



**ÉVALUATION DE L'HYSTÉROPLASTIE
D'AGRANDISSEMENT DANS LE
TRAITEMENT DES ANOMALIES
UTÉRINES SECONDAIRES À
L'EXPOSITION AU
DIÉTHYLSTILBESTROL**

Mai 2003

Service évaluation technologique

*Pour recevoir la liste des publications de l'Anaes, il vous suffit d'envoyer vos coordonnées
à l'adresse ci-dessous ou consulter notre site : www.anaes.fr*

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.
Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été réalisé en Mai 2003. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :

Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé)

Service communication

2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX – Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00

© 2003. Anaes

ISBN :

Prix :

AVANT-PROPOS

La médecine connaît un développement accéléré de nouvelles technologies, à visée préventive, diagnostique et thérapeutique, qui conduisent les décideurs de santé et les praticiens à faire des choix et à établir des stratégies, en fonction de critères de sécurité, d'efficacité et d'utilité.

L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) évalue ces différentes stratégies, réalise une synthèse des informations disponibles et diffuse ses conclusions à l'ensemble des partenaires de santé. Son rôle consiste à apporter une aide à la décision, qu'elle soit individuelle ou collective, pour :

- éclairer les pouvoirs publics sur l'état des connaissances scientifiques, leur implication médicale, organisationnelle ou économique et leur incidence en matière de santé publique ;
- aider les établissements de soins à répondre au mieux aux besoins des patients dans le but d'améliorer la qualité des soins ;
- aider les professionnels de santé à élaborer et à mettre en pratique les meilleures stratégies préventives, diagnostiques et thérapeutiques selon les critères requis.

Ce document répond à cette mission. Les informations qui y sont contenues ont été élaborées dans un souci de rigueur, en toute indépendance, et sont issues tant de la revue de la littérature internationale que de la consultation d'experts dans le cadre d'une étude d'évaluation technologique et économique.

Alain COULOMB
Directeur général

L'ÉQUIPE

Ce travail a été réalisé par :

le D^r Emmanuel CORBILLON, sous la direction du D^r Bertrand XERRI, responsable du service évaluation technologique.

La recherche documentaire a été effectuée par :

M^{lle} Gaëlle FANELLI, documentaliste ;

M^{lles} Cinthia ESTERBET et Véronique LEGENDRE, assistantes documentalistes, sous la direction de M^{me} Rabia BAZI, responsable du service documentation.

La stratégie de communication a été établie par M^{me} Marie VESCOVALI.

Le secrétariat a été effectué par M^{lle} Aurélie KREHL.

La planification du projet a été réalisée par M^{me} Hélène ROBERT-ROUILLAC.

GROUPE DE TRAVAIL

D ^r François Xavier AUBRIOT	gynécologue-obstétricien	PARIS
D ^r Alain AUDEBERT	gynécologue-obstétricien	BORDEAUX
P ^r Bernard BLANC	gynécologue-obstétricien	MARSEILLE
P ^r H. DECHAUD	gynécologue-obstétricien	MONTPELLIER
D ^r Sylvie ELPELBOIN	gynécologue-obstétricien	PARIS
P ^r Hervé FERNANDEZ	gynécologue-obstétricien	PARIS
D ^r Olivier GARBIN	gynécologue-obstétricien	SCHILTIGHEIM
D ^r Jacques HAMOU	gynécologue-obstétricien	PARIS
D ^r P. LANDOWSKI	gynécologue-obstétricien	PARIS
P ^r Bernard-Jean PANIEL	gynécologue-obstétricien	CRÉTEIL
P ^r Michel TOURNAIRE	gynécologue-obstétricien	PARIS
P ^r Bruno SALLE	gynécologue-obstétricien	LYON
D ^r Jean Louis MERGUI	gynécologue-obstétricien	PARIS

Nous tenions à remercier M^{me} Anne Levadou, présidente de l'association de patientes DES France, d'avoir accepté de relire et de commenter ce document.

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	8
RÉSUMÉ	9
SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES	11
I. INTRODUCTION	11
II. L'HYSTÉROPLASTIE D'AGRANDISSEMENT	12
II.1. Principe	12
II.2. Imagerie préopératoire.....	12
II.3. Technique	12
III. MÉTHODOLOGIE.....	13
IV. RÉSULTATS ET IMPLICATIONS	13
IV.1. Résultats	13
IV.2. Implications pour la pratique	13
IV.3. Implications en termes de recherche	14
INTRODUCTION.....	15
GÉNÉRALITÉS	16
I. LE DIÉTHYLSTILBESTROL.....	16
I.1. 1938 : synthèse du DES	16
I.2. 1941 : bases du traitement par DES	16
I.3. 1953 : mise en cause de l'efficacité du DES	16
I.4. 1971 : découverte des adénocarcinomes à cellules claires du vagin et interdiction de l'utilisation du DES durant la grossesse aux États-Unis.....	16
I.5. 1978 : responsabilité du DES dans la survenue d'accidents gravidiques	17
I.6. L'expérience française du DES	17
II. CONSÉQUENCES DE L'EXPOSITION AU DES <i>IN UTERO</i> CHEZ LA FILLE.....	17
II.1. Physiopathologie.....	17
II.1.1. Conséquences de l'exposition au DES sur l'embryogenèse du système génital féminin	17
II.1.2. Relations effet-dose et effet-temps.....	18
II.2. Pathologies cervico-vaginales.....	18
II.2.1. Adénose vaginale	18
II.2.2. Adénocarcinome à cellules claires du vagin et du col.....	18
II.2.3. Autres anomalies cervico-vaginales	18
II.3. Pathologies utéro-annexielles	19
II.3.1. Anomalies utérines	19

II.3.2. Anomalies tubaires	20
III. CONSÉQUENCES DES ANOMALIES UTÉRINES	20
III.1. Stérilité.....	20
III.1.1. Des taux de stérilité plus élevés chez les patientes DES	20
III.1.2. Absence d'association significative entre anomalies utérines et stérilité des patientes DES	20
III.1.3. Autres facteurs associés à la stérilité des patientes DES.....	21
III.2. Anomalies gravidiques	21
III.2.1. Risque élevé d'avortements spontanés, de grossesses extra-utérines, d'accouchements prématurés et d'hémorragies de la délivrance.....	21
III.2.2. Association significative des anomalies utérines et des pathologies gravidiques des patientes DES.....	22
III.2.3. Autres facteurs associés aux anomalies gravidiques des patientes DES.....	22
IV. L'HYSTÉROPLASTIE D'AGRANDISSEMENT	23
IV.1. Principe	23
IV.2. Imagerie préopératoire	23
IV.3. Technique	23
MÉTHODOLOGIE.....	24
I. RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	24
I.1. Sources d'informations.....	24
I.1.1. Bases de données bibliographiques automatisées	24
I.1.2. Autres sources	24
I.2. Stratégie de recherche.....	24
II. CRITÈRES DE SÉLECTION DES ARTICLES CLINIQUES	26
II.1. Critères d'inclusion des études	26
II.2. Critères d'exclusion des études	26
II.3. Identification des études primaires	26
II.4. Analyse critique méthodologique	26
II.5. Extraction des données	26
III. RÉSULTATS DE LA SÉLECTION DES ARTICLES	27
RÉSULTATS	28
I. ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES ÉTUDES	28
I.1. Caractéristiques générales des études	28
I.2. Qualité méthodologique des études cliniques incluses.....	28
I.2.1. Analyse de la validité interne des études.....	28
I.2.2. Analyse de la pertinence clinique des études	29
II. DONNÉES D'EFFICACITÉ ET DE SÉCURITÉ.....	29
II.1. Données d'efficacité	29
II.2. Données de sécurité	30

II.2.1. Mortalité.....	30
II.2.2. Morbidité.....	30
DISCUSSION.....	34
I. RÉSULTATS PRINCIPAUX ISSUS DE L'ANALYSE DE LITTÉRATURE.....	34
II. IMPLICATIONS	35
II.1. Implications pour la pratique	35
II.2. Implications en termes de recherche	36
ANNEXE 1. NIVEAU DE PREUVE DES ÉTUDES	37
ANNEXE 2. GRILLE D'EXTRACTION DES DONNÉES CLINIQUES	38
ANNEXE 3. DÉTAIL DES ÉTUDES CLINIQUES ANALYSÉES	40
RÉFÉRENCES	48

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACC : adénocarcinome vaginal à cellules claires

AMP : aide médicale à la procréation

DES : diéthylstilbestrol

DESAD : DES ADenosis

FCS : fausse couche spontanée

FIV : fécondation *in vitro*

GEU : grossesse extra-utérine

HA : hystéroplastie d'agrandissement

HSG : hystérosalpingographie

IU : implantation intra-utérine

MAP : menace d'accouchement prématuré

ND : non disponible

SA : semaines d'aménorrhée

RÉSUMÉ

Issue

Titre **Évaluation de l'hystéroplastie d'agrandissement dans le traitement des anomalies utérines secondaires à l'exposition au diéthylstilbestrol**

Agence Anaes, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
2, avenue du Stade de France, 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX ;
tél: +33 1 55 93 70 00, fax: +33 1 55 93 74 00, <http://www.anaes.fr>

Référence (*Internet access to full text, ISBN (if any), publication date*)

Objectif

Évaluer l'efficacité et la sécurité de l'hystéroplastie d'agrandissement dans le traitement des anomalies utérines secondaires à l'exposition au DES.

Conclusions et résultats

(i) *Définition* : l'hystéroplastie d'agrandissement est une intervention chirurgicale dont le but est de restaurer la taille et la forme de la cavité utérine afin d'améliorer le pronostic obstétrical. Ce type de correction chirurgicale est parfois proposé aux patientes ayant des anomalies utérines secondaires à une exposition au Distilbène® (DES) *in utero*.

(ii) *Études retenues* : 4 études rétrospectives non contrôlées.

(iii) *Efficacité et tolérance* : il n'existait aucune étude comparative permettant d'apprécier l'efficacité réelle de cette chirurgie sur les troubles de la fécondité liés à une exposition *in utero* au DES. Concernant la sécurité, 2 cas de *placenta accreta* ont été rapportés dans une des études sélectionnées, ainsi que 2 cas de synéchies postopératoires. Cette technique crée des cicatrices endométriales et myométriales et expose au risque de perforation utérine peropératoire, comme toute hystérochirurgie. Ces cicatrices pourraient fragiliser les utérus et être responsables de ruptures utérines pendant le travail. Ces dernières ont cependant déjà été observées chez des patientes exposées au DES *in utero*, enceintes mais non opérées. Après une hystéroplastie d'agrandissement, l'utérus doit être considéré comme cicatriciel : les accouchements par voie basse ne peuvent se dérouler qu'en cas de confrontation céphalo-pelvienne favorable, et sous stricte surveillance clinique et cardio-tocographique.

En 2003, les données issues des 4 études analysées dans ce rapport (effectif cumulé : 82 patientes) ne permettent donc 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. Les experts du groupe de travail rappellent que cette intervention ne doit pas être systématique : des patientes exposées au DES *in utero* et ayant des dysmorphies utérines notables ont pu mener des grossesses à terme. 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. Cette intervention ne permet pas de résoudre l'ensemble des problèmes de fertilité rencontrés chez les patientes exposées au DES *in utero*. La décision de réalisation d'une hystéroplastie d'agrandissement ne doit donc être prise qu'après réalisation d'un bilan complet de fertilité du couple, et optimisation de cette dernière. Les experts recommandent qu'elle soit effectuée par un chirurgien ayant une bonne expérience de l'hystéroscopie.

Méthode

L'Anaes a interrogé, de façon systématique sur le sujet, les banques de données Medline, Embase, Pascal, les sites Internet utiles et recherché la littérature grise de 1970 à mars 2003 pour les conférences de consensus, recommandations, revues systématiques, études cliniques. Ceci a été complété par les sommaires des périodiques et les références citées dans les articles analysés. La sélection a été réalisée selon le niveau de preuve et la qualité méthodologique (grilles de lecture) des études. Le rapport a été soumis à un groupe de travail (n= 13) dont les membres furent recrutés auprès des sociétés savantes concernées.

Perspectives

1. Afin de parfaire la connaissance de l'efficacité et de la sécurité de l'hystéroplastie d'agrandissement, la réalisation d'études comparatives doit être encouragée, par exemple sous la forme d'études cas-témoins chez des patientes ayant été clairement informées des inconnues entourant cette technique.
2. Des études devraient être poursuivies, tant en recherche fondamentale sur les mécanismes physiopathologiques des anomalies liées au DES, qu'en recherche clinique médicamenteuse concernant l'hypothèse vasculaire.

Auteur

D^r Emmanuel Corbillon

SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES

I. INTRODUCTION

Le diéthylstilbestrol (DES) est un œstrogène non stéroïdien synthétisé pour la première fois aux États-Unis en 1938. Il a été commercialisé en France de 1948 à 1977 sous les noms de spécialités Distilbène®, Stilboestrol-Borne®, Cycladiène® et Hexoestrol® dans l'indication «prévention des avortements spontanés, des accouchements prématurés et des hémorragies gravidiques». L'inefficacité du DES dans ses indications obstétricales a été prouvée dès 1953. L'indication «avortements spontanés à répétition» a été supprimée du dictionnaire *Vidal* en 1976. En France, le DES a été déclaré contre-indiqué durant la grossesse en 1977, soit 6 ans après l'interdiction américaine.

La nocivité du DES pour les filles exposées *in utero* (appelées «filles DES») a été établie par une augmentation du risque de survenue de 2 types de pathologies génitales :

- des tumeurs (adénocarcinome à cellules claires du vagin et du col de l'utérus) dont la découverte a motivé l'arrêt de commercialisation du Distilbène® dans ses indications obstétricales en 1971 aux États-Unis, et la contre-indication d'utilisation chez la femme enceinte en France en 1977;
- des anomalies morphologiques cervico-vaginales, utérines et tubaires. Les anomalies utérines induites par le DES (hypoplasie utérine et utérus en «T») auraient des conséquences sur la fertilité et le bon déroulement de la grossesse (fausses couches spontanées, grossesses extra-utérines, accouchements prématurés et hémorragies de la délivrance).

