

**Le DISTILBENE® et les femmes.  
Liste exhaustive des indications, posologies et contre-indications  
au fil des années.**

Source : Editions du Dictionnaire *Vidal*

**Mise en garde :**

Les témoignages de nos adhérentes nous ont appris que les médecins ne suivaient pas strictement les posologies préconisées dans le *Vidal*. Les modalités concrètes des traitements ont été très diverses. Si l'on ne dispose pas du dossier médical complet de la mère, il faut donc se garder de supputer que le traitement prescrit a bien été celui préconisé par le laboratoire.

**Historique :**

Distilbène apparaît dans l'édition de 1940. Il a été commercialisé successivement par plusieurs laboratoires : Borne (de 1940 à 1950), Ucepha - qui devient UCB Fraysse puis UCB - (de 1951 à 1983), puis Gerbiol (à partir de 1984). Les indications chez la femme ont disparu dans les éditions 1981 et 82, sont ré-apparues dans l'édition 1983, pour disparaître définitivement dans l'édition 1984.

**N.B. :** ont été consultées les éditions 1938, 39, 1940, 43, 46, 48, 1950, 52, 53, 55, 56, 57, 58, 1960, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 1970, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 1980, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 88.

TYPE D'INDICATIONS CHEZ LA FEMME	INDICATIONS LUES DANS LE VIDAL	ANNEE CONSULTEE	POSOLOGIE
<b>TROUBLES DE LA FERTILITE ET DE LA GROSSESSE</b> Stérilité	<i>Stérilité</i>	1940	1 à 2 dragées de 1mg durant 3 semaines par mois et avant les règles
	<i>Frigidité, stérilité</i>	1953, 55, 56, 57, 58, 1960	1 mg par jour ou 1 application vulvaire par jour pendant les 20 premiers jours du cycle
	Menace de fausse-couche	<i>Menace d'avortement</i>	1953, 55, 56, 57, 58, 1960
1964,65			La dose moyenne est de 1 à 2 dragées par jour. Cette dose est très variable et le médecin est seul qualifié pour la déterminer d'une façon précise, selon les résultats à obtenir.

TYPE D'INDICATIONS CHEZ LA FEMME	INDICATIONS LUES DANS LE VIDAL	ANNEE CONSULTEE	POSOLOGIE
----------------------------------	--------------------------------	-----------------	-----------

#### TROUBLES DE LA FERTILITE ET DE LA GROSSESSE (suite)

<i>Avortement habituel</i>	1953, 55, 56, 57, 58, 1960	25 mg en moyenne par jour, pendant toute la grossesse, jusqu'à 15 jours avant terme.
<i>Avortements spontanés habituels</i>	1962,63	Posologie des Smith ou 5 mg par jour à la 4ème semaine (à partir des règles dernières) en augmentant la dose quotidienne de 5 mg tous les 15 jours.
<i>Avortements spontanés à répétition</i>	1966, 67, 68, 69, 1970, 71, 72, 73, 74, 75	En moyenne, 5 mg par jour à partir de la 6ème semaine. Augmenter de 5 mg toutes les 2 semaines.

En 1976, on ne retrouve plus d'indication concernant la grossesse.

#### CONTRE-INDICATIONS « grossesse » (1)

L'usage qui apparaît sous forme de contre-indication en 1984 n'a jamais figuré dans les indications des éditions précédentes consultées.

1977	Grossesse
1978, 79, 1980, 81, 82	Distilbène est contre-indiqué chez la femme enceinte ou susceptible de l'être : des adénoses vaginales et même des cancers du vagin ont été signalés chez des filles pubères et des jeunes femmes dont la mère avait absorbé du diéthylstilboestrol ou des substances oestrogéniques voisines durant la grossesse.
1983	Contre-indication absolue : grossesse. Un pourcentage important d'avortements précoces est dû à des accidents génétiques : un traitement estrogénique à visée substitutive ne se justifie pas. En outre, il peut être responsable d'adénomatose vaginale chez les filles de mères traitées au cours de la grossesse.
1984	Ce médicament n'a pas d'indication chez la femme. Il est formellement contre-indiqué chez la femme enceinte car des adénoses vaginales et des adénocarcinomes du vagin ont été signalés chez les filles de mères traitées au cours de la grossesse, ainsi que des anomalies de l'appareil génital chez le garçon. Pour les mêmes raisons, Distilbène 25 ne doit en façon être utilisé utilisé <b>dans un but de contraception.</b>

(1) d'autres contre-indications sont notées en pages 10, 11 et 12.

