

L'exposition au Diéthylstilbestrol (DES) : Un accident médicamenteux en héritage

L'HISTOIRE

Le DES est un œstrogène non stéroïdien, trois fois plus puissant par voie orale que l'oestradiol naturel. Commercialisé en France à partir de 1948, sous les noms de Distilbène® et Stilboestrol-Borne®, il a eu pour indications le traitement du cancer de la prostate au stade métastatique (indication qu'il possède encore aujourd'hui), la prévention des avortements spontanés et des menaces d'accouchements prématurés, la prise en charge des hémorragies gravidiques, ou encore l'inhibition de la lactation ^{1,2,3}.

L'exposition in utero au DES induit des malformations du tractus génital à la deuxième génération, chez les enfants des deux sexes, avec des conséquences plus fâcheuses pour les filles. En France, on estime qu'environ 200 000 femmes enceintes ont été traitées par le DES, avec un pic d'utilisation situé entre 1964 et 1974. De l'ordre de 80 000 filles de 2^{ème} génération, dites filles-DES, seraient nées de ces femmes entre 1948 et 1978, et donc en âge de procréer entre les années 1965 à 2015 environ ^{4,5,6}.

De plus, on s'interroge maintenant sur un éventuel effet transgénérationnel, sur la base d'observations chez la souris à la 3^{ème} génération, et plus récemment chez de jeunes garçons ⁷.

L'histoire du DES a conduit à des procès encore à la une aujourd'hui, qui opposent des jeunes femmes exposées au DES in utero aux laboratoires fabricants. Le 24 mai 2002, le Tribunal de Grande Instance de Nanterre a établi, pour la première fois en France, la responsabilité du laboratoire UCB Pharma dans le dossier DES et l'a condamné à verser une provision de 15 244 Euros à deux jeunes femmes atteintes de cancer. Suite à l'appel interjeté par la firme, le Tribunal de Versailles a confirmé le premier jugement en mai 2004, en estimant que le laboratoire avait manqué à son obligation de vigilance. Les tribunaux ont été saisis de plusieurs dizaines d'autres plaintes ⁸.

Les étapes clés de cette histoire figurent dans le Tableau 1 ⁹.

Dates clés de l'histoire du DES

Dates	Auteurs et faits publiés	Conséquences
1948	Effets thérapeutiques positifs pour prévenir les naissances prématurées, les morts in utero... (Smith)	Début de l'exposition des femmes aux Etats-Unis et en France.
1953	Inefficacité du DES (Dieckmann)	La publication ne trouve pas d'échos. Aucune réaction ni aux Etats-Unis, ni en France. L'exposition se poursuit.
1971	Causalité suspectée entre adénocarcinome du vagin et DES (Herbst)	Retrait, 7 mois plus tard, des indications d'emploi chez la femme enceinte aux USA. Pas de renforcement des précautions en France.
1976-1977	Anomalies morphologiques de l'utérus (Kaufmann)	Retrait des indications obstétricales et contre-indication chez la femme enceinte en France.
1980	Problèmes de fertilité et DES (Kaufmann)	Nombreuses publications retraçant les effets toxiques du DES sur la 2 ^{ème} génération.
2002	Augmentation de la prévalence de certaines malformations à la 3 ^{ème} génération (klip)	Interrogations quant à l'éventualité d'une atteinte des cellules souches ou séminales.

N.B. L'autorisation et la prescription de DES chez la femme ont perduré dans certains pays : Espagne jusqu'en 1983, et jusqu'au début des années 1990 en Pologne, au Mexique et en Ouganda par exemple.