En France, les conséquences de l'utilisation du DES sont toujours d'actualité. Le pic d'utilisation du DES se situe entre 1964 et 1974. L'âge de procréer pour les filles exposées *in utero* se situe en majeure partie entre 1975 et 2015. Des complications obstétricales pourront être observées sur la 2^e génération jusqu'à cette dernière date. Le nombre de femmes enceintes ayant été traitées par DES a été estimé à 200 000 d'après les données extraites d'une enquête de l'INSERM et des chiffres de ventes du laboratoire. Le nombre de filles exposées *in utero* au DES a été estimé à 80 000 (avec, pour hypothèses, un taux de fausses couches spontanées de 20% et un sex-ratio de 1/2)

L'hystéroplastie d'agrandissement (HA) est une intervention chirurgicale dont le but est de restaurer la taille et la forme de la cavité utérine afin d'améliorer le pronostic obstétrical. Ce type de correction chirurgicale est parfois proposé aux patientes ayant des anomalies utérines secondaires à une exposition au DES *in utero*.

Le ministre délégué à la Santé Bernard Kouchner a saisi l'Anaes afin que soient évaluées l'efficacité et la sécurité de l'HA dans le traitement des anomalies utérines secondaires à l'exposition au DES.

II. L'HYSTÉROPLASTIE D'AGRANDISSEMENT

II.1. Principe

La réduction de la cavité utérine observée dans les utérus DES avec aspect d'éperons sous-cornuaux ou d'un anneau de striction semble due à la présence de myomètre excédentaire. Un fond arqué, fréquent, majore la dysmorphie et l'hypoplasie. L'intervention a pour objectif d'augmenter le volume de la cavité en incisant le myomètre. Cette intervention chirurgicale est inspirée des métroplasties réalisées dans le traitement des utérus cloisonnés ou des synéchies utérines.

II.2. Imagerie préopératoire

L'HA est réalisée après que sont effectués différents examens d'imagerie. Sont réalisées systématiquement :

- une HSG afin d'apprécier la taille et la forme de l'utérus ;
- une échographie en 2 ou 3 dimensions permettant d'estimer, outre la taille et la forme de l'utérus, l'épaisseur de l'endomètre et du myomètre.

Est réalisée par certaines équipes une hystéroscopie permettant de visualiser une striction médio-cavitaire, l'irrégularité des bords avec des pseudo-synéchies ou le caractère déjeté des ostia en cas d'utérus en « T ».

II.3. Technique

L'HA est réalisée en phase folliculaire précoce, immédiatement après les règles (épaisseur endométriale minimale). Un hystéroscope opératoire est introduit dans la cavité utérine. Il est équipé d'une électrode monopolaire ou bipolaire. L'utilisation d'hystérosopes opératoires de petit calibre doit être privilégiée afin d'éviter les dilatations forcées du col, qui étaient réalisées lors des premières interventions avec des résectoscopes de 9 mm puis de 7 mm. L'intervention est pratiquée avec instillation électroniquement contrôlée de glycoColle en cas d'utilisation d'électrode monopolaire, et de sérum physiologique en cas d'utilisation d'électrode 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. Les manœuvres identiques sont répétées du côté opposé. Des incisions horizontales prudentes peuvent être pratiquées au niveau du fond utérin en cas de fond arqué.

La section ouvre progressivement le myomètre permettant la distension de la cavité. L'objectif 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.

En fin d'intervention, une lame de silastic de 1 mm d'épaisseur est parfois mise en place dans la cavité utérine pour une durée de 2 mois dans le but d'éviter le réaccrolement du myomètre incisé. Une HSG de contrôle est réalisée 2 mois après l'intervention.

III. MÉTHODOLOGIE

L'Anaes a interrogé, de façon systématique sur le sujet, les banques de données Medline, Embase, Pascal, les sites Internet utiles et recherché la littérature grise de 1990 à janvier 2003 pour les conférences de consensus, recommandations, revues systématiques, études cliniques. Ceci a été complété par les sommaires des périodiques et les références citées dans les articles analysés. La sélection a été réalisée selon le niveau de preuve et la qualité méthodologique (grilles de lecture) des études. Le rapport a été soumis à un groupe de travail constitué de 13 gynécologues-obstétriciens dont les membres furent recrutés auprès des sociétés savantes concernées.

IV. RÉSULTATS ET IMPLICATIONS

IV.1. Résultats

Cette évaluation a été menée à partir de l'analyse de 4 études de faible qualité méthodologique (études rétrospectives non contrôlées et monocentriques). Deux études avaient pour objectif d'apprécier la faisabilité de l'HA; les 2 autres avaient pour objectif d'apprécier les résultats de l'HA dans le traitement des anomalies utérines liées à une exposition au DES *in utero*. Il n'existait aucune étude comparative permettant d'apprécier l'efficacité réelle de cette chirurgie sur les troubles de la fécondité liés à une exposition *in utero* au DES. Concernant la sécurité, 2 cas de *placenta accreta* ont été rapportés dans une des études sélectionnées, ainsi que 2 cas de synéchies postopératoires. Cette technique crée des cicatrices endométriales et myométriales et expose au risque de perforation utérine peropératoire, comme toute hystérochirurgie. Ces cicatrices pourraient fragiliser les utérus et être responsables de ruptures utérines pendant le travail. Ces dernières ont cependant déjà été observées chez des patientes exposées au DES *in utero*, enceintes mais non opérées. Après une HA, l'utérus doit être considéré comme cicatriciel : les accouchements par voie basse ne peuvent se dérouler qu'en cas de confrontation céphalo-pelvienne favorable, et sous stricte surveillance clinique et cardio-tocographique.

IV.2. Implications pour la pratique

En 2003, les données issues des 4 études analysées dans ce rapport ne permettent pas d'apprécier l'efficacité et la sécurité de l'HA dans le traitement des anomalies utérines secondaires à l'exposition au DES. Les experts du groupe de travail rappellent que cette intervention ne doit pas être systématique : des patientes exposées au DES *in utero* et ayant des dysmorphies utérines notables ont pu mener des grossesses à terme. 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. Cette intervention ne permet pas de résoudre l'ensemble des problèmes de fertilité rencontrés chez les patientes exposées au DES *in utero*. La décision de réalisation d'une HA ne doit donc être prise qu'après réalisation d'un bilan complet de fertilité du couple, et optimisation de cette dernière. Les experts recommandent qu'elle soit effectuée par un chirurgien ayant une bonne expérience de l'hystéroscopie.

IV.3. Implications en termes de recherche

L'évaluation de l'HA est difficile : le nombre de cas est faible, les anomalies utérines peuvent être variées et pas toujours superposables d'une patiente à l'autre, les infertilités rencontrées peuvent avoir un caractère multifactoriel. L'HA a, dans la littérature analysée dans ce rapport, été pratiquée en dernière intention chez des patientes au long passé de stérilité et d'échecs de traitements de l'infertilité. Il est donc difficile d'établir un groupe contrôle de femmes non opérées et ayant le même profil que les patientes déjà opérées. Afin de parfaire la connaissance de l'efficacité et de la sécurité de l'HA, il faut néanmoins encourager la réalisation d'études comparatives, par exemple sous la forme d'études cas-témoins (la réalisation d'une étude contrôlée randomisée n'étant pas envisageable pour les raisons citées précédemment) chez des patientes ayant été clairement informées des inconnues entourant cette technique.

Enfin, la connaissance de la physiopathologie des troubles de la fertilité et des pathologies gravidiques des patientes DES n'est plus uniciste: à côté du facteur mécanique représenté par les anomalies anatomiques utérines et qui pourrait expliquer la fréquence plus élevée des FCS tardives et des MAP, il pourrait exister un facteur fonctionnel vasculaire qui permettrait d'expliquer certaines stérilités et un taux accru de FCS précoces, et qui pourrait bénéficier d'un traitement à visée vasculaire. Des études devraient être poursuivies, tant en recherche fondamentale sur les mécanismes physiopathologiques des anomalies liées au DES, qu'en recherche clinique médicamenteuse concernant l'hypothèse vasculaire de diminution des flux sanguins placentaires (anomalie histologique des artères utérines induite par le DES ou insensibilité des artères utérines par défaut de récepteur à l'action vasodilatatrice de l'œstradiol).

INTRODUCTION

Le diéthylstilbestrol (DES) est un œstrogène non stéroïdien synthétisé pour la première fois aux États-Unis en 1938. Il a été commercialisé en France de 1948 à 1977 sous les noms de spécialités Distilbène[®] et Stilboestrol-Borne[®] dans l'indication «prévention des avortements spontanés, des accouchements prématurés et des hémorragies gravidiques». L'inefficacité du DES dans ses indications obstétricales a été prouvée dès 1953.

La nocivité du DES pour les filles exposées *in utero* (appelées « filles DES ») a été établie par une augmentation du risque de survenue de 2 types de pathologies génitales :

- des tumeurs (adénocarcinome à cellules claires du vagin et du col de l'utérus) dont la découverte a motivé l'arrêt de commercialisation du Distilbène[®] dans ses indications obstétricales en 1971 aux États-Unis, et la contre-indication d'utilisation chez la femme enceinte en France en 1977 ;
- des anomalies morphologiques cervico-vaginales, utérines et tubaires. Les anomalies utérines induites par le DES (hypoplasie utérine et utérus en « T ») auraient des conséquences sur la fertilité et le bon déroulement de la grossesse (fausses couches spontanées, grossesses extra-utérines, accouchements prématurés et hémorragies de la délivrance).

En France, les conséquences de l'utilisation du DES sont toujours d'actualité. Le pic d'utilisation du DES se situe entre 1964 et 1974. L'âge de procréer pour les filles exposées *in utero* se situe en majeure partie entre 1975 et 2015. Des complications obstétricales pourront être observées jusqu'à cette dernière date.

L'hystéroplastie d'agrandissement (HA) est une intervention chirurgicale dont le but est de restaurer la taille et la forme de la cavité utérine afin d'améliorer le pronostic obstétrical. Ce type de correction chirurgicale est parfois proposé aux patientes ayant des anomalies utérines secondaires à une exposition au DES *in utero*.

Le ministre délégué à la Santé Bernard Kouchner a saisi l'Anaes afin que soient évaluées l'efficacité et la sécurité de l'HA dans le traitement des anomalies utérines secondaires à l'exposition au DES.

GÉNÉRALITÉS

Ce chapitre présente l'histoire du DES, les conséquences de l'exposition au DES *in utero* chez la fille, l'impact des anomalies utérines imputables au DES sur la fertilité et le déroulement des grossesses, et le principe et la technique de l'HA.

I. LE DIÉTHYLSTILBESTROL

I.1. 1938 : synthèse du DES

Le diéthylstilbestrol (DES) est un œstrogène non stéroïdien (le 4 dihydroxy-diéthylstilbène) synthétisé pour la première fois aux États-Unis en 1938 par Dodds *et al.* (1). Son activité est comparable à celle de l'œstradiol, œstrogène naturel. Contrairement à l'œstradiol, le DES est actif par voie orale. La première application thérapeutique du DES fut le traitement du cancer prostatique métastatique (2).

I.2. 1941 : bases du traitement par DES

Les premières indications du DES durant la grossesse ont été posées par Smith (3) en 1948. Selon la théorie endocrinienne de Smith, les complications de la grossesse s'expliquaient par un déficit en progestérone. Smith *et al.* (4) pensaient que le DES stimulait la sécrétion placentaire de progestérone et permettait ainsi de compenser ce déficit.

Smith (3) considérait que le DES était indiqué dans la prévention des avortements spontanés, des accouchements prématurés et des hémorragies gravidiques. De nouvelles indications ont été définies ensuite (diabète gestationnel, prévention de la toxémie gravidique).

I.3. 1953 : mise en cause de l'efficacité du DES

L'efficacité du DES dans les indications posées par Smith (3) a été discutée par Dieckmann *et al.* en 1953 (5). Une étude contrôlée randomisée portant sur 1 646 patientes a conclu que le DES n'était pas plus efficace que le placebo dans la prévention des fausses couches, de la prématurité et de la survenue d'une toxémie gravidique. Les taux de mortalité périnatale ne différaient pas significativement.

Les résultats de cette étude n'ont pas été pris en compte.

I.4. 1971 : découverte des adénocarcinomes à cellules claires du vagin et interdiction de l'utilisation du DES durant la grossesse aux États-Unis

En 1970, Herbst et Scully (6) ont décrit 7 cas d'adénocarcinomes à cellules claires du vagin chez des jeunes femmes. En 1971, Herbst *et al.* (7) ont montré l'existence d'une relation significative entre l'apparition de ces adénocarcinomes à cellules claires du vagin et l'exposition *in utero* au DES. À l'issue de cette étude, la *Food and Drug Administration* a interdit l'utilisation du DES dans ses indications obstétricales aux États-Unis. Dix-huit ans se sont donc écoulés depuis la publication de l'étude de Dieckmann *et al.* (5).

I.5. 1978 : responsabilité du DES dans la survenue d'accidents gravidiques

Brackbill et Berendes (8) ont analysé les résultats de l'étude de Dieckmann *et al.* (5) 25 ans après la publication de cette dernière. Une analyse statistique plus fine a révélé une augmentation statistiquement significative du nombre d'avortements spontanés du deuxième trimestre, des accouchements prématurés et des morts néonatales chez les femmes traitées par DES, par rapport au groupe ayant reçu un placebo.

I.6. L'expérience française du DES

Le DES a été commercialisé en France à partir de 1948 sous les noms de spécialités Distilbène[®], Stilboestrol-Borne[®], Cycladiène[®] et Hexoestrol[®]. Le pic d'utilisation était situé entre 1964 et 1974 (9). L'indication « avortements spontanés à répétition » a été supprimée du dictionnaire *Vidal* en 1976. Le DES a été déclaré contre-indiqué durant la grossesse en 1977, soit 6 ans après l'interdiction américaine.