TYPE D'INDICATIONS CHEZ LA FEMME	INDICATIONS LUES DANS LE VIDAL	ANNEE CONSULTEE	POSOLOGIE
<b>TROUBLES DES REGLES</b> Absence de règles après l'âge de 16 ans	<i>Aménorrhée primitive – castration</i>	1940	3 dragées de 1 mg <i>pro die</i> , 10 jours chaque mois, avant l'époque présumée des règles.
		1952	Posologies moyennes en gynécologie : en général, 1mg tous les 2 jours pendant 14 à 21 jours dans l'intervalle réel ou présumé des règles. Réduire les doses ou même supprimer le traitement dans la période de préménopause. NB : En toute circonstance, la posologie est individuelle et doit être adaptée à l'évolution du cas.
	<i>Aménorrhée primaire</i>	1953, 55, 56	5 mg tous les 2 jours, 15 à 20 jours par mois.
Absence de règles depuis au moins 3 mois chez une femme antérieurement réglée	<i>Aménorrhée secondaire</i>	1957,58, 1960	1 mg tous les 2 jours, 15 à 20 jours par mois.
		1940	1 à 2 dragées de 5 mg tous les 2 jours pendant les 10 jours qui précèdent les règles.
		1943	Les aménorrhées secondaires répondent le mieux au traitement à la condition de retrouver la cyclicité normale et de prescrire le Distilbène du 10ème au 20ème jour du cycle présumé. Habituellement, 2 mg par jour pendant 10 jours dans l'intervalle des règles. Parfois l'on est obligé de réduire ou d'augmenter les doses. Cependant, avant de prescrire le Distilbène, le diagnostic d'hyperfolliculinie doit être bien précisé, afin d'éviter échecs ou intolérance.
		1952	Posologies moyennes en gynécologie : en général, 1mg tous les 2 jours pendant 14 à 21 jours dans l'intervalle réel ou présumé des règles. Réduire les doses ou même supprimer le traitement dans la période de préménopause. NB : En toute circonstance, la posologie est individuelle et doit être adaptée à l'évolution du cas.
		1953,55	5 mg par jour per os, toutes les 24 ou 48 heures, ou 1 injection de 2,5 mg tous les 2 jours, pendant les 15 à 20 premiers jours du cycle.
Absence de règles	<i>Certaines aménorrhées</i>	56,57,58, 60	1 mg par jour per os, toutes les 24 ou 48 heures, ou 1 injection de 2,5 mg tous les 2 jours, pendant les 15 à 20 premiers jours du cycle.
		1943	Habituellement, 2 mg par jour pendant 10 jours dans l'intervalle des règles. Parfois l'on est obligé de réduire ou d'augmenter les doses. Cependant, avant de prescrire le Distilbène, le diagnostic d'hyperfolliculinie doit être bien précisé, afin d'éviter échecs ou intolérance.
	<i>Aménorrhées</i>	1946, 48, 50	1 à 3 mg par jour per os pendant 10 à 15 jours par mois amènent rapidement une amélioration sensible.