Directeur de Publication : G. Sacco, Directeur Général CHU Rennes
Comité de Rédaction : M. Le Duff, L. Augereau, L. Legrand, Centre Régional d'Information sur le Médicament CHU Rennes
H. Allain, E. Polard, Centre Régional de Pharmacovigilance Rennes 02.99.28.43.63
Ont participé à la relecture de ce numéro : Dr O. Chevrant-Breton, Gynécologue-Obstétricien CHU Hôtel-Dieu Rennes.
Correspondances : Bulletin d'Information du Médicament CRIM CHU Hôtel-Dieu CS 26419 - 2 rue de l'Hôtel-Dieu 35064 Rennes cedex France
02.99.87.34.07 fax 02.99.87.34.08 Ligne directe : Demandes de Renseignements 02.99.87.34.10 crim@chu-rennes.fr
N° de CPPAP : 1108 B 06677 Bimestriel : Imprimerie DU RIMON 35230 Noyal-Chatillon/Seiche

EFFETS NÉFASTES DU DES ^{5, 10, 11, 12, 13}

Le DES interfère avec l'embryogénèse du système génital au niveau des canaux de Müller. Cette structure tubulaire commence à se développer au bout de 4 semaines de vie embryonnaire. Elle va s'atrophier pour le sexe masculin, et évoluer de la 7^{ème} à la 18^{ème} semaine de gestation, soit jusqu'à la 20^{ème} semaine d'aménorrhée (SA), pour former l'appareil génital féminin.

L'emploi du DES au cours de cette période constitue le principal facteur de risque, plus que la durée d'exposition ou les doses utilisées. C'est la forte affinité du DES pour les récepteurs aux oestrogènes qui perturbe la constitution des tissus ou organes concernés.

Il peut en résulter des anomalies morphologiques, dont la plupart régresseront ultérieurement, ou des tumeurs bénignes ou malignes de l'épithélium cervicovaginal (cf. Schémas 1 et 2).

CONSÉQUENCES CLINIQUES

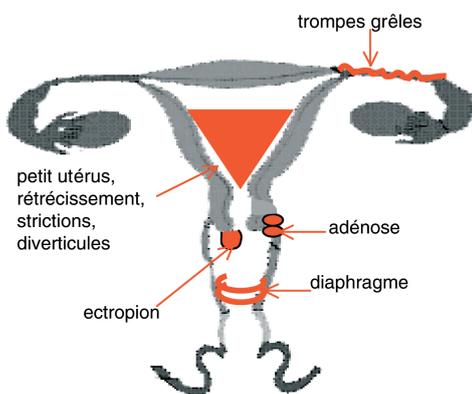
◆ **Chez les filles DES** ^{5, 10, 11, 14, 15}

- Troubles gynécologiques : leucorrhées, dyspareunies,
- Problèmes de fertilité (présents chez environ 1 femme sur 3)

Les taux de stérilité sont plus élevés chez les filles exposées in utero au DES que chez celles qui ne l'ont pas été. Il n'existe cependant pas de consensus quant aux facteurs directement imputables au DES :

- ovulatoires (risque d'insuffisance ovarienne précoce),
- tubaires (obstruction),
- endométriaux (qualité et épaisseur de l'endomètre, endométriose),
- vasculaires (déficit d'irrigation de la zone d'implantation),
- cervicovaginaux (anomalie de la glaire cervicale).

Schéma 1 : Principales anomalies visibles



➤ Complications obstétricales : elles sont résumées dans le Tableau 2

Tableau 2 : Evénements gravidiques et exposition au DES (exprimés en risque relatif) ^{5, 8, 9}

Pathologies	1 ^{ère} grossesse	Toutes grossesses
Avortement spontané	2	1,3 au 1 ^{er} trimestre 4,2 au 2 ^{ème} trimestre
Grossesse ectopique	5	3,8
Accouchement prématuré	2,8	2,9
Accouchement à terme	0,76	?

Il est à noter que les avortements tardifs (au-delà de 15 à 22 SA) sont particulièrement caractéristiques de cette exposition.