Le nombre de femmes enceintes ayant été traitées par DES a été estimé à 200 000 d'après les données extraites d'une enquête de l'INSERM (10) et des chiffres de ventes du laboratoire. Le nombre de filles exposées *in utero* au DES a été estimé à 80 000 (avec, pour hypothèses, un taux de fausses couches spontanées de 20 % et un sex-ratio de ½) (9,11).

En France, les conséquences de l'utilisation du DES sont toujours d'actualité. En 2003, les patientes exposées *in utero* ont entre 25 et 52 ans. Les conséquences obstétricales sur la 2^e génération pourront être observées jusqu'en 2015. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a diffusé en janvier 2003 une lettre d'information à l'attention des professionnels de santé afin de les informer sur les risques de complications chez les enfants exposés *in utero*, les modalités de dépistage et de suivi chez toute jeune femme dont la mère a été traitée par DES lors de sa grossesse (12).

II. CONSÉQUENCES DE L'EXPOSITION AU DES *IN UTERO* CHEZ LA FILLE

II.1. Physiopathologie

II.1.1. Conséquences de l'exposition au DES sur l'embryogenèse du système génital féminin

L'exposition au DES *in utero* entraîne des tumeurs bénignes ou malignes de l'épithélium cervico-vaginal, et des anomalies morphologiques cervico-vaginales, utérines et tubaires (13). Différentes hypothèses ont été soulevées concernant les actions du DES sur l'appareil génital de l'embryon:

- l'hypothèse corporéale de Belaïsch (14) selon laquelle l'action du DES serait conjointe sur les canaux de Müller et de Wolff (régression excessive des canaux de Wolff et incurvation et divergence horizontale des canaux de Müller) ;
- l'hypothèse cervicale de Minh *et al.* (15) selon laquelle seul le développement exagéré de la portion caudale des canaux de Müller serait responsable des malformations observées.

L'hypothèse de Belaïsch permettrait d'expliquer les malformations de la cavité utérine, mais n'expliquerait pas les anomalies cervico-vaginales. L'hypothèse de Minh

et al. permettrait d'expliquer de manière uniciste les anomalies cervicales et corporéales (16).

II.1.2. Relations effet-dose et effet-temps

Aucune étude n'a porté sur la relation effet-dose. Les doses effectivement reçues par les patientes étaient difficiles à déterminer en raison d'une variabilité de l'observance des patientes et des schémas thérapeutiques d'un pays à l'autre (17). Les effets observés paraissaient similaires en dépit de posologies inférieures à celles préconisées initialement par Smith (3).

La fréquence des anomalies liées au DES paraissait plus importante lorsque l'exposition a débuté avant 12 semaines d'aménorrhée (18).

II.2. Pathologies cervico-vaginales

II.2.1. Adénose vaginale

L'adénose vaginale est la présence au niveau vaginal d'un épithélium glandulaire semblable à celui du canal cervical (19). Cette affection est le plus souvent asymptomatique. Elle se traduit parfois par des leucorrhées ou par des métrorragies provoquées. Elle touchait 33 à 75 % des patientes exposées *in utero* au DES, alors que sa fréquence n'est que de 3 % dans la population générale (20). Elle régressait avec le temps chez 32 % des patientes (21). Le fait que l'adénose vaginale puisse être un facteur de risque de dysplasie épidermoïde du col et du vagin a été discuté (22). Aucun lien n'a été établi entre adénose vaginale et adénocarcinome vaginal à cellules claires (20).

II.2.2. Adénocarcinome à cellules claires du vagin et du col

L'adénocarcinome vaginal à cellules claires (ACC) est une tumeur du tiers supérieur du vagin avec une atteinte simultanée du col dans 50 % des cas. Il peut être révélé par des leucorrhées ou des métrorragies, ou être découvert lors de la surveillance systématique des filles DES. L'âge moyen de survenue de la maladie est de 19 ans (23).

Après la découverte par Herbst *et al.* en 1971 (7) de la responsabilité du DES dans la genèse de l'adénocarcinome vaginal à cellules claires (ACC), des registres d'observations des ACC survenus dans le monde chez les femmes nées après 1940 ont été mis en place (24-27). Par ailleurs, un programme de suivi systématique de 2 940 femmes exposées au DES *in utero* et d'un échantillon de 816 femmes témoins a été établi depuis 1975 : projet DESAD (*DES ADenosis project*) (28). Le risque de survenue d'un adénocarcinome vaginal à cellules claires chez les patientes ayant été exposées au DES *in utero* était de 1/1 000 (29). Ce risque serait lié à la précocité de l'exposition durant la grossesse (avant la 12^e semaine d'aménorrhée) et non pas aux doses totales reçues (30).

II.2.3. Autres anomalies cervico-vaginales

Des anomalies cervico-vaginales structurales ont été observées chez 22 à 58 % des patientes exposées. Elles pouvaient être associées à l'adénose, ou isolées, en cas

d'exposition à partir de 20 semaines de grossesse (19). De nombreux aspects ont été décrits dont l'hypoplasie cervicale avec petit col conique, le *cervico-vaginal hood* d'Antonioli, l'aspect en « casquette d'aviateur » de Herbst. Ces lésions structurales avaient tendance à régresser spontanément.

II.3. Pathologies utéro-annexielles

II.3.1. Anomalies utérines

Fréquence des anomalies utérines

L'exposition au DES pendant la grossesse était responsable de modifications de taille (hypoplasie) et de forme (malformations imputables au DES) de la cavité utérine (18). La fréquence des anomalies utérines diagnostiquées par hystérosalpingographie (HSG) était de 69 % dans l'étude de Kaufman *et al.* portant sur 267 HSG de filles DES (31). Les anomalies utérines étaient 1,5 fois et 2 fois plus fréquentes en cas respectivement d'anomalies cervicales et vaginales ; elles étaient présentes isolément dans en moyenne 56 % des cas (31). Le risque de lésions utérines serait lié à la précocité de la prise de DES et non à la dose totale absorbée par la mère. Le taux d'anomalies utérines était respectivement de 73 %, 66 % et 45 % en cas de prise de DES avant la 12^e semaine d'aménorrhée, entre 13 et 18 semaines d'aménorrhée et après 19 semaines (18).

L'hypoplasie utérine

L'hypoplasie corporéale était définie par une distance inter-ostiale inférieure à 40 mm mesurée par une hystérogographie (32). Dans l'étude de l'hystérogographie de 267 patientes de Kaufman *et al.* (31), elle était isolée dans 13 % des cas et associée à une anomalie morphologique (utérus en « T ») dans 31 % des cas. Le volume utérin global des filles DES était réduit (33), aux dépens de la portion corporéale (34). La réduction de la surface endométriale a été discutée : elle est considérée normale par Haney *et al.* (35), supposée réduite devant la présence d'une hypoménorrhée par Cousins *et al.* (36) et Hornsby *et al.* (37), et objectivée échographiquement par Salle *et al.* (34).

Les anomalies de forme

Différentes malformations utérines imputables au DES ont été décrites dont la plus fréquente [50 %] était l'utérus en « T » (38).

On distinguait par ailleurs :

- la distension utérine sus-isthmique donnant un aspect de sténose médio-cavitaire ;
- les anomalies des cornes (distensions bulbaires, contractions annulaires) ;
- les aspects tourmentés des bords ;
- les pseudo-synéchies marginales ;
- les malformations utérines avec utérus bicorne unicervical.

Des associations de ces dysmorphies utérines étaient possibles. Les plus fréquentes étaient l'utérus en « T » avec une hypoplasie [31 %] et l'utérus en « T » avec une sténose médio-cavitaire [13 %] (31).

II.3.2. Anomalies tubaires

Des anomalies tubaires ont été observées par cœlioscopie par DeCherney *et al.* (39) (anomalies de l'ampoule tubaire, kystes paratubaires, pavillon hypoplasique), et par HSG par Belaïsch (14) (portions isthmiques et interstitielles des trompes étirées vers le bas).

III. CONSÉQUENCES DES ANOMALIES UTÉRINES

Ce paragraphe a pour objectif de décrire les conséquences des anomalies utérines imputables au DES sur la fertilité et le déroulement des grossesses. La connaissance de ces dernières permet de définir les critères de jugement de l'efficacité de l'HA.

III.1. Stérilité

III.1.1. Des taux de stérilité plus élevés chez les patientes DES

La fertilité des patientes DES a été analysée dans de nombreuses études (21,36,38,40-45). Ces études étaient variables dans les modalités de recrutement des patientes DES, dans la définition de l'infertilité et dans les durées de suivi des patientes. Les études de Herbst *et al.* (21) et de Senekjian *et al.* (44) étaient les plus valides : sélection des patientes sur le critère unique de prise maternelle de DES et non pas sur la nature des antécédents obstétricaux personnels ou sur la présence d'anomalies sur les investigations paracliniques (46). Dans ces études, les taux de stérilité primaire : 16 % (21), 33 % (44) et secondaire : 18 % (21), 23 % (44) des patientes DES étaient plus importants que ceux observés dans la population générale : stérilité primaire : 6 % (21), 14 % (44) ; stérilité secondaire : 14 % (21), 15 % (44).

III.1.2. Absence d'association significative entre anomalies utérines et stérilité des patientes DES

La présence d'une anomalie utérine ne paraissait pas associée à une fréquence plus importante de stérilité. Dans l'étude de Kaufman *et al.* (38), la proportion de patientes ayant des difficultés à concevoir avec une HSG anormale [36 %] n'était pas significativement différente de celle avec une HSG normale [37 %]. Chez ces femmes ayant des difficultés à concevoir, les taux d'HSG anormales [74 %] étaient identiques, selon qu'elles avaient pu concevoir ou non. Senekjian *et al.* (44) ont fait un constat identique : des grossesses étaient survenues chez 46 % des patientes DES avec une HSG normale et chez 45 % des patientes DES avec une HSG anormale. Dans la même étude que précédemment, Kaufman *et al.* (38) ont analysé les relations entre stérilité et type de malformation utérine. Ils ont conclu que le risque de stérilité était multiplié par 2,26 en cas de constriction sus-isthmique, et par 2,63 en cas d'utérus en «T» associé à une constriction sus-isthmique. Ces dernières conclusions constituaient des analyses par sous-groupes (risque de liaison statistique liée au hasard) et auraient mérité d'être confirmées par une étude spécifique. Aucun lien n'a donc été formellement établi entre constriction sus-isthmique et stérilité.

III.1.3. Autres facteurs associés à la stérilité des patientes DES

D'autres facteurs associés à la stérilité des patientes DES ont été évoqués. Peu d'études ont porté spécifiquement sur chacun de ces facteurs, ou sur leur association éventuelle, et leurs conclusions étaient parfois opposées :

- anomalies cervico-vaginales structurales : élément non pronostique pour Cousins *et al.* (36), alors qu'il l'est pour Boubli et d'Ercole (47) ;
- anomalies de la glaire cervicale : fréquence élevée de tests post-coïtaux médiocres (48) ;
- facteur tubaire : par obstruction tubaire isolée ou par endométriose tubaire (46) ;
- facteur endocrinien : hyperandrogénie selon Peress *et al.* (49) ;
- facteur ovulatoire : troubles ovulatoires (50), alors que la qualité ovocytaire ne paraissait pas remise en cause (51) ;
- endométriose : objectivée par Berger et Goldstein (52) et par Stillman et Miller (53) ; non retrouvée par Herbst *et al.* (21) et Senekjian *et al.* (44) ;
- facteur vasculaire : Salle *et al.* (54,55) ont étudié la réceptivité endométriale et les variations hémodynamiques vasculaires en utilisant l'échographie endovaginale et le Doppler. Ils ont montré que l'index de pulsatilité utérine des utérus DES était supérieur à celui des utérus non exposés dans les 2 phases du cycle menstruel. En phase lutéale, les indices de pulsatilité restent supérieurs ou égaux à 3, à l'inverse des utérus non exposés. Salle *et al.* ont émis 2 hypothèses (anomalie histologique des artères utérines induite par le DES – insensibilité des artères utérines par défaut de récepteur à l'action vasodilatatrice de l'œstradiol) qui traduiraient une diminution des flux sanguins nécessaires à une bonne implantation embryonnaire (55) ;
- facteur endométrial : Noyes *et al.* (56) ont évalué de façon prospective la possibilité d'une grossesse selon le statut endométrial chez 2 groupes de patientes exposées et non exposées *in utero* au DES et candidates à une FIV. Les critères échographiques retenus dans cette étude étaient l'épaisseur et l'homogénéité de l'endomètre. La fréquence des endomètres inadéquats était significativement plus élevée chez les patientes DES, et elle s'accompagnait de difficultés à être enceinte. Ces difficultés avaient été relevées également chez des patientes candidates à la FIV par Karande *et al.* (45) et par Epelboin et Bulwa (9).

III.2. Anomalies gravidiques

III.2.1. Risque élevé d'avortements spontanés, de grossesses extra-utérines, d'accouchements prématurés et d'hémorragies de la délivrance

De nombreuses études ont montré que les grossesses des patientes DES étaient l'objet de complications touchant leur déroulement et celui de l'accouchement (21,31,36,40,41,52,57-63).

Le risque était augmenté chez les patientes DES, et par rapport à la population générale, pour :

- les avortements spontanés précoces (avant 15 semaines d'aménorrhée) et tardifs (de 16 à 28 semaines d'aménorrhée) (avortements spontanés précoces : taux de 16 à 37 % de FCS chez les patientes DES, taux de 9 à 16% chez les populations témoins - avortements spontanés tardifs : taux de 4 à 14 % de FCS chez les

patientes DES, taux de 0,5 à 1,6 % chez les populations témoins) (21,41,58,60,63) ;

- les grossesses extra-utérines : taux de 5 à 15 % de GEU chez les patientes DES – taux de 0 à 2 % chez les populations témoins (21,57,60,63) ;
- les accouchements prématurés : taux de 11 à 32 % chez les patientes DES – taux de 0 à 7 % chez les populations témoins (21,31,36,59,60,62,63) ;
- les hémorragies de la délivrance : taux de 8 % chez les patientes DES – taux de 0 % chez les populations témoins, associées à une augmentation du risque de délivrance artificielle : taux de 44 % chez les patientes DES – taux de 18 % chez les populations témoins dans l'étude de Thorp *et al.* (61).