TYPE D'INDICATIONS CHEZ LA FEMME	INDICATIONS LUES DANS LE VIDAL	ANNEE CONSULTEE	POSOLOGIE
<b>TROUBLES DES REGLES (suite)</b>			
	<i>Aménorrhées (suite)</i>	1962,63	1 à 2 mg par jour per os pendant 20 jours
		66, 67, 68, 69	4 injections à 5mg ou 1 à 2 mg/jour pendant 20 jours
		1970, 71, 72	4 injections à 5mg ou per os : 1 à 2 mg/jour pendant 15 à 20 jours
		73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80	1 à 2 mg/jour pendant 15 à 20 jours
	<i>Aménorrhées (dans le cadre d'une carence estrogénique)</i>	1983	1 à 2 mg/jour pendant 15 à 20 jours
Diminution du volume et de la durée des règles	<i>Oligoméorrhée</i>	1940	1 à 2 dragées de 5 mg tous les 2 jours pendant les 10 jours qui précèdent les règles.
		1946, 48, 50	3 mg par semaine pendant 15 jours par mois du 5ème au 20ème jour du cycle.
		1952	Posologies moyennes en gynécologie : en général, 1mg tous les 2 jours pendant 14 à 21 jours dans l'intervalle réel ou présumé des règles. Réduire les doses ou même supprimer le traitement dans la période de préménopause. NB : En toute circonstance, la posologie est individuelle et doit être adaptée à l'évolution du cas.
	<i>Oligoméorrhée et dysménorrhée par infantilisme génital</i>	1943	Habituellement, 2 mg par jour pendant 10 jours dans l'intervalle des règles. Parfois l'on est obligé de réduire ou d'augmenter les doses. Dans certaines oligoménorrhées et dysménorrhées, on prescrit 5 mg par jour pendant les 3 jours qui précèdent les règles. Cependant, avant de prescrire le Distilbène, le diagnostic d'hyperfolliculinie doit être bien précisé, afin d'éviter échecs ou intolérance.
	<i>Hypoménorrhée</i>	1953, 55, 56, 57, 58, 1960	1 mg par jour pendant les 20 premiers jours du cycle, ou 1 injection de 2,5 mg tous les 3 à 4 jours, les 20 premiers jours du cycle.
Règles douloureuses	<i>Dysménorrhée</i>	1940	1 à 3 dragées de 1mg tous les 2 jours pendant les 15 jours qui suivent les règles.
		1946, 48, 50	3 mg par semaine pendant 15 jours par mois du 5ème au 20ème jour du cycle.
		1953, 55, 56, 57, 58, 1960	1 mg par jour ou 1 injection de 2 mg 5 tous les 3 ou 4 jours pendant les 20 premiers jours du cycle.
		1962,63	1 à 2 mg tous les 3 jours à partir du 5ème jour du cycle

TYPE D'INDICATIONS CHEZ LA FEMME	INDICATIONS LUES DANS LE VIDAL	ANNEE CONSULTEE	POSOLOGIE
<b>TROUBLES DES REGLES (suite)</b>			
	<i>Dysménorrhée (suite)</i>	66, 67, 68, 69 1970, 71, 72 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80	4 injections à 5mg ou 1 à 2 mg/jour pendant 20 jours 4 injections à 5mg ou per os : 1 à 2 mg/jour pendant 15 à 20 jours 1 à 2 mg/jour pendant 15 à 20 jours
	<i>Règles insuffisantes, irrégulières et douloureuses.</i>	1964,65	La dose moyenne est de 1 à 2 dragées par jour. Cette dose est très variable et le médecin est seul qualifié pour la déterminer d'une façon précise, selon les résultats à obtenir.
Augmentation de l'abondance et de la durée des règles	<i>Ménorragies</i>	1962,63	2 à 5 mg pendant 4 à 5 jours à partir du 3ème jour du cycle
	<i>Hémorragies</i>	1966, 67, 68, 69, 1970, 71, 72, 73, 74	Pas de posologie précisée
	<i>Hémorragies utérines fonctionnelles</i>	1966, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74 75, 76, 77, 78, 79, 80, 83	1 à 2 mg par jour ; 20 jours par mois. 1 à 2 mg par jour jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie.
<b>DU COTE DES SEINS...</b>			
Arrêt de l'allaitement	<i>Arrêt de la lactation</i>	1952	Posologies moyennes en gynécologie : en général, 1mg tous les 2 jours pendant 14 à 21 jours dans l'intervalle réel ou présumé des règles. Réduire les doses ou même supprimer le traitement dans la période de préménopause. NB : En toute circonstance, la posologie est individuelle et doit être adaptée à l'évolution du cas.
		1953, 55, 56	25 mg par jour pendant 3 jours, puis 5mg par jour pendant 5 jours.
	1966, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80	Commencer à 20 mg par jour. Diminuer de 5 mg tous les 2 jours.	
	<i>Inhibition de la montée laiteuse immédiatement après l'accouchement</i>	1957,58, 60	Distilbène 5 mg pendant 8 jours (4, 4, 3, 3, 2, 2, 1, 1 dragées par jour).
	<i>Blocage de la montée laiteuse</i>	1962,63	Distilbène 5 mg pendant 8 jours (4, 4, 3, 3, 2, 2, 1, 1 dragées par jour).