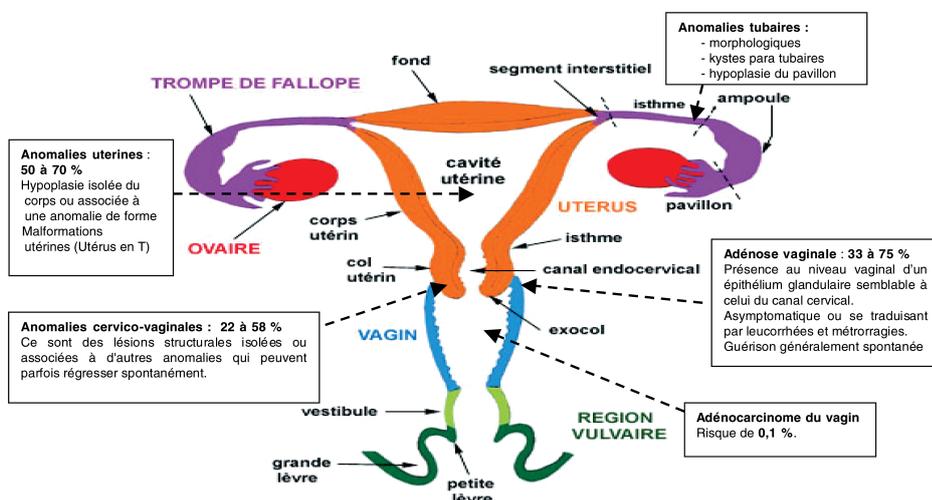
➤ Adénocarcinomes à cellules claires du vagin et du col de l'utérus, dont la fréquence serait comprise entre 1 cas pour 1000 et 1 cas pour 10 000 patientes exposées in utero. Etant donné l'âge moyen de survenue de cette complication (observée en moyenne à l'âge de 22 ans) et l'âge actuel des patientes exposées in utero, cette complication est maintenant exceptionnelle ⁵.

Le Tableau 3 présente l'augmentation du risque de cancers cervicovaginaux en fonction de la période gestationnelle d'exposition au DES ¹⁰.

Tableau 3 : Cancers cervicovaginaux et exposition au DES (exprimés en risque relatif)

Stade d'évolution de la grossesse en semaines d'aménorrhée (SA)	Risque relatif
Inférieur à 9 ^{ème} semaine	3,65
Semaines 9 - 10	4,84
Semaines 11 - 14	3,48
Supérieur à 15 ^{ème} semaine	1,00

Schéma 2 : Détail et fréquence des anomalies



◆ Chez les garçons DES ^{5, 16}

Les atteintes de l'appareil urogénital sont plus fréquentes chez les garçons exposés in utero au DES que dans la population générale, notamment en cas d'exposition avant la 11^{ème} semaine de gestation. Il s'agit principalement de kystes épидидymaires, d'anomalies testiculaires à type d'hypotrophie testiculaire, de cryptorchidie, d'induration capsulaire et d'anomalies de position du méat urinaire (hypospadias, épispadias).

N. B. Les questions d'éventuelles augmentations de risques de cancer du sein chez les mères exposées, ainsi que de troubles psychiatriques (dépression, anxiété, anorexie,...) à la 2^{ème} génération restent discutées ^{2, 17}.

PRISE EN CHARGE ^{18, 19}

◆ Documenter l'exposition au DES

La preuve de l'exposition in utero au médicament peut s'obtenir essentiellement en consultant le dossier patient de la mère de la fille ou du garçon exposé.

C'est une situation qui peut se révéler très difficile, car :

- beaucoup de médecins en activité à l'époque n'exercent plus.
- il n'existait pas d'obligations réglementaires en matière de tenue ni de conservation des dossiers médicaux, et encore moins de leur transmission lors de cession de clientèle ¹⁸.
- il peut y avoir confusion dans la mémoire des intervenants (par exemple, du fait d'une utilisation de DES dans l'inhibition des montées laiteuses du post-partum).
- la mère peut s'être opposée à la communication de son dossier médical.

La loi autorise à présent les patients à réclamer eux-mêmes leur dossier (ils peuvent néanmoins toujours passer par l'intermédiaire du médecin de leur choix) mais encore faut-il savoir à qui s'adresser.

En cas de difficulté, on pourra contacter le Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins ¹⁹.