Une augmentation de la fréquence de toxémie gravidique a été notée dans 2 études (59,64).

L'existence possible de biais dans la constitution des groupes témoins a été signalée par Pons *et al.* (60) : population témoin retenue composée de patientes vues dans une consultation de grossesse à haut risque ; appariement sur un nombre limité de facteurs tels que l'âge, l'ethnie et la gestité, alors que d'autres critères, pourtant facteurs de risque possibles dans l'évolution de la grossesse, n'ont pu être pris en compte. Ces écueils ont été évités dans l'étude de Herbst *et al.* (21) qui comportait un nombre élevé de cas et une série témoin correctement constituée : comparaison du devenir des grossesses des filles dont les mères avaient absorbé du DES et des filles dont les mères avaient reçu du placebo – patientes issues de l'étude de Dieckmann *et al.* (5). Herbst *et al.* (21) avaient noté un taux de GEU de 6 % chez les filles exposées contre 0,3 % dans le groupe témoin, un taux de fausses couches de 21 % contre 11 % chez les témoins, et un taux d'accouchements prématurés de 20 % contre 6 % chez les témoins.

III.2.2. Association significative des anomalies utérines et des pathologies gravidiques des patientes DES

L'existence d'anomalies utérines dans les pathologies gravidiques des patientes DES a été analysée par Kaufman *et al.* (57). La présence d'une malformation utérine était associée de manière significative à une augmentation des :

- GEU : taux de 9 % chez les patientes DES avec anomalie à l'HSG – taux de 3 % chez les patientes DES avec HSG normale ;
- accouchements prématurés : taux de 22 % chez les patientes DES avec anomalie à l'HSG – taux de 10 % chez les patientes DES avec HSG normale.

Les taux de FCS précoces et tardives ne différaient pas de manière significative entre les 2 groupes.

III.2.3. Autres facteurs associés aux anomalies gravidiques des patientes DES

D'autres facteurs associés aux anomalies gravidiques des patientes DES ont été discutés. La présence d'anomalies cervico-vaginales ne paraissait pas être associée à une fréquence augmentée de FCS (41) ni de GEU (47). Le taux de MAP n'était pas plus élevé chez les porteuses d'anomalies cervico-vaginales (41), ce qui a permis le développement de la notion d'incompétence cervicale (65,66) et fait remettre en cause par certains auteurs (60,67,68) l'intérêt du cerclage systématique proposé par Ludmir *et al.* (69).

IV. L'HYSTÉROPLASTIE D'AGRANDISSEMENT

IV.1. Principe

La réduction de la cavité utérine observée dans les utérus DES avec aspect d'éperons sous-cornuaux ou d'un anneau de striction semble due à la présence de myomètre excédentaire. Un fond arqué, fréquent, majore la dysmorphie et l'hypoplasie. L'intervention a pour objectif d'augmenter le volume de la cavité en incisant le myomètre (70). Cette intervention chirurgicale est inspirée des métroplasties réalisées dans le traitement des utérus cloisonnés ou des synéchies utérines (71).

IV.2. Imagerie préopératoire

L'HA est réalisée après que sont effectués différents examens d'imagerie.

Sont réalisées systématiquement :

- une HSG afin d'apprécier la taille et la forme de l'utérus ;
- une échographie en 2 ou 3 dimensions permettant d'estimer, outre la taille et la forme de l'utérus, l'épaisseur de l'endomètre et du myomètre.

Est réalisée par certaines équipes une hystérocopie permettant de visualiser une striction médio-cavitaire, l'irrégularité des bords avec des pseudo-synéchies ou le caractère déjeté des ostia en cas d'utérus en « T » (72).

IV.3. Technique

L'HA est réalisée en phase folliculaire précoce, immédiatement après les règles (épaisseur endométriale minimale). Un hystéroscope opératoire est introduit dans la cavité utérine. Il est équipé d'une électrode monopolaire ou bipolaire. L'utilisation d'hystérosopes opératoires de petit calibre doit être privilégiée afin d'éviter les dilatations forcées du col, qui étaient réalisées lors des premières interventions avec des résectoscopes de 9 mm puis de 7 mm. L'intervention est pratiquée avec instillation électriquement contrôlée de glycoColle en cas d'utilisation d'électrode monopolaire, et de sérum physiologique en cas d'utilisation d'électrode 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. Les manœuvres identiques sont répétées du côté opposé. Des incisions horizontales prudentes peuvent être pratiquées au niveau du fond utérin en cas de fond arqué.

La section ouvre progressivement le myomètre permettant la distension de la cavité. L'objectif 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.

En fin d'intervention, une lame de silastic de 1 mm d'épaisseur est parfois mise en place dans la cavité utérine pour une durée de 2 mois dans le but d'éviter le ré-accrolement du myomètre incisé. Une HSG de contrôle est réalisée 2 mois après l'intervention (73-75).

MÉTHODOLOGIE

La méthodologie d'évaluation technologique de l'Anaes est fondée sur l'analyse critique de la littérature (analyse du niveau de preuve – *Annexe I*) et l'avis des membres d'un groupe de travail constitué d'experts recrutés auprès des sociétés scientifiques concernées par le thème. Pour la présente étude, le groupe de travail était constitué de 13 gynécologues-obstétriciens. La liste des membres et leur provenance géographique sont présentées aux premières pages du présent rapport.

I. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

I.1. Sources d'informations

I.1.1. Bases de données bibliographiques automatisées

- MEDLINE (*National library of medicine*, États-Unis) ;
- EMBASE (Elsevier, Pays-Bas) ;
- PASCAL (CNRS-INIST, France).

I.1.2. Autres sources

- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne) ;
- *National guideline clearinghouse* (États-Unis) ;
- *HTA Database (International network of agencies for health technology assessment - INAHTA)* ;
- sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- BDSP (Banque de données en santé publique, Rennes) ;
- Internet : moteurs de recherche.

La recherche a été limitée à 1970.

I.2. Stratégie de recherche

La stratégie d'interrogation de MEDLINE, EMBASE et PASCAL précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude et la période de recherche.

Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH pour MEDLINE), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres).

Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ».

Une présentation synthétique (*tableau I*) reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de :

- nombre total de références obtenues ;
- nombre d'articles analysés ;
- nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

Tableau 1. Stratégie de recherche documentaire.

Type d'étude/Sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Recommandations		1970	M : 8 E : 6
Étape 1	<i>Diethylstilbestrol/adverse effects</i> OU <i>Diethylstilbestrol/adverse drug reaction</i>		
ET			
Étape 2	<i>Guideline*</i> OU <i>Practice guideline</i> OU <i>Health planning guidelines</i> OU <i>Recommendation [titre]</i> OU <i>Consensus development conference</i> OU <i>Consensus development conference, NIH</i> OU <i>Consensus conference[titre]</i> OU <i>Consensus statement[titre]</i>		
Méta-analyses, revues de littérature		1970	M : 12 E : 1
Étape 3	<i>[Diethylstilbestrol/adverse effects</i> OU <i>Diethylstilbestrol/adverse drug reaction]</i> ET <i>[(Uterus/abnormalities</i> OU <i>Uterus/surgery</i> OU <i>Metroplasty[titre]</i> OU <i>Hysteroplasty[titre]</i> OU <i>Uterus surgery</i> OU <i>Uterus(l)surgery</i> OU <i>Uterus malformation)</i> OU <i>(Abnormalities, drug-induced</i> OU <i>Pregnancy complications!</i> OU <i>Uterus/blood supply</i> OU <i>Uterus/drug effects</i> OU <i>Congenital disorder</i> OU <i>Pregnancy complication)</i> OU <i>(Prenatal exposure delayed effects</i> OU <i>Prenatal drug exposure)]</i>		
ET			
Étape 4	<i>Meta analysis</i> OU <i>Review literature</i> OU <i>Systematic review</i>		
Études contrôlées		1970	M : 31 E : 18
Étape 3			
ET			
Étape 5	<i>Controlled clinical trial</i> OU <i>Randomized controlled trial*</i> OU <i>Single blind method</i> OU <i>Double blind procedure</i> OU <i>Random allocation</i> OU <i>Randomization</i> OU <i>Random*[titre]</i> OU <i>Versus [titre]</i> OU <i>Controlled study</i> OU <i>Comparative study</i> OU <i>Comparison[titre]</i>		
Études cas-témoins, études de cohorte		1970	M : 97 E : 5
Étape 3			
ET			
Étape 6	<i>Case-control study(ies)</i> OU <i>Retrospectives study(ies)</i> OU <i>Cross-over studies</i> OU <i>Crossover procedure</i> OU <i>Cross-sectional studies</i> OU <i>Cohort studies</i> OU <i>Cohort analysis</i> OU <i>Longitudinal study(ies)</i> OU <i>Follow-up studies</i> OU <i>Follow up</i> OU <i>Prospective study(ies)</i>		
Séries de cas		1970	M : 52 E : 5
Étape 3			
ET			
Étape 7	<i>case report</i> OU <i>case study</i> OU <i>cross-sectional studies</i>		
Littérature francophone		1984	P : 72
Étape 8	<i>Distilbène</i> OU <i>Diéthylstilbestrol</i> OU <i>Diéthylstilboestrol</i>		
* M = MEDLINE, E = EMBASE, P = PASCAL			
Nombre total de références obtenues			352
Nombre total d'articles analysés			140
Nombre d'articles cités			79

II. CRITÈRES DE SÉLECTION DES ARTICLES CLINIQUES

II.1. Critères d'inclusion des études

Les études incluses dans ce rapport devaient satisfaire les critères suivants :

Type d'intervention thérapeutique

Les études devaient porter sur l'HA.

Types de participants

Les études devaient concerner des patientes ayant eu une exposition *in utero* au DES, ayant des difficultés à concevoir ou à mener à terme une grossesse, et présentant des anomalies utérines documentées par HSG.

Présentation des résultats

La sévérité de la pathologie secondaire à l'exposition au DES devait avoir été documentée.

Les résultats devaient avoir été recueillis au moyen de critères d'efficacité et de sécurité.

II.2. Critères d'exclusion des études

Ont été exclues les études portant sur l'HA pratiquées chez des patientes qui n'ont pas eu d'exposition au DES *in utero*, ou mêlant sans les distinguer patientes exposées et non exposées au DES *in utero*.

II.3. Identification des études primaires

Dans un premier temps, les études traitant de la chirurgie des anomalies utérines liées à l'exposition *in utero* au DES ont été recherchées. Ces dernières donnaient des informations sur l'HA (principe et technique) et les résultats (efficacité et sécurité) de cette technologie chez des patientes exposées et non exposées au DES *in utero*.

Dans un second temps, ont été recherchées les études traitant des anomalies induites par le DES, ou des complications gravidiques en rapport avec le DES. Ces dernières donnaient des informations sur l'histoire du DES, les conséquences de l'exposition au DES *in utero* chez la fille, l'impact des anomalies utérines imputables au DES sur la fertilité et le déroulement des grossesses. Après lecture des titres et des résumés d'études, les articles potentiellement pertinents ont été commandés puis examinés afin d'identifier les études correspondant aux critères d'inclusion.

II.4. Analyse critique méthodologique

La validité interne (recherche de biais de sélection, d'information, de confusion) et la pertinence clinique (caractéristiques des populations, suivi, pertinence des résultats) ont été étudiées pour chaque étude.

II.5. Extraction des données

Une grille d'extraction des données a été élaborée à partir de l'analyse de revues de synthèse et de recommandations (*annexe 2*). Les données issues des études incluses dans ce document sont présentées sous forme de tableaux en *annexe 3*.

III. RÉSULTATS DE LA SÉLECTION DES ARTICLES

Huit publications traitant de l'HA réalisée chez des patientes ayant eu une exposition *in utero* au DES ont été identifiées. Cinq publications (46,72,76-78) ne répondaient pas aux critères de sélection prévus par cette évaluation (ces 5 études mêlaient, sans les distinguer, des patientes exposées et non exposées au DES *in utero*). Quatre publications (73-75,79) répondaient aux critères de sélection (distinction des résultats de l'HA pratiquée chez des patientes exposées au DES *in utero*).

RÉSULTATS

I. ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES ÉTUDES

I.1. Caractéristiques générales des études

Quatre études rétrospectives non contrôlées (73-75,79) ont été analysées. La totalité des études était monocentrique. Deux études (73,74) avaient pour objectif d'apprécier la faisabilité de l'HA ; les 2 autres (75,79) avaient pour objectif d'apprécier les résultats de l'HA dans le traitement des anomalies utérines liées à une exposition au DES *in utero*. Le détail de ces études est présenté en *annexe 3*.

L'âge moyen des patientes n'était précisé que dans 2 études (74,79). Le recrutement des patientes était dans tous les cas hospitalier. Ces patientes avaient dans les 4 études une stérilité primaire ou une infertilité primo-secondaire avec des antécédents de FCS à répétition, des MAP ou des GEU. Les patientes incluses dans ces études n'avaient pas toutes été exposées *in utero* au DES. L'évaluation des résultats de l'HA a été restreinte à la sous-population de patientes de ces études qui avaient été réellement exposées au DES *in utero*.

La technique chirurgicale utilisée était dans son principe commune aux 4 études et identique à la description qui en a été faite précédemment : incision du myomètre latéral sous contrôle visuel. Les études différaient sur certains points :

- distension utérine par instillation électroniquement contrôlée d'une solution macromoléculaire ou de sorbitol (73), de glycocolle (74,75) ou de sérum physiologique (79) ;
- utilisation de ciseaux hystéroscopiques (73), d'une électrode monopolaire (74,75) ou bipolaire (79) ;
- mise en place facultative en postopératoire d'un ballon intracavitaire (73), ou d'une lame de silastic (74).

Dans tous les cas, une HSG de contrôle, et parfois une hystéroscopie (79), a été réalisée 2 mois après l'intervention. La nature des malformations utérines objectivées par HSG n'a été décrite dans aucune étude.

I.2. Qualité méthodologique des études cliniques incluses

I.2.1. Analyse de la validité interne des études

La validité interne dans les 4 études analysées était pauvre.