TYPE D'INDICATIONS CHEZ LA FEMME	INDICATIONS LUES DANS LE VIDAL	ANNEE CONSULTEE	POSOLOGIE
<b>DU COTE DES SEINS... (suite)</b>			
	<i>Inhibition de la montée laiteuse</i>	1964,65	La dose moyenne est de 1 à 2 dragées par jour. Cette dose est très variable et le médecin est seul qualifié pour la déterminer d'une façon précise, selon les résultats à obtenir.
	<i>Blocage de la lactation après élimination des contre-indications métaboliques</i>	1983	Commencer à 20 mg par jour. Diminuer de 5 mg tous les 2 jours.
Sécrétion insuffisante de lait	<i>Hypogalactie</i>	1957,58, 60 1966, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75	0,1 à 0,2 mg par jour Pas de posologie précisée
Seins très tombants	<i>Ptose mammaire</i>	1953, 55, 56	1 g de pommade par jour en application pendant les 20 premiers jours du cycle.
Petits seins et seins très tombants	<i>Hypoplasie et ptose mammaire</i>	1957,58, 60	idem
Petits seins	<i>Hypoplasie mammaire</i>	1953, 55, 56	0,5 g de pommade par jour en application sur chaque sein pendant les 20 premiers jours du cycle.
Cancer	<i>Cancer du sein avec métastases</i>	1953, 55, 56, 57, 58, 60	5 mg trois fois par jour sans interruption ou 2 pellets à 100 mg en implantation par mois.
	<i>Cancer du sein chez la femme ménopausée depuis plus de 5 ans avec un frottis atrophique</i>	1962	De 100 mg par jour à 15 mg par jour.
	<i>Cancer du sein de la femme ménopausée</i>	1963	De 100 mg par jour à 15 mg par jour.
	<i>Cancer du sein : 5 ans au moins après la ménopause</i>	1966, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74	100 mg par jour. Diminuer progressivement jusqu'à 15 mg.
		1975,76 77, 78, 79, 80	100 mg par jour pendant 15 à 30 jours. Diminuer progressivement jusqu'à 15 mg. Traitement d'attaque à 100 mg par jour pendant 15 à 30 jours. Diminuer progressivement jusqu'au traitement d'entretien de 15 mg par jour.

## CONTRE-INDICATIONS « cancer du sein » (1)

1975	Cancer gynécologique et mammaire chez la femme jeune.
1977, 78, 79, 80, 81, 82	Cancer gynécologique et mammaire chez la femme en période d'activité génitale
1983	Contre-indication absolue : tumeurs malignes du sein ou de l'utérus. Dans la même édition, on peut lire, à la fin des indications : <b>N.B.</b> : A pu être proposé comme traitement palliatif de certains cancers du sein ; il ne repose actuellement sur aucune base physio-pathologique acceptable. Le traitement du cancer du sein hormonodépendant (récepteurs présents) est de type hormono-suppressif. Dans la même édition, on peut lire, dans un paragraphe "Mise en garde" : les risques de cancer de l'endomètre et de pathologie mammaire augmentent lors d'administrations isolées et prolongées d'estrogènes : il est donc généralement recommandé d'y associer un progestatif.
1984	Ce médicament n'a pas d'indication chez la femme. Dans la même édition, on peut lire : <b>Indication</b> : Hormonothérapie du cancer de la prostate. <b>N.B.</b> : A pu être proposé comme traitement palliatif de certains cancers du sein ; il ne repose actuellement sur aucune base physio-pathologique acceptable. Le traitement du cancer du sein hormonodépendant (récepteurs présents) est de type hormono-suppressif.