Références :

- 1- Les traitements du cancer métastaté de la prostate. La Revue Prescrire 1987 ; 7 (63) : 142-43.
- 2- Micromedex 2004, 4th quarter (vol 122).
- 3- Brett & al. Inhibition of Lactation : a Triple Study. The British Journal of Clinical Practice 1971 ; 25 (8) : 383-84.
- 4- Pons J.C. Exposition in utero au distilbène. Concours Médical 1993 ; 115 (4) : 254-67.
- 5- Afssaps : Mise au point sur le diéthylstilbestrol et le risque de complications génitales et obstétricales. Mise à jour janvier 2003, téléchargeable sur <http://afssaps.sante.fr>.
- 6- Méfaits du DES, La Revue Prescrire 1996 ; 16 (161) : 295-97.
- 7- Klip H & al. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero : a cohort study. Lancet 2002 ; 359 : 1102-07.
- 8- Le Bigot S, Grivel P. Affaire distilbène : vers l'indemnisation des victimes ? Concours Médical 2004 ; 126 (21) : 1226-27.
- 9- Histoire du DES. La Revue Prescrire 1996 ; 16 (161) : 358.
- 10- Herbst A.L. et al. Risk factors for the development of diethylstilbestrol-associated clear cell adenocarcinoma : a case-control study. Am J Obstet Gynecol 1986 ; 154 (4) : 814-22.
- 11- Noller & al. Maturation of vaginal and cervical epithelium in women exposed in utero to diethylstilbestrol. Am J Obstet Gynecol 1983 ; 146 (3) : 279-85.
- 12- ANAES : Evaluation de l'hystéroplastie d'agrandissement dans le traitement des anomalies utérines secondaires à l'exposition au diéthylstilbestrol, mai 2003.
- 13- Barter J.F et al. Diethylstilbestrol in Pregnancy : An update. South Med J 1986 ; 79 (12) : 1531-34.
- 14- Cabau A. Pour un dépistage systématique des 80 000 filles exposées au distilbène in utero. Concours Médical 1989 ; 111 (10) : 847-49.
- 15- Hatch E.E. & al. Incidence of squamous neoplasia of the cervix and vagina in women exposed prenatally to diethylstilbestrol. Cancer Causes and Control 2001 ; 12 : 837-45.
- 16- Titus-Ernstoff L. & al. Psychosexual Characteristics of Men ou Women Exposed Prenatally to diethylstilbestrol. Epidemiology 2003 ; 14 (2) : 155-60.
- 17- Verdoux H. Thérapie 2002 ; 57 (2) : 181-85.
- 18- Code de déontologie. Décret du 6 septembre 1995
- 19- Loi 2002-203 NOR MESX0100092L. J. O. du 5 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

◆ Prise en charge médicale et chirurgicale des filles DES ^{5, 12} cf Algorithme page 4.

La prise en charge dépend du type de malformations et des problèmes fonctionnels gynécologiques ou obstétricaux observés. Elle ne diffère pas des méthodes de soins classiques et met en jeu les techniques de procréation assistée si besoin.