Prévention des biais de sélection

Le mode de sélection des sujets était insuffisamment décrit dans l'ensemble des études. Les critères d'inclusion et d'exclusion des sujets étaient clairement énoncés dans 1 seule étude (79). Le nombre de patientes perdues de vue n'était pas mentionné, mais il était nul, au vu de la présentation des résultats dans les différentes études.

Prévention des biais d'information

La précision des instruments utilisés (HSG, hystéroscopie, échographie) et les limites de ces instruments n'ont jamais été décrites. Les informations concernant la méthode de collecte des informations (questionnaire téléphonique portant sur les complications postopératoires et la survenue éventuelle d'une grossesse) étaient clairement exposées dans 1 seule étude (79). Concernant les modalités d'évaluation des résultats, l'expérience a été menée en ouvert dans toutes les études.

Prévention des biais de confusion

Aucune étude n'était contrôlée randomisée. Il n'existait aucune tentative de contrôle des facteurs de confusion connus [choix d'un schéma d'étude (stratification) ou d'une analyse statistique appropriée (ajustement)]. À ce titre, les conclusions de la recherche d'autres causes d'infertilité n'ont été détaillées que dans 1 seule étude (79).

Évaluation de la précision de l'étude

La précision des données (calcul effectué pour déterminer la taille de l'échantillon, précision de l'erreur alpha, estimation de la puissance statistique de l'étude, présentation du plan d'analyse) n'a été discutée dans aucune étude. Des données statistiques n'apparaissent que dans 1 seule étude (79).

I.2.2. Analyse de la pertinence clinique des études

La pertinence clinique des études était moyenne. Ceci était la conséquence de la faiblesse des effectifs respectivement de 5 (73), 3 (74), 51 (75) et 23 patientes (79), du caractère monocentrique des études, et du manque de recul : suivi post-thérapeutique de 16 mois (75) et de 40 mois (79) dans les 2 études où il était précisé.

II. DONNÉES D'EFFICACITÉ ET DE SÉCURITÉ

Quatre études (73-75,79) ont évalué l'efficacité et la sécurité de l'HA dans le traitement des anomalies utérines liées à l'exposition au DES. Les données principales de ces études sont résumées dans le *tableau 2*. Le détail de chacune de ces études est présenté en *annexe 3*.

II.1. Données d'efficacité

Deux critères de jugement de l'efficacité ont été utilisés dans les 4 études :

- un critère anatomique : amélioration de la taille et de la forme de l'utérus. Ce critère a été apprécié par HSG dans les 4 études, et par HSG et hystéroscopie dans 2 études (75,79) ;
- un critère fonctionnel : capacité des patientes à concevoir et à mener leur grossesse à terme.

Sur le plan anatomique, les résultats ont été appréciés entre 1 et 3 mois pour 1 étude (73) et à 2 mois pour 2 études (75,79). Le délai n'a pas été précisé dans 1 étude (74). Dans tous les cas, une amélioration de la taille et de la forme de l'utérus a été notée, mais l'appréciation de cette amélioration manquait de précision («apparence plus

normale », résultats « excellents », « très bons », « bons » ou « moyens »). Des synéchies utérines postopératoires ont été observées chez 2 patientes dans 1 étude (79).

Sur le plan fonctionnel, l'efficacité a été jugée sur :

- l'évolution avant-après HA du taux global de grossesses, ainsi que sur les taux de grossesses observés chez les patientes DES selon qu'elles avaient une stérilité primaire ou une infertilité primo-secondaire. Les grossesses survenues dans les suites de l'HA l'ont été spontanément, ou avec une AMP (FIV ou IIU). Le délai d'obtention d'une grossesse après l'intervention n'a été précisé que dans 1 seule étude (79) ; il était de 14,6 mois [2-41] ;
- la capacité des patientes à mener leur grossesse à terme. Des MAP ont été notées dans 3 études (73-75). Un cerclage a été réalisé de manière prophylactique dans 1 étude (74) en raison de la présence d'une béance cervico-isthmique radiologique, et de manière curative dans 1 autre étude (73). Une toxémie gravidique a été observée chez 2 patientes de l'étude de Nagel et Malo (73). Quatre FCS et 2 GEU ont été notées par Aubriot *et al.* (75) sur un effectif total de 51 patientes. Les taux de césariennes ont été communiqués dans 2 études (75,79) : ils sont respectivement de 33 % et de 50 %. Le motif de ces césariennes n'a pas été exposé dans l'étude d'Aubriot *et al.* (75) ; il n'était pas lié à la réalisation d'une HA ou à une dystocie dans l'étude de Barranger *et al.* (79). Aucune étude n'a donné d'informations sur les modalités de délivrance des patientes ayant eu un accouchement par voie basse.

Selon leurs auteurs respectifs, les études de Nagel et Malo (73) et de Garbin et Dellenbach (74) étaient des études de faisabilité qui ne permettaient pas de conclure sur l'efficacité de l'HA en termes d'amélioration de la fécondité en raison de la faiblesse de leur effectif et de la durée de suivi.

Selon Barranger *et al.* (79), l'HA semblait améliorer le taux de natalité chez des patientes avec un utérus hypoplasique et une histoire d'infertilité primaire et/ou de FCS répétées et/ou d'accouchements prématurés. Selon Aubriot *et al.* (75), l'HA n'était jamais recommandée d'emblée mais elle pouvait être proposée en particulier en cas de striction médio-cavitaire et :

- de stérilité sans autre cause ;
- de stérilité associée à d'autres causes correctement traitées ;
- d'échecs inexplicables des techniques d'AMP ;
- de fausses couches répétées dont le bilan étiologique était négatif en dehors des anomalies utérines.

II.2. Données de sécurité

II.2.1. Mortalité

Aucun décès maternel n'a été rapporté dans la littérature étudiée.

II.2.2. Morbidité

Deux types de complications ont été individualisés dans les études sélectionnées :

- des complications peropératoires ou postopératoires immédiates ;
- des complications lors de l'accouchement.

Aucune complication peropératoire n'a été notée. En particulier, il n'a pas été observé d'infection, de saignement significatif, ni de perforation utérine. Aucune patiente n'a dû être réhospitalisée. Des synéchies utérines ont été notées lors de l'hystéroscopie réalisée 2 mois après l'intervention chez 2 patientes de l'étude de Barranger *et al.* (79). Lors de l'accouchement, Aubriot *et al.* (75) ont noté la survenue de 2 *placenta accreta*. Aucune rupture utérine lors de l'accouchement ni aucune hémorragie de la délivrance n'a été décrite.

Évaluation de l'hystéroplastie d'agrandissement dans le traitement des anomalies utérines
secondaires à l'exposition au diéthylstilbestrol

Tableau 2. Résumé des données d'efficacité et de sécurité.

Auteur	Année	Effectif (DES)	Suivi en mois	Efficacité anatomique	Efficacité fonctionnelle		Complications	
					Antécédents	Parité		Résultats
Nagel et Malo (73)	1993	5	ND	Dans tous les cas, l'HSG post-opératoire était plus normale en apparence que l'HSG pré-opératoire	2 patientes avec infertilité primaire	0	Échec de conception. Elles avaient un test post-coïtal pauvre, et ont été traitées par insémination artificielle sans succès	<u>Complications per et post-opératoires</u> Absence d'infection ou de saignement significatif
					1 patiente qui avait eu 2 grossesses après induction de l'ovulation et IUI	II	N'a pas encore conçu, malgré la répétition de ces traitements	
					1 patiente : FCS répétées et infertilité secondaire	II	A conçu après induction d'ovulation	
					1 patiente : FCS répétées et infertilité secondaire	V	MAP liée à une incompétence cervicale. Efficacité du cerclage et de la tocolyse. Poids de l'enfant : 3,375 kg	<u>Complications gravidiques</u> 2 patientes : toxémie gravidique sévère
Garbin et Dellenbach (74)	1996	3	ND	Amélioration de la taille et de la forme de l'utérus observée dans tous les cas. Résultat jugé très bon pour 2 patientes et moyen pour 1 patiente	2 patientes avec infertilité primo-secondaire	IG-0P	1 ^{re} patiente : grossesse spontanée avec accouchement normal à terme	<u>Complications per et post-opératoires</u> Aucune complication per-opératoire Aucune réadmission
						IIG-0P	2 ^e patiente : absence de grossesse. Pas de traitement. Suivi : 9 mois	
					1 patiente avec stérilité primaire	0G-0P	Échec de 2 FIV – GEU (grossesse spontanée)	
					1 patiente avec infertilité primo-secondaire tubaire	IIG-0P	Accouchement normal à terme après 1 MAP <i>a minima</i> traitée en ambulatoire. Poids de naissance de 3 240 grammes. Apgar à 10 à 5 minutes	
				1 patiente avec stérilité primaire	0G-0P	Cerclage prophylactique (béance cervico-isthmique radiologique). Accouchement prématuré (30 SA) après rupture prématurée des membranes. Poids de naissance de 1 520 grammes. Apgar à 10 à 5 minutes. Évolution ultérieure favorable	<u>Complications gravidiques</u> 2 patientes : MAP	

Tableau 2 (suite). Résumé des données d'efficacité et de sécurité.

Auteur	Année	Effectif (DES)	Suivi en mois	Efficacité anatomique	Antécédents et efficacité fonctionnelle (parité non disponible)	Complications
--------	-------	-------------------	------------------	--------------------------	--	---------------

Évaluation de l'hystéroplastie d'agrandissement dans le traitement des anomalies utérines
secondaires à l'exposition au diéthylstilbestrol

Aubriot <i>et al.</i> (75)	2001	51 ?	16	Résultats jugés excellents sur l'HSG post-opératoire. 33 % de réaccolements modestes levés lors de l'hystérocopie de contrôle réalisée à 2 mois	31 grossesses dont 25 grossesses évolutives [49 %], 6 accouchements prématurés, 19 accouchements à terme [33 % de césariennes], 4 FCS et 2 GEU	<u>Complications per et postopératoires</u> aucune perforation <u>Complications gravidiques</u> aucune rupture utérine lors de l'accouchement (mais taux de césariennes à 33 %) 6 MAP 2 placentas acreta <u>Complications per et postopératoires</u> ND <u>Complications gravidiques</u> ND
Barranger <i>et al.</i> (79)	2002	23 patientes DES sur 29 patientes au total)	40 [13-67]	Résultats hystérocopiques bons dans tous les cas. Dans 2 cas, synéchies utérines découvertes par hystérocopie à 2 mois. Après traitement de ces synéchies, une patiente a eu 2 grossesses dont l'évolution fut 1 FCS et 1 accouchement prématuré	Sur 23 patientes DES : 17 patientes ont été enceintes (26 grossesses) et ont donné naissance à 13 enfants vivants Sur 29 patientes opérées : 21 [72,4 %] ont été enceintes (30 grossesses). 12 patientes avaient une infertilité secondaire. 12 patientes ont été enceintes sans AMP 9 patientes avec une infertilité primaire ont été enceintes (11 grossesses) et ont donné naissance à 4 enfants vivants : 3 grossesses spontanées – 6 AMP (4 FIV – 2 IUI) Sur 26 patientes désirant une grossesse, 13 [50 %] ont été enceintes et ont donné naissance à 15 enfants vivants (9 grossesses spontanées – 3 grossesses gémellaires) 9/13 accouchements par voie basse de 12 enfants vivants nés à terme. 6 césariennes pour 5 patientes (50 % des cas). Ces césariennes n'étaient pas liées à la réalisation de l'HA ou à des indications obstétricales, mais ont été décidées pour des raisons psychologiques liées au contexte d'infertilité À l'issue de la durée de suivi, 4 patientes sont enceintes dans leur second trimestre Le taux d'accouchements a augmenté de 3,8 % à 63,2 % (p < 0,01). Le taux d'avortements a diminué de 61,6 % à 26,3 % (p < 0,02)	

DISCUSSION

I. RÉSULTATS PRINCIPAUX ISSUS DE L'ANALYSE DE LITTÉRATURE

Les conclusions des études sélectionnées dans ce rapport sont nuancées par leur faible qualité méthodologique. Ceci pouvait s'expliquer par le caractère novateur de la technique d'HA appliquée chez les patientes exposées au DES *in utero*. Les études incluses étaient des études dites « de faisabilité ».

Selon le principe de la méthode expérimentale, le résultat avancé à l'issue d'une étude doit correspondre directement à une hypothèse de travail formulée *a priori*, et dont le test était l'objet spécifique de l'étude. La totalité des études portant sur l'HA était rétrospective, et dans ces dernières, aucune hypothèse n'a été formulée *a priori* sur l'efficacité et la sécurité de la technique.

L'existence de groupes témoins permet d'estimer l'effet du traitement étudié en contrôlant les autres facteurs que sont l'histoire naturelle de la maladie, l'effet placebo, l'effet des traitements concomitants, et l'effet de l'attention accordée au malade. Aucune des études incluses dans ce rapport n'était contrôlée: les éventuelles grossesses observées lors du déroulement des études ont pu survenir spontanément. Le schéma des études ne permet pas de connaître précisément l'influence de l'HA sur la survenue de ces grossesses et sur les conditions de leur déroulement.

Les conclusions d'une étude de type « série de cas » avec évaluation des résultats avant-après dans laquelle le sujet est son propre témoin ne permettent pas d'éliminer l'influence de facteurs dits de confusion sur la nature des résultats. Dans le cadre de ce travail, la stérilité des patientes DES était reconnue comme multifactorielle. Les conclusions du bilan de stérilité n'ont été détaillées que dans 1 seule étude (79), mais les auteurs n'ont pas tenu compte de l'existence de ces autres facteurs de stérilité dans leur analyse des résultats. Le raisonnement était identique concernant le recours éventuel à une AMP.

Pour conclure à la réalité statistique d'un résultat, il convient de s'assurer que la différence observée est statistiquement significative. Un résultat statistiquement significatif limite le risque alpha (risque de faux positif: conclusion à tort à un effet du traitement devant une différence en réalité due au hasard à moins de 5 %). Des analyses statistiques des résultats n'ont été réalisées que dans 1 seule (79) des 4 études sélectionnées dans ce rapport.

