

DISTILBÈNE (DES) TROIS GÉNÉRATIONS

(Distilbène, Stilboestrol-Borne, diethylstilbestrol)

GUIDE PRATIQUE POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

L'exposition au DES : une « maladie rare »,
dont les conséquences évoluent.

POURQUOI PARLER ENCORE DU DES ?

Le DES a été prescrit en France de 1950 à 1977 aux femmes enceintes dans le but d'éviter les fausses couches et d'autres complications de grossesse. Des effets secondaires sont apparues à partir des années soixante dix : adénocarcinome à cellules claires du col ou du vagin puis anomalies de la fertilité et des grossesses chez les «filles DES», exposées *in utero*.

L'histoire du DES n'est pas close ; les conséquences de cette exposition évoluent pour les trois générations.

En France :

- 200 000 femmes ont pris du DES lors de leur(s) grossesse(s) entre 1950 et 1977, constituant la « 1^{ère} génération DES » : les « mères DES ».
- 160 000 enfants exposés *in utero* sont nés, « 2^{ème} génération DES » : ce sont les « filles et fils DES », âgés de 38 à 65 ans en 2015.
- Les « petits-enfants DES », les enfants des « filles ou fils DES », sont âgés de moins de 46 ans en 2015. C'est la « 3^{ème} génération DES ».

POURQUOI CE GUIDE PRATIQUE ?

Les complications de l'exposition au DES font partie des « maladies rares » pour lesquelles l'information des professionnels de santé est difficile, d'autant plus que les générations de praticiens à même de prendre en charge ces pathologies se renouvellent.

C'est à partir de ce constat qu'est né ce projet : l'association Réseau D.E.S. France et son conseil scientifique ont élaboré ce document de synthèse des connaissances actuelles qui pourra être obtenu directement sur le site de l'association (www.des-france.org) ou par l'intermédiaire des membres des « familles DES ».

REMARQUE PRÉALABLE

Si l'énumération de toutes les complications possibles du DES peut être impressionnante, il faut rappeler que **la grande majorité des membres de « familles DES » ne subiront aucun effet de cette exposition.**

CONSÉQUENCES DE L'EXPOSITION ET PROPOSITION DE PRISE EN CHARGE, POUR CHAQUE GÉNÉRATION.

A

1^{ÈRE} GÉNÉRATION, « MÈRES DES »

Le risque de cancer du sein est légèrement augmenté, multiplié par environ 1,35. Il est proposé de suivre les recommandations du programme national de dépistage de la Haute Autorité de Santé (HAS) : à ce jour, mammographie tous les deux ans, de 50 à 74 ans.

B

2^{ÈME} GÉNÉRATION

« FILLES DES », exposées *in utero*

Certaines conséquences du DES ont été rapportées ou confirmées récemment :

- un risque de cancer du sein multiplié par deux,
- un taux de dysplasies de haut grade du col de l'utérus ou du vagin multiplié par deux,
- un risque éventuel d'Adénocarcinome à Cellules Claires (ACC) du col ou du vagin à un âge avancé alors qu'il était observé avant 30 ans.

Les conséquences sur la fertilité et l'évolution des grossesses, grossesses extra-utérines, fausses couches, surtout tardives et prématurité sont moins observées du fait de l'avancée de l'âge des « filles DES ».

Propositions de prise en charge :

Suivi gynécologique annuel

→ Examen clinique des seins

→ Examen gynécologique :

- Examen au spéculum :
 - il peut retrouver les anomalies caractéristiques du DES : adénose, malformations du col ou du vagin,
 - examen du col et des parois vaginales à la recherche de lésions évoquant un ACC.
 - frottis annuel du col et du vagin à poursuivre après 65 ans et après hystérectomie.

- Toucher vaginal : palper du col et des parois vaginales à la recherche d'un nodule. Ce palper est susceptible d'apporter le seul signe d'un ACC lorsque celui-ci est sous muqueux.
- Colposcopie : en cas de lésion suspecte ou de frottis anormal. Elle oriente éventuellement la biopsie.

Mammographie

Les « filles DES » ont un risque de cancer du sein multiplié par deux, semblable à celui d'une femme dont une parente au premier degré (mère, sœur ou fille) a eu un cancer du sein. Un tel doublement de risque est considéré comme une augmentation « modeste/modérée » par la HAS qui prépare actuellement des recommandations spécifiques pour ce niveau de risque.

En pratique :

Le type de dépistage dépendra de l'évaluation du risque individuel de cancer du sein en tenant compte du risque lié au DES et d'autres facteurs de risques éventuels. En fonction du niveau de risque global, il sera proposé de suivre :

- soit le dépistage « standard », mammographie tous les deux ans de 50 à 74 ans,
- soit un dépistage personnalisé (en particulier avec un début des mammographies avant 50 ans).