En 1979, dans la notice de la Percutacrine Oestrogénique (ampoules de DES pour application cutanée, destinées à bloquer la montée laiteuse après l'accouchement), figure la contre-indication « cancer hormono-dépendant ».

(1) d'autres contre-indications sont notées en pages 10, 11 et 12.

TYPE D'INDICATIONS CHEZ LA FEMME	INDICATIONS LUES DANS LE VIDAL	ANNEE CONSULTÉE	POSOLOGIE
----------------------------------	--------------------------------	-----------------	-----------

### MENOPAUSE...

<i>Troubles de la ménopause et de la castration</i>	1940	1 mg par jour, 16 jours par mois, au besoin 5 mg pro die
	1946, 48, 50	1 à 3 mg par jour per os pendant 10 à 15 jours par mois amènent rapidement une amélioration sensible.
<i>Période préménopausique</i>	1946, 48, 50	3 mg par semaine pendant 15 jours par mois du 5ème au 20ème jour du cycle.
<i>Troubles de la phase hypofolliculinique de la ménopause (troubles fonctionnels ou trophiques)</i>	1943	Habituellement, 2 mg par jour pendant 10 jours dans l'intervalle des règles. Parfois l'on est obligé de réduire ou d'augmenter les doses. Dans certaines oligoménorrhées et dysménorrhées, on prescrit 5 mg par jour pendant les 3 jours qui précèdent les règles.

TYPE D'INDICATIONS CHEZ LA FEMME	INDICATIONS LUES DANS LE VIDAL	ANNEE CONSULTEE	POSOLOGIE
----------------------------------	--------------------------------	-----------------	-----------

**MENOPAUSE... (suite)**

	<i>Krausosis (affection dermatologique) et prurit valvaires</i>	1952	Posologies moyennes en gynécologie : en général, 1mg tous les 2 jours pendant 14 à 21 jours dans l'intervalle réel ou présumé des règles. Réduire les doses ou même supprimer le traitement dans la période de préménopause. NB : En toute circonstance, la posologie est individuelle et doit être adaptée à l'évolution du cas.
	<i>Mérite sénile (=Inflammation des cellules recouvrant l'intérieur d'un utérus vieillissant)</i>	1952	Posologie : idem Krausosis 1952
	<i>Castration</i>	1952	Posologie : idem Krausosis 1952
		1956	1 mg par jour ou 5mg tous les deux jours, 20 jours par mois, ou 1 pellet à 25 mg en implantation.
	<i>Ménopause stabilisée</i>	1952	Posologie : idem Krausosis 1952
	<i>Bouffées congestives et autres troubles de la ménopause ou de la castration</i>	1953,55	1 mg par jour, 20 jours par mois, ou 1 pellet à 25 mg en implantation.
		1956	idem (autre posologie pour les troubles liés à la castration, voir 3 lignes plus haut)
		1957,58, 60	Idem 1953
	<i>Ménopause : Métrorragie</i>	1962	1 mg toutes les 12 heures (3 fois)
		1963	1 mg toutes les 12 heures
	<i>Ménopause : Troubles trophiques, nerveux et vasomoteurs</i>	1962,63	Ménopause chirurgicale : 1 mg tous les 2 jours - Ménopause naturelle : 2 mg pendant 20 jours
	<i>Troubles de la ménopause, naturelle, ou par suite d'opérations chirurgicales ; bouffées de chaleur, migraines, adiposité, eczéma.</i>	1964,65	La dose moyenne est de 1 à 2 dragées par jour. Cette dose est très variable et le médecin est seul qualifié pour la déterminer d'une façon précise, selon les résultats à obtenir.
	<i>Troubles de la ménopause naturelle ou chirurgicale.</i>	1966, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75	Pas de posologie précisée
	<i>Troubles de la ménopause</i>	1976, 77, 78, 79, 80	1 à 2 mg par jour ou tous les deux jours.