Aucun calcul préalable de l'effectif nécessaire à la mise en évidence d'une différence statistique qui existe vraiment dans la population (puissance statistique) n'a été réalisé. Les échantillons étaient de petite taille. Ces faibles effectifs rendaient ainsi difficile la mise en évidence des effets de cette chirurgie.

L'évaluation de la pertinence clinique permet de s'assurer que le bénéfice apporté par le traitement est suffisamment important et concerne un critère cliniquement pertinent, que la balance bénéfique/effets indésirables est acceptable et que ce résultat est informatif pour les situations de la pratique médicale courante (résultat extrapolable). Dans les études analysées, la définition de la pathologie et des patientes était représentative de celles vues en pratique médicale courante. Le contexte de soins était similaire à celui de la pratique courante (recrutement hospitalier). La principale difficulté résidait dans le choix des critères de jugement. Dans le chapitre des généralités de ce rapport, nous avons vu que la proportion de patientes ayant des difficultés à concevoir avec une HSG anormale n'était pas significativement différente de celle avec une HSG normale, et que, chez ces femmes ayant des difficultés à concevoir, les taux d'HSG anormales étaient identiques, selon qu'elles avaient pu concevoir ou non. Il est alors nécessaire de s'interroger sur la pertinence du critère de jugement « taux de grossesses » dans l'évaluation de l'efficacité de l'HA. Cette dernière remarque s'applique aussi au critère de jugement anatomique : le critère de jugement fonctionnel devrait être privilégié afin d'apprécier l'efficacité réelle de cette technique puisque l'objectif est d'aider les patientes à mener à bien leur grossesse. En 2003, la pertinence clinique des modifications morphologiques observées sur l'HSG après HA n'est pas connue.

II. IMPLICATIONS

II.1. Implications pour la pratique

L'objectif de ce rapport était d'évaluer l'HA dans le traitement des anomalies utérines secondaires à l'exposition au DES. Cette évaluation a été menée à partir de l'analyse de 4 études de faible qualité méthodologique. Il n'existait aucune étude comparative permettant d'apprécier l'efficacité réelle de cette chirurgie sur les troubles de la fécondité liés à une exposition *in utero* au DES. Concernant la sécurité, 2 cas de *placenta accreta* (75) ont été rapportés dans une des études sélectionnées, ainsi que 2 cas de synéchies postopératoires (79). Cette technique crée des cicatrices endométriales et myométriales et expose au risque de perforation utérine peropératoire, comme toute hystérochirurgie (80). Ces cicatrices pourraient fragiliser les utérus et être responsables de ruptures utérines pendant le travail. Ces dernières ont cependant déjà été observées chez des patientes exposées au DES *in utero*, enceintes mais non opérées. Après une HA, l'utérus doit être considéré comme cicatriciel : les accouchements par voie basse ne peuvent se dérouler qu'en cas de confrontation céphalo-pelvienne favorable, et sous stricte surveillance clinique et cardiotocographique. Compte tenu de ces risques, les patientes doivent accoucher dans des maternités de niveau 2 ou 3.

En 2003, les données issues des 4 études analysées (effectif cumulé : 82 patientes) dans ce rapport ne permettent pas d'apprécier l'efficacité et la sécurité de l'HA dans le traitement des anomalies utérines secondaires à l'exposition au DES. Les experts du groupe de travail rappellent que cette intervention ne doit pas être systématique : des patientes exposées au DES *in utero* et ayant des dysmorphies utérines notables ont pu mener des grossesses à terme. 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. Cette intervention ne permet pas de résoudre l'ensemble des problèmes de fertilité rencontrés chez les patientes exposées au DES *in utero*. La décision de réalisation d'une HA ne doit donc être prise qu'après réalisation d'un bilan complet de fertilité du couple, et optimisation de cette dernière. Les experts recommandent qu'elle soit effectuée par un chirurgien ayant une bonne expérience de l'hystéroscopie.

II.2. Implications en termes de recherche

L'évaluation de l'HA est difficile : le nombre de cas est faible, les anomalies utérines peuvent être variées et pas toujours superposables d'une patiente à l'autre, les infertilités rencontrées peuvent avoir un caractère multifactoriel. L'HA a, dans la littérature analysée dans ce rapport, été pratiquée en dernière intention chez des patientes au long passé de stérilité et d'échecs de traitements de l'infertilité. Il est donc difficile d'établir un groupe contrôle de femmes non opérées et ayant le même profil que les patientes déjà opérées. Afin de parfaire la connaissance de l'efficacité et de la sécurité de l'HA, il faut néanmoins encourager la réalisation d'études comparatives, par exemple sous la forme d'études cas-témoins (la réalisation d'une étude contrôlée randomisée n'étant pas envisageable pour les raisons citées précédemment) chez des patientes ayant été clairement informées des inconnues entourant cette technique.

Enfin, la connaissance de la physiopathologie des troubles de la fertilité et des pathologies gravidiques des patientes DES n'est plus uniciste : à côté du facteur mécanique représenté par les anomalies anatomiques utérines et qui pourrait expliquer la fréquence plus élevée des FCS tardives et des MAP, il pourrait exister un facteur fonctionnel vasculaire qui permettrait d'expliquer certaines stérilités et un taux accru de FCS précoces, et qui pourrait bénéficier d'un traitement à visée vasculaire. Des études devraient être poursuivies, tant en recherche fondamentale sur les mécanismes physiopathologiques des anomalies liées au DES, qu'en recherche clinique médicamenteuse concernant l'hypothèse vasculaire (54).

ANNEXE 1. NIVEAU DE PREUVE DES ÉTUDES

Des grilles de lecture adaptées de l'université Mac Master sont utilisées afin d'analyser de manière systématique les informations obtenues lors de la lecture d'articles. Les éléments principaux d'une grille de lecture sont :

- identification de la publication (titre, auteurs, année, revue) ;
- type de publication (résumé, éditorial, article original, rapport, thèse, livre) ;
- protocole de l'étude (comparative ou non, randomisation, prospective ou non, multicentrique...);
- nombre de patients inclus (par groupe si besoin) ;
- description de la population de l'étude ;
- paramètres mesurés ;
- résultats de l'étude en rapport avec les questions posées ;
- qualité de l'analyse statistique ;
- commentaires (biais, adéquation du protocole et des objectifs, pertinence des résultats).

Le niveau de preuve d'une étude correspond à la force de son protocole.

- Niveau 1 : essais contrôlés randomisés avec résultats méthodologiquement indiscutables.
- Niveau 2 : essais contrôlés non randomisés bien conduits.
- Niveau 3 : essais prospectifs non contrôlés bien menés (suivi de cohorte par exemple).
- Niveau 4 : études cas-témoins ; essais contrôlés présentant des biais.
- Niveau 5 : études rétrospectives et cas cliniques (série de patientes). Toute étude fortement biaisée.

ANNEXE 2. GRILLE D'EXTRACTION DES DONNÉES CLINIQUES

Auteur
Année
Époque de réalisation de l'étude
Pays d'origine
Type d'article
Effectif total
Effectif de patientes exposées au DES
Âge moyen - extrêmes
Existence d'un groupe contrôle
Présentation de l'objectif de l'étude
Type d'intervention
Indication de l'intervention
Modalités de recrutement des patientes
Bilan préopératoire
Clinique
Exposition *in utero* au DES
Antécédents gynéco-obstétricaux
Durée du désir de grossesse
Aide médicale à la procréation
Paraclinique
Hystérosalpingographie
Échographie
Hystéroscopie
Bilan d'infertilité
Critères d'inclusion
Critères de non-inclusion
Technique chirurgicale
Préparation cervicale
Protocole opératoire
Description du suivi de l'étude (guidance)
Durée de suivi
Moment de recueil des informations
Nombre de perdues de vue
Type d'analyses statistiques utilisées
Calcul de puissance statistique *a priori*
Critère(s) de jugement
Efficacité
Anatomique
Fonctionnelle
Sécurité : complications peropératoires
Définition des critères de jugement
Délai d'obtention d'une grossesse après l'intervention

Déroulement de la grossesse
AMP ?
FCS précoce
GEU
Prévention de la prématurité : AT – cerclage

MAP et traitement de la MAP

RPM

Autre pathologie gravidique

Modalités d'accouchement

Mode d'entrée en travail

Terme d'accouchement

Voie d'accouchement

Pathologie

Délivrance

Mode

Pathologie

Morbi-mortalité néonatale

Conclusions des auteurs

ANNEXE 3. DÉTAIL DES ÉTUDES CLINIQUES ANALYSÉES

Nagel et Malo, États-Unis, 1993 (73)

<u>Auteur</u>	Nagel et Malo (73)
<u>Année</u>	1993
<u>Époque de réalisation de l'étude</u>	ND
<u>Pays d'origine</u>	États-Unis
<u>Type d'article</u>	Article thérapeutique
<u>Effectif total</u>	8
<u>Effectif de patientes exposées au DES</u>	5
<u>Âge moyen - extrêmes</u>	ND – [26-38]
<u>Existence d'un groupe contrôle</u>	Série de cas rétrospective non contrôlée
<u>Présentation de l'objectif de l'étude</u>	Déterminer la faisabilité de la correction des anomalies utérines chez des patientes exposées au DES et des anomalies utérines similaires
<u>Type d'intervention</u>	HA
<u>Indication de l'intervention</u>	Infertilité, FCS répétées ou les 2 avec des anomalies utérines objectivées par HSG
<u>Modalités de recrutement des patientes</u>	Recrutement hospitalier
<u>Bilan préopératoire</u>	
<u>Clinique :</u>	
• exposition <i>in utero</i> au DES :	Dans tous les cas
• antécédents gynéco-obstétricaux :	1 patiente : 2 FCS à 15 et 19 SA malgré un cerclage et une tocolyse 1 patiente : 1 grossesse normale puis 2 FCS après induction de l'ovulation et IIU – développement fœtal non connu 1 patiente : 1 grossesse à terme puis 4 FCS précoces avec augmentation progressive du délai entre les grossesses et infertilité secondaire 2 patientes : infertilité primaire
• durée du désir de grossesse :	ND
• aide médicale à la procréation :	ND
<u>Paraclinique :</u>	
Hystérosalpingographie :	Oui
Échographie :	
Hystérocopie :	
<u>Bilan d'infertilité</u>	ND
<u>Sévérité de la pathologie</u>	
<u>Critères d'inclusion</u>	ND
<u>Critères de non-inclusion</u>	ND
<u>Technique chirurgicale</u>	Hystérocopie et cœlioscopie dans le même temps
Préparation cervicale :	
Protocole opératoire :	Solution macromoléculaire (dextran) ou sorbitol Utilisation de ciseaux hystérocopiques Mise en place d'un ballon intracavitaire après l'intervention ôté après 2 jours
<u>Description du suivi de l'étude (guidance)</u>	HSG 1 à 3 mois après l'intervention
<u>Durée de suivi</u>	ND
<u>Nombre de perdues de vue</u>	0
<u>Type d'analyses statistiques utilisées</u>	ND
<u>Calcul de puissance statistique <i>a priori</i></u>	ND

Nagel et Malo, États-Unis, 1993 (73) (suite)

Critère(s) de jugement

Efficacité

Anatomique

Dans tous les cas, l'HSG postopératoire était plus normale en apparence que l'HSG préopératoire

Fonctionnelle

2 patientes qui avaient déjà été enceintes l'ont été à nouveau depuis l'intervention
2 patientes avec infertilité primaire ont eu un échec de conception. Elles avaient un test post-coïtal pauvre, et ont été traitées par insémination artificielle sans succès
1 patiente qui avait eu 2 grossesses après induction de l'ovulation et IUI n'a pas encore conçu, malgré la répétition de ces traitements

Sécurité :

Complications peropératoires

Complications postopératoires

Absence d'infection ou de saignement significatif

Définition des critères de jugement

Efficacité : possibilité de débiter une grossesse et de mener cette dernière à terme

Délai d'obtention d'une grossesse après

ND

l'intervention

Déroulement de la grossesse

AMP ?

1 patiente a conçu après induction d'ovulation

FCS précoce

GEU

Prévention de la prématurité : AT - cerclage

Efficacité du cerclage et de la tocolyse chez la patiente en MAP
Poids de l'enfant : 3,375 kg

MAP et traitement de la MAP

1 patiente : MAP liée à une incompetence cervicale

RPM

Autre pathologie gravidique

2 patientes : toxémie gravidique sévère

Modalités d'accouchement

Mode d'entrée en travail

Terme d'accouchement

Voie d'accouchement

Pathologie

Délivrance

ND

Mode

Pathologie

Morbi-mortalité néonatale

ND

Conclusions des auteurs

L'HA est à la fois faisable et sûre. Une étude multicentrique devrait être établie afin d'évaluer l'efficacité de l'HA. Les auteurs pensent que l'HA a un intérêt chez les patientes avec des FCS répétées, mais ils expriment leurs doutes sur l'amélioration de la fertilité chez les patientes ayant des difficultés à concevoir

Garbin et Dellenbach, France, 1996 (74)