Entre deux consultations annuelles, consulter sans retard en cas de perte de sang inexplicable ou d'anomalie mammaire.

Surveillance des grossesses

Avec des prescriptions en France jusqu'en 1977, des grossesses peuvent être observées jusqu'en 2020 environ. Cette prise en charge est guidée par le diagnostic précoce d'une grossesse extra-utérine puis par la réduction du risque de fausse-couche tardive et de prématurité.

Rappelons que l'assurance maladie a mis en place un **congé de type « maternité » spécifique** pour les grossesses chez les « filles DES » : indemnisation au taux maternité, dès le 1^{er} jour d'arrêt de travail – Cerfa n°n° 51178#02.



3^{ÈME} GÉNÉRATION

Enfants des «FILLES DES»

«FILS DES», exposés *in utero*

Certaines **anomalies génitales** sont plus fréquentes chez eux: cryptorchidie (testicule non descendu à la naissance), kystes de l'épididyme (conduit entre le testicule et la prostate), hypospadias (orifice urinaire sous la verge) ou atrophie testiculaire. Ces anomalies sont bénignes. Elles sont dépistées et prises en charge chez le nouveau-né ou l'enfant en bas âge.

Fertilité : après plusieurs études aux résultats discordants, la conclusion actuelle est que l'exposition *in utero* au DES n'augmenterait pas le risque d'infertilité.

Cancer du testicule. Une augmentation de risque était présente dans quatre études et absente dans trois autres. Notons que cette augmentation éventuelle de risque ne devrait plus concerner les «fils DES» qui, en France, en 2015, ont dépassé, l'âge habituel de survenue de ce cancer (avant 40 ans).

«FILLES et FILS DES», exposés *in utero* : effets psychiques

Une synthèse de 2011 de la revue Prescrire apporte les conclusions suivantes sur ce sujet très débattu : l'exposition au DES *in utero* s'accompagne d'**une vraisemblable augmentation du risque de troubles psychiques** tels que dépression et troubles du comportement alimentaire.

«PETITES-FILLES DES»

Ce sujet a fait l'objet de plusieurs recherches, la plus récente en France dont **les résultats sont rassurants** :

- **il n'a pas été observé plus d'anomalies génitales chez les « petites-filles DES » que dans des groupes témoins ou dans la population générale.**
- **il n'a pas été mis en évidence d'anomalies de la fertilité ou de l'évolution des grossesses** chez ces « petites-filles DES » qui, en France, ont jusqu'à 46 ans en 2015.

Ces données amènent donc à proposer un **suivi gynécologique et obstétrical habituel.**

«PETITS-FILS DES»

Il a été observé une multiplication par 4 environ de la fréquence des **hypospadias**.

Le taux de cryptorchidie était augmenté dans une étude. Insistons sur le fait que ces anomalies sont diagnostiquées chez le nouveau-né.

«PETITES-FILLES et PETITS-FILS DES»

Atrésie de l'œsophage (obstruction de l'œsophage). Trois études ont observé une augmentation de leur fréquence. Il s'agit, là encore, d'une anomalie toujours découverte dès la naissance et opérée dans les premiers jours de vie.

Malformations cardiaques. Leur augmentation a été évoquée dans deux études mais de possibles biais incitent à une réévaluation de ce risque.

Infirmités motrices cérébrales (IMC)

Une forte élévation du taux d'IMC, liée à l'augmentation des naissances prématurées, a été rapportée dans une étude française. Cela représente la conséquence la plus sévère pour cette « troisième génération DES ».

RESUMÉ : PRISE EN CHARGE PAR LE PRATICIEN

généraliste, gynécologue, obstétricien,
sage femme, pédiatre.

Génération DES	Gynécologie	Obstétrique	Pédiatrie
« Mères DES »	Dépistage cancer du sein « standard »		
« Filles DES »	Dépistage cancer du sein adapté au niveau de risque global Frottis annuel (dysplasies, ACC)	Dépistage Grossesse Extra-Utérine Prévention prématurité	
« Fils DES »			Cryptorchidie Kystes de l'épididyme Hypospadias Atrophie testiculaire
« Petites-filles DES »	Sans particularité (pas plus d'anomalies génitales)	Sans particularité	
« Petits-fils DES »			Hypospadias Cryptorchidie ?
« Petites-filles DES » et « petits-fils DES »			Atrésie œsophage Cardiopathie ? Infirmité Motrice Cérébrale

POUR EN SAVOIR PLUS

DONNEES SCIENTIFIQUES, RECOMMANDATIONS
OFFICIELLES, IMAGES PROFESSIONNELLES,
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

www.des-france.org

RUBRIQUE PROFESSIONNELS DE SANTE

Anne LEVADOU

(Présidente de l'association)



Pr Michel TOURNAIRE

(membre du conseil scientifique de l'association)