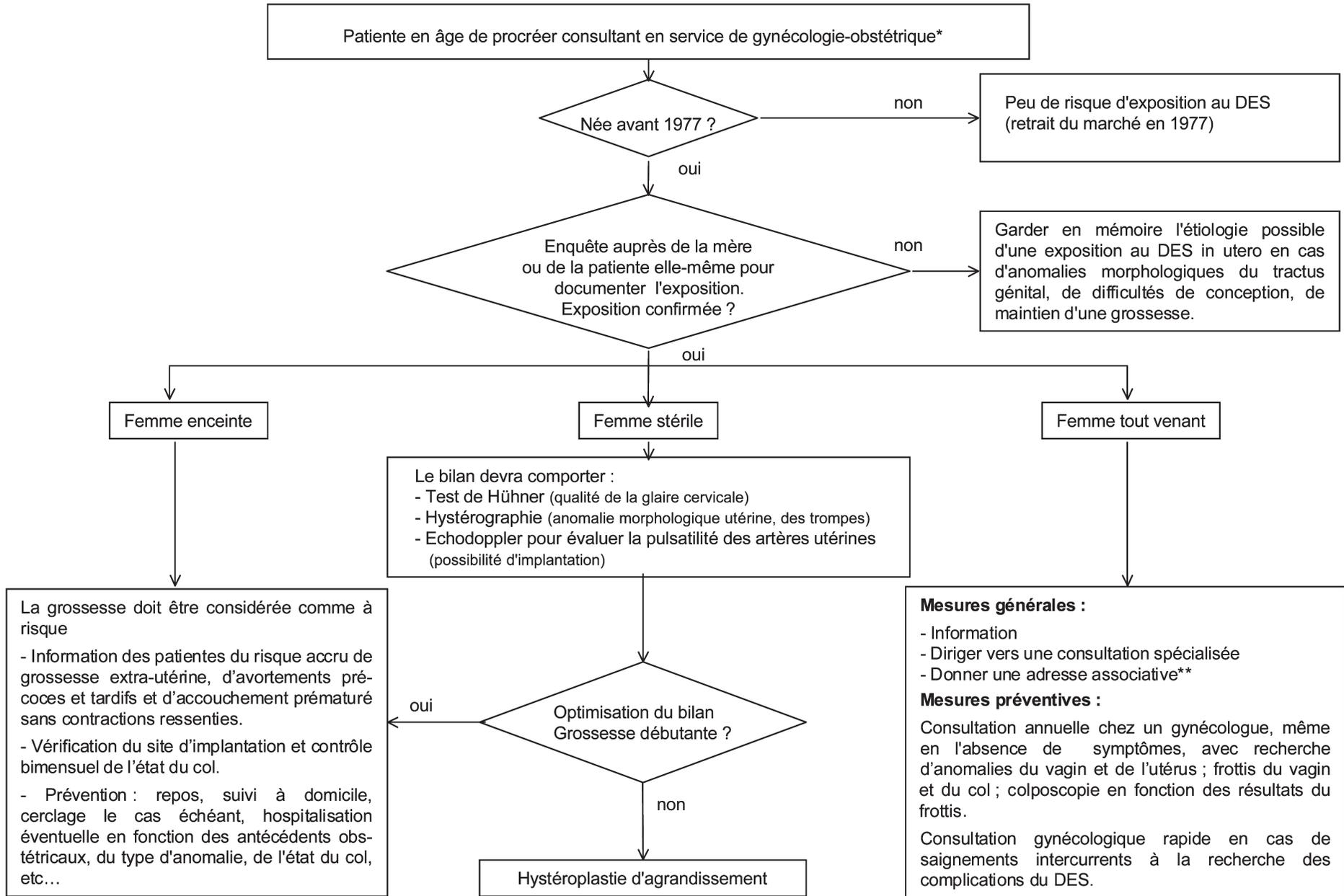
Une recommandation de l'ANAES évalue les résultats de l'hystéroplastie d'agrandissement. Elle s'adresse à des femmes exposées au DES, atteintes d'une diminution de la taille de l'utérus. L'intervention a pour objet d'agrandir l'utérus en incisant le myomètre. Les conclusions des experts de l'ANAES sont très nuancées du fait de la faible qualité méthodologique des études sélectionnées. Ils indiquent que :

- cette technique chirurgicale ne permet pas de résoudre tous les problèmes de fertilité des patientes.
- elle ne doit pas être employée en première ligne car le lien de causalité entre taille de l'utérus et capacité à mener une grossesse à bien n'est pas prouvé.
- la technique laisse un utérus cicatriciel avec tous les problèmes qui peuvent en découler (des femmes exposées ont cependant pu être atteintes de déchirure utérine sans avoir subi d'hystéroplastie).
- ce n'est qu'après un bilan de stérilité complet du couple et une optimisation de ce bilan que cette technique doit être envisagée.

CONCLUSION

L'affaire du DES servira-t-elle de leçon pour l'avenir ? L'administration de médicaments à une femme enceinte est toujours délicate. L'évaluation est souvent insuffisante. Une veille rigoureuse des publications devrait être la règle pour détecter toute étude pilote susceptible d'amener à s'interroger sur l'innocuité d'une substance.

**Line Legrand
Pharmacien**



* Pour les garçons, les consultations et prises en charge spécialisées des malformations seront considérées à l'adolescence.

** Associations
 - Réseau DES France, 12 rue Martinon 40000 Mont-de-Marsan, tél 05 58 75 60 04, reseaudesfrance@wanadoo.fr www.des-france.org
 - Les filles DES 14 rue Bleue 75009 Paris www.lesfillesdes.com