<u>Auteur</u>	Garbin et Dellenbach (74)
<u>Année</u>	1996
<u>Époque de réalisation de l'étude</u>	ND
<u>Pays d'origine</u>	France
<u>Type d'article</u>	Article thérapeutique
<u>Effectif total</u>	5
<u>Effectif de patientes exposées au DES</u>	3
<u>Âge moyen - extrêmes</u>	25,3 ans – [24-28]
<u>Existence d'un groupe contrôle</u>	Série de cas rétrospective non contrôlée
<u>Présentation de l'objectif de l'étude</u>	Déterminer la faisabilité des HA en cas d'hypoplasie utérine et/ou de dysmorphie utérine après exposition <i>in utero</i> au DES
<u>Type d'intervention</u>	HA
<u>Indication de l'intervention</u>	Hypoplasie utérine et/ou dysmorphie utérine après exposition <i>in utero</i> au DES avec stérilité primaire et/ou infertilité primo - secondaire
<u>Modalités de recrutement des patientes</u>	Recrutement hospitalier – recueil du consentement des patientes informées oralement
<u>Bilan préopératoire</u>	
<u>Clinique :</u>	
• exposition <i>in utero</i> au DES :	3
• antécédents gynéco-obstétricaux :	1 patiente : infertilité primo -secondaire de 3 ans. Une FCS précoce à 12 SA 1 patiente : stérilité primaire de 5,5 ans inexpliquée. Échecs de multiples traitements inducteurs, de 9 IUI et d'1 tentative de FIV 1 patiente : infertilité primo -secondaire de 3 ans. 2 FCS précoces (12 cycles d'induction et 5 IUI)
• durée du désir de grossesse :	
• aide médicale à la procréation :	
<u>Paraclinique :</u>	
Hystérosalpingographie :	Oui
Échographie :	
Hystérocopie :	
<u>Bilan d'infertilité</u>	ND
<u>Sévérité de la pathologie</u>	
<u>Critères d'inclusion</u>	ND
<u>Critères de non-inclusion</u>	ND
<u>Technique chirurgicale</u>	
Préparation cervicale :	Ovule de Cervagem® 3 heures avant l'intervention.
Protocole opératoire :	Solution de glycolle électriquement contrôlée (Hysteromat®) Utilisation d'une électrode monopolaire
<u>Description du suivi de l'étude (guidance)</u>	HSG postopératoire (délai non communiqué)
<u>Durée de suivi</u>	ND
<u>Nombre de perdues de vue</u>	0
<u>Type d'analyses statistiques utilisées</u>	
<u>Calcul de puissance statistique <i>a priori</i></u>	ND

Garbin et Dellenbach, France, 1996 (74) (suite)

Critère(s) de jugement

Efficacité

Anatomique

Amélioration de la taille et de la forme de l'utérus observée dans tous les cas. Résultat jugé très bon pour 2 patientes et moyen pour 1 patiente

Fonctionnelle

Parmi les 2 patientes avec infertilité primo-secondaire :

- 1 grossesse spontanée avec accouchement normal à terme après 1 MAP *a minima* traitée en ambulatoire Poids de naissance de 3 240 grammes. Score d'Apgar à 10 à 5 minutes
- absence de grossesse. Pas de traitement. Suivi : 9 mois

Patiente avec stérilité primaire : grossesse à la 2^{de} IUI

Sécurité :

Complications peropératoires

Aucune complication peropératoire

Complications postopératoires

Aucune réadmission

Définition des critères de jugement

Hystérogographies pré et postopératoires. Capacité des patientes à concevoir et à mener leur grossesse à terme

Délai d'obtention d'une grossesse après l'intervention

Déroulement de la grossesse

AMP ?

1 patiente avec infertilité primo-secondaire : accouchement normal à terme après 1 MAP *a minima* traitée en ambulatoire Poids de naissance de 3 240 grammes. Score d'Apgar à 10 à 5 minutes

FCS précoce

GEU

Prévention de la prématurité : AT - cerclage

MAP et traitement de la MAP

RPM

Autre pathologie gravidique

Modalités d'accouchement

Mode d'entrée en travail

Terme d'accouchement

Voie d'accouchement

Pathologie

Délivrance

ND

Mode

Pathologie

Morbi-mortalité néonatale

Aucune

Conclusions des auteurs

L'HA donne de bons résultats anatomiques, mais le manque de recul dont on dispose vis-à-vis de cette intervention doit être souligné. Son efficacité en termes de fécondité reste à démontrer et ses éventuels retentissements obstétricaux sont encore à évaluer. Cette technique pourrait être proposée, par des équipes ayant une bonne expérience des traitements hystéroscopiques, aux patientes ayant une hypoplasie utérine ou une dysmorphie post-DES lorsque le pronostic semble particulièrement défavorable, en termes de fécondité, en raison d'une stérilité évoluant de longue date, d'avortements spontanés à répétition, ou d'échecs répétés d'implantation embryonnaire dans le cadre de la FIV

Aubriot *et al.*, France, 2001 (75)

<u>Auteur</u>	Aubriot <i>et al.</i> (75)
<u>Année</u>	2001
<u>Époque de réalisation de l'étude</u>	ND
<u>Pays d'origine</u>	France
<u>Type d'article</u>	Article thérapeutique
<u>Effectif total</u>	51
<u>Effectif de patientes exposées au DES</u>	51 ?
<u>Âge moyen - extrêmes</u>	ND
<u>Existence d'un groupe contrôle</u>	Série de cas rétrospective non contrôlée
<u>Présentation de l'objectif de l'étude</u>	Étudier les résultats de l'HA dans le traitement des anomalies utérines après exposition <i>in utero</i> au DES
<u>Type d'intervention</u>	HA
<u>Indication de l'intervention</u>	ND
<u>Modalités de recrutement des patientes</u>	ND
<u>Bilan préopératoire</u>	
<u>Clinique :</u>	
• exposition <i>in utero</i> au DES :	Oui
• antécédents gynéco-obstétricaux :	20 patientes : stérilité primaire 31 patientes : stérilité secondaire (27 FCS, 3 GEU, 1 accouchement prématuré)
• durée du désir de grossesse :	Oui : 24 patientes ont eu une AMP
• aide médicale à la procréation :	Oui
<u>Paraclinique :</u>	
Hystérosalpingographie :	
Échographie :	Oui
Hystérocopie :	ND
<u>Bilan d'infertilité</u>	
<u>Critères d'inclusion</u>	ND
<u>Critères de non-inclusion</u>	Hypoplasie de la cavité associée à une hypoplasie utérine (hystérométrie inférieure à 4 cm)
<u>Technique chirurgicale</u>	
Préparation cervicale :	
Protocole opératoire :	Solution de glycolle électriquement contrôlée (Hysteromat®) Utilisation d'une électrode monopolaire Aucun DIU (silastic) laissé en place après l'intervention
<u>Description du suivi de l'étude (guidance)</u>	Hystérogographie et hystérocopie 2 mois après l'intervention
<u>Durée de suivi</u>	16 mois
<u>Nombre de perdues de vue</u>	0
<u>Type d'analyses statistiques utilisées</u>	ND
<u>Calcul de puissance statistique <i>a priori</i></u>	ND

Aubriot *et al.*, France, 2001 (75) (suite)

Critère(s) de jugement

Efficacité

Anatomique

Résultats jugés excellents sur l'HSG postopératoire. 33 % de réacolements modestes levés lors de l'hystéroscopie de contrôle réalisée à 2 mois

Fonctionnelle

31 grossesses dont :

- 25 grossesses évolutives [49 %]
- 6 accouchements prématurés
- 19 accouchements à terme [33 % de césariennes]
- 4 FCS
- 2 GEU

Sécurité :

Complications peropératoires
Complications postopératoires

Aucune perforation
Aucune rupture utérine lors de l'accouchement (mais taux de césariennes à 33 %)
2 *placenta accreta*

Définition des critères de jugement

Hystérogaphies pré et postopératoires. Capacité des patientes à concevoir et à mener leur grossesse à terme

Délai d'obtention d'une grossesse après

l'intervention

Déroulement de la grossesse

AMP ?

FCS précoce

GEU

Prévention de la prématurité : AT - cerclage

MAP et traitement de la MAP

RPM

Autre pathologie gravidique

Modalités d'accouchement

Mode d'entrée en travail

Terme d'accouchement

Voie d'accouchement

Pathologie

Délivrance

ND

Mode

Pathologie

Morbi - mortalité néonatale

Conclusions des auteurs

L'HA n'est jamais recommandée d'emblée mais elle peut être proposée en particulier en cas de striction médio-cavitaire et :

- de stérilité sans autre cause ;
 - de stérilité associée à d'autres causes correctement traitées ;
 - d'échecs inexplicables des techniques d'AMP ;
 - de fausses couches répétées dont le bilan étiologique est négatif en dehors des anomalies utérines
-

Barranger *et al.*, France, 2002 (79)

<u>Auteur</u>	Barranger <i>et al.</i> (79)
<u>Année</u>	2002
<u>Époque de réalisation de l'étude</u>	De janvier 1996 à mai 1999
<u>Pays d'origine</u>	France
<u>Type d'article</u>	Article thérapeutique
<u>Effectif total</u>	29
<u>Effectif de patientes exposées au DES</u>	23
<u>Âge moyen - extrêmes</u>	31,4 – [27-38,5]
<u>Existence d'un groupe contrôle</u>	Série de cas rétrospective non contrôlée
<u>Présentation de l'objectif de l'étude</u>	Évaluer la capacité reproductive après HA dans le traitement des utérus hypoplasiques
<u>Type d'intervention</u>	HA
<u>Indication de l'intervention</u>	Hypoplasie utérine associée à une infertilité primaire, des FCS répétées et/ou un accouchement prématuré avant 30 SA avec ou sans la naissance d'un enfant
<u>Modalités de recrutement des patientes</u>	Recrutement hospitalier – recueil du consentement oral des patientes
<u>Bilan préopératoire</u>	
<u>Clinique :</u>	
• exposition <i>in utero</i> au DES :	Dans tous les cas
• antécédents gynéco-obstétricaux :	14/29 patientes : infertilité primaire dont 12 patientes DES 15/29 ont déjà eu une grossesse (totalisant 26 grossesses dont une seule a donné naissance à un enfant vivant né à 29 SA) 27,2 mois [12-48] pour les 29 patientes de l'étude dont infertilité primaire [14] : 33,3 mois [12-60]
• durée du désir de grossesse :	
• aide médicale à la procréation :	
<u>Paraclinique :</u>	
Hystérosalpingographie :	Oui
Échographie :	Oui, par voie vaginale
Hystérocopie :	Oui
<u>Bilan d'infertilité</u>	Infertilité tubaire [6], syndrome des ovaires polykystiques [2], infertilité masculine [1]
<u>Sévérité de la pathologie</u>	
<u>Critères d'inclusion</u>	ND
<u>Critères de non-inclusion</u>	ND
<u>Technique chirurgicale</u>	
Préparation cervicale	ND
Protocole opératoire :	Solution de glycoColle Utilisation d'une électrode monopolaire [27] Utilisation du système bipolaire Versapoint® [2]
<u>Description du suivi de l'étude (guidance)</u>	Hystérocopie 2 mois après l'intervention permettant de guider la décision de seconde procédure (si présence de synéchies)
<u>Durée de suivi</u>	40 mois [13-67]
<u>Moment de recueil des informations</u>	ND
<u>Nombre de perdues de vue</u>	0
<u>Type d'analyses statistiques utilisées</u>	Calcul du taux cumulatif de grossesses : analyse de données de survie (méthode de Kaplan-Meier) Analyses statistiques : test du chi-2. Seuil de significativité p < 0,05
<u>Calcul de puissance statistique a priori</u>	ND

Barranger *et al.*, France, 2002 (79) (suite)

Critère(s) de jugement

Efficacité

Anatomique

Résultats hystéroscopiques bons dans tous les cas. Dans 2 cas, synéchies utérines découvertes par hystéroscopie à 2 mois. Après traitement de ces synéchies, une patiente a eu 2 grossesses dont l'évolution fut 1 FCS et un accouchement prématuré

Fonctionnelle

Sur 23 patientes DES : 17 patientes ont été enceintes (26 grossesses) et ont donné naissance à 13 enfants vivants. Sur 29 patientes opérées : 21 [72,4 %] ont été enceintes (30 grossesses). 12 patientes avaient une infertilité secondaire. 12 patientes ont été enceintes sans AMP
9 patientes avec une infertilité primaire ont été enceintes (11 grossesses) et ont donné naissance à 4 enfants vivants : 3 grossesses spontanées – 6 AMP (4 FIV – 2 IUI)
Sur 26 patientes désirant une grossesse, 13 [50 %] ont été enceintes et ont donné naissance à 15 enfants vivants (9 grossesses spontanées – 3 grossesses gémellaires)

Sécurité :

Complications peropératoires

ND

Complications postopératoires

ND

Définition des critères de jugement

Délai d'obtention d'une grossesse après l'intervention

Résultats anatomiques – Taux de grossesses et de naissances
14,6 mois [2 – 41]

Déroulement de la grossesse

AMP ?

9/13 accouchements par voie basse de 12 enfants vivants nés à terme. 6 césariennes pour 5 patientes (50 % des cas). Ces césariennes n'étaient pas liées à la réalisation de l'HA ou à des indications obstétricales, mais ont été décidées pour des raisons psychologiques liées au contexte d'infertilité

FCS précoce

GEU

Prévention de la prématurité : AT - cerclage

MAP et traitement de la MAP

RPM

Autre pathologie gravidique

Modalités d'accouchement

Mode d'entrée en travail

Terme d'accouchement

Voie d'accouchement

Pathologie

Délivrance

ND

Mode

Pathologie

Morbi-mortalité néonatale

Aucune. Poids moyen de naissance : 3,196 [2,1 – 4,170]

Conclusions des auteurs

L'HA semble améliorer le taux de natalité chez des patientes avec un utérus hypoplasique et une histoire d'infertilité primaire et/ou de FCS répétées et/ou d'accouchements prématurés. Dans le but d'évaluer l'efficacité de cette nouvelle technique, une étude randomisée multicentrique devrait être réalisée qui inclurait un plus grand nombre de patientes

RÉFÉRENCES

1. Dodds EC, Golderg L, Lawson W, Robinson R. Oestrogenic activity of certain synthetic compounds. *Nature* 1938;141(3562):247-8.
2. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-7.
3. Smith OW. Diethylstilbestrol in the prevention and treatment of complications of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1948;56(5):821-34.
4. Smith OW, Smith GVS, Hurwitz D. Increased excretion of pregnanediol in pregnancy form diethylstilbestrol with special reference to the prevention of late pregnancy accidents. *Am J Obstet Gynecol* 1946;51:411-5.
5. Dieckmann WJ, Davis ME, Rynkiewicz LM, Pottinger RE. Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value? *Am J Obstet Gynecol* 1953;66(5):1062-81.
6. 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(4):745-57.
7. 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(16):878-81.
8. Brackbill Y, Berendes HW. Dangers of diethylstilboestrol: review of a 1953 paper. *Lancet* 1978;2(8088):520.
9. Epelboin S, Bulwa S. Pharmacovigilance et reproduction : le mauvais exemple du Distilbène. *Contracept Fertil Sex* 1993;21(9):658-72.
10. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Rumeau-Rouquette C. Malformations congénitales, risques périnataux : enquête prospective. Paris: INSERM; 1978.
11. Spira A, Goujard J, Henrion R, Lemerle J, Robel P, Tchobroutsky C. L'administration de diéthylstilboestrol (DES) pendant la grossesse, un problème de santé publique. *Rev Épidémiol Santé Publique* 1983;31:249-72.
12. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Mise au point sur le diéthylstilbestrol (D.E.S.) (Distilbène®, Stilboestrol-Borne®) et le risque de complications génitales et obstétricales 2003. <<http://agmed.sante.gouv.fr/html/10/des/des1.htm>> [consulté le 10-3-2003].
13. Marselos M, Tomatis L. Diethylstilboestrol: I, pharmacology, toxicology and carcinogenicity in humans. *Eur J Cancer* 1992;28A(6/7):1182-9.
14. Belaïsch J. L'exposition au diéthylstilboestrol pendant la vie intra-utérine. Signes qui doivent la faire évoquer. Implications thérapeutiques. *J Gynécol Obstét Biol Reprod* 1983;12(5):481-8.
15. Minh HN, Smadja A, Gasnault JP. De l'embryogenèse à la pathogénie des actions du diéthylstilbestrol sur le tractus génital féminin. *Presse Méd* 1993;22(22):1052-7.
16. Awada A. L'utérus des femmes exposées au diéthylstilbestrol (Distilbène®) *in utero* : étude par échographie-Doppler transvaginale [thèse]. Lyon: Université Claude-Bernard Faculté de Médecine; 1996.
17. Pons JC. Physiopathologie du DES-syndrome. In: Blanc B, ed. *Les enfants du distilbène : conséquences de l'exposition in utero au diéthylstilbestrol*. Paris: Arnette; 1991. p. 5-10.