TYPE D'INDICATIONS CHEZ LA FEMME	INDICATIONS LUES DANS LE VIDAL	ANNEE CONSULTEE	POSOLOGIE
<b>MENOPAUSE... (suite)</b>	<i>Correction des carences estrogéniques survenant lors de la ménopause naturelle ou artificielle : troubles vasomoteurs et trophiques, prévention de l'ostéoporose, vaginite atrophique et dystrophie vulvaire.</i>	1983	1 à 2 mg par jour ou tous les deux jours.
<b>INDICATIONS DIVERSES</b>	<i>Infantilisme génital (à la puberté)</i>	1953, 55, 56, 57, 58, 60	1 mg par jour pendant 15 à 20 jours par mois.
	<i>Troubles de la puberté</i>	1964,65	La dose moyenne est de 1 à 2 dragées par jour. Cette dose est très variable et le médecin est seul qualifié pour la déterminer d'une façon précise, selon les résultats à obtenir.
	<i>Vulvo-vaginite</i>	1952	Posologies moyennes en gynécologie : en général, 1mg tous les 2 jours pendant 14 à 21 jours dans l'intervalle réel ou présumé des règles. Réduire les doses ou même supprimer le traitement dans la période de préménopause. NB : En toute circonstance, la posologie est individuelle et doit être adaptée à l'évolution du cas.
	<i>Affections non génitales d'origine ovarienne</i>	1953, 55, 56, 57, 60 1940	1 mg par jour per os ou en ovules ou 1 g de pommade par jour en application locale, pendant 15 à 20 jours par mois. 1 à 3 mg par jour jusqu'à l'obtention d'un résultat. La cure doit être interrompue pendant la période existante ou présumée des règles.
	<i>Dermatoses, psychoses, névralgies, douleurs d'origine endocrinienne par hypofolliculinie</i>	1946, 48, 50	Pas de posologie précisée
	<i>Acné</i>	66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 75	Pas de posologie précisée
	<i>Rhumatismes chroniques post ménopausiques</i>	1952	Posologies moyennes en gynécologie : en général, 1mg tous les 2 jours pendant 14 à 21 jours dans l'intervalle réel ou présumé des règles. Réduire les doses ou même supprimer le traitement dans la période de préménopause. NB : En toute circonstance, la posologie est individuelle et doit être adaptée à l'évolution du cas.
	<i>Rhumatismes séniles</i>	1953, 55, 56, 57, 58, 60 1962	5 mg par jour au moins ou 2 pellets à 100 mg en implantation par mois. 2 à 3 mg par jour

TYPE D'INDICATIONS CHEZ LA FEMME	INDICATIONS LUES DANS LE VIDAL	ANNEE CONSULTÉE	POSOLOGIE
----------------------------------	--------------------------------	-----------------	-----------

#### INDICATIONS DIVERSES (suite)

<i>Ostéoporose, Ostéomalacie</i>	1962	2 à 3 mg par jour ; dans les ostéoporoses rebelles jusqu'à 75 mg par jour.
	1967,68	Pas de posologie précisée
	69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80	1 à 3 mg par jour.
	1983	1 à 3 mg par jour (ne pas dépasser 3 mois)
<i>Prévention de l'ostéoporose</i>	1983	1 à 3 mg par jour (ne pas dépasser 3 mois)

