en raison d'anomalies anatomiques (hypoplasie du col utérin, hypoplasie sévère du corps utérin) ou d'antécédents d'évènements typiques de l'incompétence cervicale, fausse couche tardive mécanique ou prématurité ;
  - population à risque modéré en cas d'anatomie normale et en l'absence d'accidents d'incompétences cervicale.
4. Vis-à-vis du cerclage, les attitudes varient selon les équipes. Certains ont proposé un cerclage systématique, d'autres après plusieurs accidents de fausses couches tardives ou d'accouchement prématuré. Nous avons choisi de pratiquer un cerclage en cas de haut risque soit du fait d'antécédents caractéristiques d'une incompétence cervicale, soit du fait d'anomalies anatomiques. La technique du cerclage doit être adaptée en cas d'hypoplasie cervicale.
  5. L'hystéroplastie d'agrandissement n'est pas une intervention de première intention chez les patientes n'ayant eu aucun accident de grossesse.
  6. Certains événements de la grossesse sont plus fréquents après exposition au DES : saignements au cours du 1<sup>er</sup> trimestre, pré-éclampsie, rupture prématurée des membranes, présentation du siège, placenta praevia.
  7. L'accouchement est marqué par un risque d'hémorragie augmenté.
  8. Il convient de soutenir ces femmes souvent très éprouvées en évitant deux écueils : négation des effets du DES ou pessimisme excessif.

## Bibliographie

- [1] Hatch EE, Herbst AL, Hoover RN, Noller KL, Adam E, Kaufman RH, Palmer JR, Titus Ernstoff L, Hyer M, Hartge P, Robboy SJ. Incidence of squamous neoplasia of the cervix and vagina in women exposed prenatally to diethylstilbestrol. *Cancer Causes Control* 2001; 12:837-45.
- [2] Kaufman RH, Adam E. Genital tract anomalies associated with *in utero* exposure to diethylstilbestrol. *Isr J Med Sci* 1978;14:353-62.
- [3] Epelboin S. Déroulement des grossesses de femmes exposées au DES *in utero*. À paraître.
- [4] Goldberg JM, Falcone T. Effect of diethylstilbestrol on reproductive function. *Fertil Steril* 1999;72:1-7.
- [5] Kaufman RH, Adam E, Binder GL, Gerthoffer E. Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offspring exposed *in utero* to diethylstilbestrol. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:299-308.
- [6] Swan SH. Intra-uterine exposure to diethylstilbestrol: long-term effects in humans. *Applis* 2000;108:793-804.
- [7] Pons JC, Goujard J, Derbamme C, Tournaire M. Devenir des grossesses des patientes exposées *in utero* au diethylstilbestrol. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1988;17:307-16.
- [8] Tournaire M, Epelboin S, Lafay Pillet MC, Bulwa S, de Medeiros N, Raynal P. Surveillance des grossesses chez les femmes exposées au DES *in utero*. Mises à jour en gynécologie et obstétrique CNGOF Paris 2004:79-107.
- [9] Salle B, Sergeant P, Awada A, Bied-Damon V, Gaucherand P, Boisson C, Guibaud S, Ben chaib M, Rudigoz RC. Transvaginal ultrasound studies of vascular and morphological changes in uteri exposed to diethylstilbestrol *in utero*. *Hum Reprod* 1996; 11:2531-6.
- [10] 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;96:483-9.
- [11] Levine RU, Berkowitz KM. Conservative management and pregnancy outcome in diethylstilbestrol-exposed women with and without gross genital tract abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1125-9.
- [12] Linn S, Lieberman E, Schoenbaum SC, Monson RR, Stubblefield PG, Ryan KJ. Adverse outcomes of pregnancy in women exposed to diethylstilbestrol *in utero*. *J Reprod Med* 1988; 33:3-7.
- [13] Thorp JM Jr., Fowler WC, Donehoo R, Sawicki C, Bowes WA Jr. Antepartum and intrapartum events in women exposed *in utero* to diethylstilbestrol. *Obstet Gynecol* 1990; 76:828-32.
- [14] Dufour M. Possibilité de grossesse après un adénocarcinome à cellules claires chez les femmes exposées *in utero* au DES. Mémoire élève sage-femme. Université de Reims 2004.
- [15] Barnes AB, Colton T, Gundersen J, Noller KL, Tilley BC, Strama T, Townsend DE, Hatab P, O'Brien PC. Fertility and outcome of pregnancy in women exposed *in utero* to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 1980;302:609-13.
- [16] ANAES. Évaluation de l'hystéroplastie d'agrandissement dans le traitement des anomalies utérines secondaires à l'exposition au diethylstilbestrol. 2003.
- [17] MRC, RCOG. Working party on cervical cerclage. Final report of Medical Research. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:516-23.
- [18] McDonald IA. Suture of the cervix for inevitable miscarriage. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1957;64:346-50.
- [19] Raynal P, Le Meaux JP, Tournaire M. Technique de cerclage des cols hypoplasiques après exposition au DES *in utero*. *J. Gynecol. Obstét Biol Reprod* 2005;34:572-580.
- [20] Shirodkar VN. A new method of operative treatment for habitual abortions in the second trimester of pregnancy. *Antiseptic* 1955;52:299-300.
- [21] Gervaise A, Senat M, Audibert F, Frydman R, Fernandez H. Cerclage cervical par enfouissement d'une bandelette prothétique. Technique, indications et résultats à partir d'une série de 28 grossesses. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000; 29:579-87.
- [22] Benson RC, Durfee RB. Transabdominal cervico uterine cerclage during pregnancy for the treatment of cervical incompetency. *Obstet Gynecol* 1965;25:145-55.
- [23] Ludmir J, Landon MB, Gabbe SG, Samuels P, Mennuti MT. Management of the

diethylstilbestrol-exposed pregnant patient: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:665- 9.

[24] ACOG. Cervical cerclage. Number 17, October 1996. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;56: 211- 2.

[25] Tilley BC, Barnes AB, Bergstralh E, Labarthe D, Noller KL, Colton T, Adam E. A comparison of pregnancy history recall and medical records. Implications for retrospective studies. *Am J Epidemiol* 1985;121: 269-81.

# 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<sup>e</sup> 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](http://www.des-france.org)

20,00 €



9 782711 404124