18. Kaufman RH, Binder GL, Gray PM, Adam E. Upper genital tract changes associated with exposure *in utero* to diethylstilbestrol. *Obstet Gynecol Surv* 1977;32(7):611-3.
19. Lemaire B. L'adénose cervico-vaginale post-DES. In: Blanc B, éd. *Les enfants du distilbène : conséquences de l'exposition in utero au diéthylstilbestrol*. Paris: Arnette; 1991. p. 11-24.
20. Stillman RJ. In utero exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance and male and female offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142(7):905-21.
21. Herbst AL, Hubby MM, Azizi F, Makii MM. Reproductive and gynecologic surgical experience in diethylstilbestrol-exposed daughters. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141(8):1019-28.
22. Antonioli DA, Burke L, Friedman EA. Natural history of diethylstilbestrol-associated genital tract lesions: cervical ectopy and cervicovaginal hood. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137(7):847-53.
23. Delpero JR, Khouzami A, Boubli L, Bladou F, Houvenaeghel G. Tumeurs du vagin à cellules claires : adénocarcinomes à cellules claires, étude comparative avec les épithéliomas pavimenteux malpighiens. In: Blanc B, éd. *Les enfants du distilbène : conséquences de l'exposition in utero au diéthylstilbestrol*. Paris: Arnette; 1991. p. 41-9.
24. Herbst AL, Robboy SJ, Scully RE, Poskanzer DC. Clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix in girls: analysis of 170 registry cases. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119(5):713-24.
25. Hanselaar AGJM, Boss EA, Massuger LFAG, Bernheim JL. Cytologic examination to detect clear cell adenocarcinoma of the vagina or cervix. *Gynecol Oncol* 1999;75(3):338-44.
26. Hanselaar AGJM, van Leusen NDM, de Wilde PCM, Vooijs GP. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. A report of the Central Netherlands Registry with emphasis on early detection and prognosis. *Cancer* 1991;67(7):1971-8.
27. Hanselaar A, van Loosbroek M, Schuurbiens O, Helmerhorst T, Bulten J, Bernheim J. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. An update of the Central Netherlands Registry showing twin age incidence peaks. *Cancer* 1997;79(11):2229-36.
28. Labarthe D, Adam E, Noller KL, O'Brien PC, Robboy SJ, Tilley BC *et al.* Design and preliminary observations of national cooperative diethylstilbestrol adenositis (DESAD) project. *Obstet Gynecol* 1978;51(4):453-8.
29. Melnick S, Cole P, Anderson D, Herbst A. Rates and risks of diethylstilbestrol-related clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. An update. *N Engl J Med* 1987;316(9):514-6.
30. Herbst AL, Anderson S, Hubby MM, Haenszel WM, Kaufman RH, Noller KL. Risk factors for the development of diethylstilbestrol-associated clear cell adenocarcinoma: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154(4):814-22.
31. 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(3):299-308.
32. Palmer R, Proust J. Les hypoplasies utérines. *Rev Fr Gynécol Obstét* 1965;60(9-10):625-32.
33. Viscomi GN, Gonzalez R, Taylor KJW. Ultrasound detection of uterine abnormalities after diethylstilbestrol (DES) exposure. *Radiology* 1980;136(3):733-5.

34. Salle B, Awada A, Gaucherand P, Rudigoz RC. Etude échographique et Doppler couleur des utérus Distilbène. Rev Prat Gynécol Obstét 1997;(2):19-22.
35. Haney AF, Hammond CB, Soules MR, Creasman WT. Diethylstilbestrol-induced upper genital tract abnormalities. Fertil Steril 1979;31(2):142-6.
36. Cousins L, Karp W, Lacey C, Lucas WE. Reproductive outcome of women exposed to diethylstilbestrol *in utero*. Obstet Gynecol 1980;56(1):70-6.
37. Hornsby PP, Wilcox AJ, Weinberg CR, Herbst AL. Effects on the menstrual cycle of *in utero* exposure to diethylstilbestrol. Am J Obstet Gynecol 1994;170(3):709-15.
38. Kaufman RH, Adam E, Noller K, Irwin JF, Gray M. Upper genital tract changes and infertility in diethylstilbestrol-exposed women. Am J Obstet Gynecol 1986;154(6):1312-8.
39. DeCherney AH, Cholst I, Naftolin F. Structure and function of the fallopian tubes following exposure to diethylstilbestrol (DES) during gestation. Fertil Steril 1981;36(6):741-5.
40. Schmidt G, Fowler WC, Talbert LM, Edelman DA. Reproductive history of women exposed to diethylstilbestrol *in utero*. Fertil Steril 1980;33(1):21-4.
41. Sandberg EC, Riffle NL, Higdon JV, Getman CE. Pregnancy outcome in women exposed to diethylstilbestrol *in utero*. Am J Obstet Gynecol 1981;140(2):194-205.
42. Drapier E. Les troubles de la fertilité imputables à l'imprégnation par le diéthylstilbestrol pendant la vie intra-utérine. Rev Fr Gynécol Obstét 1984;79(4):297-305.
43. Menczer J, Dulitzky M, Ben Baruch G, Modan M. Primary infertility in women exposed to diethylstilboestrol *in utero*. Br J Obstet Gynaecol 1986;93(5):503-7.
44. Senekjian EK, Potkul RK, Frey K, Herbst AL. Infertility among daughters either exposed or not exposed to diethylstilbestrol. Am J Obstet Gynecol 1988;158(3 Pt 1):493-8.
45. Karande VC, Lester RG, Muasher SJ, Jones DL, Acosta AA, Jones HW. Are implantation and pregnancy outcome impaired in diethylstilbestrol-exposed women after *in vitro* fertilization and embryo transfer? Fertil Steril 1990;54(2):287-91.
46. 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.
47. Boubli L, d'Ercole C. Les conséquences sur la fonction de reproduction. In: Blanc B, éd. Les enfants du distilbène : conséquences de l'exposition *in utero* au diéthylstilbestrol. Paris: Arnette; 1991. p. 69-80.
48. Rosenfeld DL, Bronson RA. Reproductive problems in the DES-exposed female. Obstet Gynecol 1980;55(4):453-6.
49. Peress MR, Tsai CC, Mathur RS, Williamson HO. Hirsutism and menstrual patterns in women exposed to diethylstilbestrol *in utero*. Am J Obstet Gynecol 1982;144(2):135-40.
50. Barnes AB, Colton T, Gundersen J, Noller KL, Tilley BC, Strama T *et al.* Fertility and outcome of pregnancy in women exposed *in utero* to diethylstilbestrol. N Engl J Med 1980;302(11):609-13.
51. Kerjean A, Poirot C, Epelboin S, Jouannet P. Effect of *in-utero* diethylstilboestrol exposure on human oocyte quality and fertilization in a programme of *in-vitro* fertilization. Hum Reprod 1999;14(6):1578-81.

52. Berger MJ, Goldstein DP. Impaired reproductive performance in DES-exposed women. *Obstet Gynecol* 1980;55(1):25-7.
53. Stillman RJ, Miller LRC. Diethylstilbestrol exposure *in utero* and endometriosis in infertile females. *Fertil Steril* 1984;41(3):369-72.
54. Salle B, Awada A, Rudigoz RC. Modifications vasculaires des utérus distilbènes. *J Gynécol Obstét Biol Reprod* 1995;24(3):330-1.
55. Salle B, Sergeant P, Awada A, Bied-Damon V, Gaucherand P, Boisson C *et al.* Transvaginal ultrasound studies of vascular and morphological changes in uteri exposed to diethylstilbestrol *in utero*. *Hum Reprod* 1996;11(11):2531-6.
56. Noyes N, Liu HC, Sultan K, Rosenwaks Z. Endometrial pattern in diethylstilboestrol-exposed women undergoing *in-vitro* fertilization may be the most significant predictor of pregnancy outcome. *Hum Reprod* 1996;11(12):2719-23.
57. Kaufman RH, Noller K, Adam E, Irwin J, Gray M, Jefferies JA *et al.* Upper genital tract abnormalities and pregnancy outcome in diethylstilbestrol-exposed progeny. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148(7):973-84.
58. Barnes AB. Menstrual history and fecundity of women exposed and unexposed *in utero* to diethylstilbestrol. *J Reprod Med* 1984;29(9):651-5.
59. 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(1):3-7.
60. Pons JC, Goujard J, Derbanne C, Tournaire M. Devenir des grossesses des patientes exposées *in utero* au diéthylstilboestrol. Enquête du collège national des gynécologues et obstétriciens français. *J Gynécol Obstét Biol Reprod* 1988;17(3):307-16.
61. Thorp JM, Fowler WC, Donehoo R, Sawicki C, Bowes WA. Antepartum and intrapartum events in women exposed *in utero* to diethylstilbestrol. *Obstet Gynecol* 1990;76(5 Pt 1):828-32.
62. Cabau A, Lion O. Accidents de la reproduction et stérilité chez les femmes exposées au DES *in utero*. Étude rétrospective portant sur 258 femmes exposées et 50 sœurs non exposées. *Contracept Fertil Sex* 1996;24(4):253-8.
63. Kaufman RH, Adam E, Hatch EE, Noller K, Herbst AL, Palmer JR *et al.* Continued follow-up of pregnancy outcomes in diethylstilbestrol-exposed offspring. *Obstet Gynecol* 2000;96(4):483-9.
64. Mittendorf R, Williams MA. Stilboestrol exposure *in utero* and risk of pre-eclampsia. *Lancet* 1995;345(8944):265-6.
65. Goldstein DP. Incompetent cervix in offspring exposed to diethylstilboestrol *in utero*. *Obstet Gynecol* 1978;52(1 Suppl):73S-5S.
66. Singer MS, Hochman M. Incompetent cervix in a hormone-exposed offspring. *Obstet Gynecol* 1978;51(5):625-6.
67. Dargent D. Le DES syndrome : quoi de neuf ? *Encycl Méd Chir Gyn* 1991;I, 2 F.r. 85-A10.
68. 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(5):1125-9.
69. 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(3):665-9.

70. Aubriot FX, Hamou J, Dubuisson JB. Hystéroplastie d'agrandissement. *Encycl Méd Chir Tech Chir - Gyn* 2002;41-670:1-6.
71. Rudigoz RC, Gaucherand P, Dargent D. Le pronostic obstétrical des malformations utérines. *J Gynécol Obstét Biol Reprod* 1989;18(2):185-91.
72. Garbin O, Dellenbach P, Nisand I. L'hypoplasie utérine existe-elle ? *Réf Gynécol Obstét* 2001;8(6):440-7.
73. 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.
74. Garbin O, Dellenbach P. Métroplastie hystéroscopique d'agrandissement : un traitement des utérus DES et des hypoplasies utérines ? *J Gynécol Obstét Biol Reprod* 1996;25(1):41-6.
75. Aubriot FX, Hamou J, Dubuisson JB, Frydman R, Fernandez H. L'hystéroplastie d'agrandissement : à propos des résultats. *Gynécol Obstét Fertil* 2001;29(12):888-93.
76. Katz Z, Ben-Arie A, Lurie S, Manor M, Insler V. Beneficial effect of hysteroscopic metroplasty on the reproductive outcome in a 'T-shaped' uterus. *Gynecol Obstet Invest* 1996;41(1):41-3.
77. Garbin O, Ohl J, Bettahar-Lebugle K, Dellenbach P. Hysteroscopic metroplasty in diethylstilboestrol-exposed and hypoplastic uterus: a report on 24 cases. *Hum Reprod* 1998;13(10):2751-5.
78. Garbin O, Ohl J, Bettahar-Lebugle K, Dominé S, Dellenbach P. Hystéroplasties transcervicales : indications, techniques et résultats. À propos de 125 cas. *Contracept Fertil Sex* 1997;25(11):843-51.
79. Barranger E, Gervaise A, Doumerc S, Fernandez H. Reproductive performance after hysteroscopic metroplasty in the hypoplastic uterus: a study of 29 cases. *BJOG* 2002;109(12):1331-4.
80. Tannous W, Hamou J, Henry-Suchet J, Achard B, Lelaidier C, Belaisch-Allart J. Ruptures utérines lors d'accouchements après hystérocopie opératoire. *Presse Méd* 1996;25(4):159-61.