#### CONTRE-INDICATIONS

1943	D'abord, ce sont les hyper-folliculiniques : il est évident que ces malades, déjà en surcharge de folliculine, supporteront très mal un nouvel apport en oestrogènes. Puis, les hépatiques et les gastro-intestinaux. Enfin, le vagotonisme constitutionnel favorisera les troubles, car le Distilbène est inhibiteur du sympathique. Hors ces contre-indications, d'ailleurs parfaitement logiques, le Distilbène est très bien supporté par les malades.
1975	Syndrome d'hyperoestrogénie. Cancer gynécologique et mammaire chez la femme jeune.
1976	Syndromes d'hyperoestrogénie ; cancer gynécologique et mammaire chez la femme en période d'activité génitale, fibromes et polypes utérins ; maladies thrombosantes.
1977	Grossesse ; syndromes d'hyperoestrogénie ; cancer gynécologique et mammaire chez la femme en période d'activité génitale, fibromes et polypes utérins ; maladies thrombosantes.
1978	Syndromes d'hyperoestrogénie ; cancer gynécologique et mammaire chez la femme en période d'activité génitale, fibromes et polypes utérins ; maladies thrombosantes. Distilbène est contre-indiqué chez la femme enceinte ou susceptible de l'être : des adénoses vaginales et même des cancers du vagin ont été signalés chez des filles pubères et des jeunes femmes dont la mère avait absorbé du diéthylstilboestrol ou des substances oestrogéniques voisines durant la grossesse.
1979, 80, 81, 82	Syndromes d'hyperoestrogénie ; cancer gynécologique et mammaire chez la femme en période d'activité génitale, fibromes et polypes utérins ; maladies thrombosantes. Distilbène est contre-indiqué chez la femme enceinte ou susceptible de l'être : des adénoses vaginales et même des cancers du vagin ont été signalés chez des filles pubères et des jeunes femmes dont la mère avait absorbé du diéthylstilboestrol ou des substances oestrogéniques voisines durant la grossesse. Distilbène 25 mg : cette spécialité contenant de la tartrazine est susceptible d'entraîner des réactions d'intolérance : à éviter chez les sujets sensibles à la tartrazine et/ou à l'acide acétylsalicylique.

## CONTRE-INDICATIONS (suite)

- 1983 Cas des indications thérapeutiques autres que le cancer de la prostate :
- a) contre-indications absolues :  
Grossesse. Un pourcentage important d'avortements précoces est dû à des accidents génétiques : un traitement estrogénique à visée substitutive ne se justifie pas. En outre, il peut être responsable d'adénomatose vaginale chez les filles de mères traitées au cours de la grossesse.  
Maladies thrombo-emboliques (artérielles ou veineuses) ou antécédents thrombo-emboliques. Atteintes cérébro-vasculaires. Pathologie oculaire d'origine vasculaire. Tumeurs malignes du sein et de l'utérus. Affections hépatiques sévères ou récentes. Hémorragies génitales non diagnostiquées. Syndrome d'hyperestrogénie. Tumeurs hypophysaires. Connectivités. Porphyrines. Otosclérose.
- b) contre-indications relatives :  
Affections métaboliques : diabète, hyperlipidémies (hypertriglycémie, hypercholestérolémie), obésité.  
Tumeurs bénignes du sein des dystrophies utérines (hyperplasie, fibrome). Galactorrhée, augmentation de prolactine. Insuffisance rénale. Allaitement. Cholestase récurrente ou prurit récidivant lors d'une grossesse.
- Cas particulier du cancer de la prostate : le prescripteur doit mettre en balance le bénéfice attendu du traitement et les contre-indications classiques des estrogènes.
- 1984 a) Ce médicament n'a pas d'indication chez la femme. Il est formellement contre-indiqué chez la femme enceinte car des adénoses vaginales et des adénocarcinomes du vagin ont été signalés chez les filles de mères traitées au cours de la grossesse, ainsi que des anomalies de l'appareil génital chez le garçon. Pour la même raison, Distilbène 25 ne doit pas être utilisé dans un but de contraception.  
b) Dans le cadre de l'indication thérapeutique (strictement réservé au cancer de la prostate hormono-dépendant), le prescripteur doit mettre en balance le bénéfice attendu du traitement et des contre-indications classiques des oestrogènes : maladies thrombo-emboliques, affections cardio-vasculaires, affections hépatiques sévères ou récentes.

## SURVEILLANCE

- 1976 Les patients soumis au traitement du Distilbène devront bénéficier d'une surveillance médicale périodique.

## PRECAUTIONS

- 1977, 78, 79, 80, 81, 82 Ne pas employer de fortes doses au cours de l'insuffisance cardiaque ou d'HTA.
- 1983 Un examen médical est nécessaire avant et périodiquement en cours de traitement estrogénique ; les contrôles porteront essentiellement sur : poids, tension artérielle, seins, utérus, frottis vaginaux ; triglycémie et cholestérolémie, glycémie.  
Une surveillance attentive doit être exercée chez les patientes présentant : épilepsie, migraines, asthme, dépression, antécédents vasculaires familiaux.  
Les comprimés à 25 mg contenant de la tartrazine peuvent d'entraîner des réactions d'intolérance. A éviter chez les sujets sensibles à la tartrazine et/ou à l'acide acétylsalicylique.

## EFFETS SECONDAIRES

1976

Celles de l'oestrogénothérapie. Chez l'homme : baisse de la libido, gynécomastie.  
Chez la femme : tension mammaire.

## ACTIONS INDESIRABLES

1977, 78, 79, 80

Celles de l'oestrogénothérapie. Chez l'homme : gynécomastie, involution testiculaire, baisse de la libido.  
Chez la femme : tension mammaire. Dans les deux sexes : il peut être noté des phénomènes de rétention hydrosaline et quelques incidents digestifs passagers (nausées).

1981,82

idem, mais sans distinguo homme/femme

1983

- a) Incidents relativement rares mais sévères, devant faire interrompre le traitement : hypertension artérielle ; accidents cardio-vasculaires et thrombo-emboliques ; icères cholestatiques ; hyperlipidémies (hypertriglycéridémie et/ou hypercholestérolémie) ; diabète ; mastodynies sévères, mastopathie bénigne ou maligne ; tumeurs utérines ; céphalées importantes et inhabituelles, migraines, vertiges, modification de la vision ; exarcebération d'une comitialité ; adénome hépatique : il donne lieu à des accidents hémorragiques intra-abdominaux ; galactorrhée : son apparition doit faire rechercher l'existence d'un adénome hypophysaire.
- b) Incidents plus fréquents mais mineurs, n'empêchant habituellement pas la poursuite du traitement : nausées, céphalées banales, augmentation de poids, tension mammaire : doit faire rechercher une pathologie sous-jacente ; irritabilité, dépression ; chloasma ; jambes lourdes ; saignements intermenstruels, modifications de la libido ; candidoses vaginales ; irritation oculaire par les lentilles de contact.
- c) Lithiase biliaire : augmentation du risque.
- d) Aménorrhées post-thérapeutiques en cas de cycles artificiels.
- e) Effets indésirables chez l'homme : gynécomastie, atrophie testiculaire, baisse de la libido.

## MISE EN GARDE

1983

- Le risque de maladies thrombo-emboliques artérielles, lié à la prise d'estrogènes, s'accroît avec l'âge et l'usage du tabac.
- La survenue de symptômes pouvant faire craindre l'imminence d'une complication impose l'arrêt du traitement : céphalées importantes et inhabituelles, troubles oculaires, élévation de la tension artérielle.
- Les risques de cancer de l'endomètre et de pathologie mammaire augmentent lors d'administrations isolées et prolongées d'estrogènes : il est donc généralement recommandé d'y associer un progestatif.

**Edition de 1984** : les indications chez la femme ayant disparu, les paragraphes *mise en garde*, *précautions*, *effets indésirables*, *mode d'emploi* et *posologie* ne sont pas reproduits ici.

Apparition d'un paragraphe *Surdosage* : « L'ingestion accidentelle d'oestrogènes à dose massive chez le jeune enfant n'entraîne pas d'effets indésirables inquiétants : nausées, et chez la fillette, une hémorragie de privation. »