



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

DOUBLE

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2002

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 53

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Agnès WALTER-KULL

Le 12 juin 2002

**LE DIETHYLSTILBESTROL : MISE AU POINT DES
CONNAISSANCES
EN 2002**

Examineurs de la thèse :

M. P. JUDLIN
M. H. COUDANE
M. D. WAHL
M. P. TRECHOT

Professeur
Professeur
Professeur
Docteur en Pharmacie

Président

Juges



BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 209702 2

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2002

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°



THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Agnès WALTER-KULL

Le 12 juin 2002

LE DIETHYLSTILBESTROL : MISE AU POINT DES CONNAISSANCES EN 2002

Examineurs de la thèse :

M. P. JUDLIN	Professeur		Président
M. H. COUDANE	Professeur	}	
M. D. WAHL	Professeur	}	Juges
M. P. TRECHOT	Docteur en Pharmacie	}	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Asseseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Henry COUDANE

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – François STREIFF – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS

Professeur Hervé BOUAZIZ

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Paul VERT – Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27^{ème} section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Mickaël KRAMER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur P. JUDLIN

Professeur de Gynécologie-Obstétrique, Gynécologie Médicale

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse.

Vous nous avez confié un cas clinique et avez su rester disponible à tout moment.

Vous nous avez transmis, lors de vos enseignements, votre sens clinique et votre sens de l'humanité.

Croyez en notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur H. COUDANE,

Professeur de Médecine Légale, Droit de la santé

Vous avez spontanément accepté de juger notre travail.
Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement
et de votre expérience.

Soyez assuré de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur D. WAHL,

Professeur de Médecine Interne

Vous avez spontanément accepté de juger notre travail et
vous en remercions vivement.

Soyez assuré de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Docteur P. TRECHOT,

Praticien Hospitalier, Docteur en Pharmacie

Merci d'avoir guidé ce travail avec tant de patience, de rigueur, de bonne humeur et d'humour.

Vous avez su rester disponible à tout moment.

La tâche n'était pas simple mais vous avez largement contribué à la rendre épanouissante.

Soyez assuré de notre profond respect.

A Monsieur et Madame les Docteurs STEYER

Merci de nous avoir transmis avec tant d'intérêt et de patience votre enseignement et votre grande expérience.
Vous nous avez communiqué votre amour de la médecine générale dans le seul but est de venir en aide aux malades.

Soyez assurés de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Crussard-Druet

Vous m'avez fait connaître et apprécier une profession aux multiples facettes.

Soyez assuré de mon profond respect.

A mes amis

Sandra : complice de tous les moments des années facultés.

Christine, Roseline, Stéphane, Magalie, Chantal et Nicole
Tcheudar et ses initiations du lundi soir.

A tous les membres du centre de pharmacovigilance et à Mme Sonia Kuntz sans qui la mise en page ne serait pas ce qu'elle est.

A tout le personnel des bibliothèques de Nancy et de Poitiers.

A ma mère, à mon père

Pour m'avoir offert la possibilité de m'épanouir dans mes études
Vous m'avez toujours soutenue, encouragée, conseillée et n'avez jamais cessé
de me combler par vos regards aimants et bienveillants.
Avec toute ma reconnaissance et mon amour.

A Emmanuelle

Pour sa précieuse aide de traductrice et les excellents temps de détente
musicaux aux Trinitaires.

A Armelle, Hervé, Jean-Baptiste et Elise

Petite famille qui sera toujours la bienvenue dans notre prochaine maison.

A mon grand-père Victor et son grand-âge.

A Eric mon époux

Tu as toujours su être là pour m'encourager, me soutenir et rester à mon écoute
Par ta constance et ta compréhension, tu m'as aidé dans les moments les plus
difficiles.
Une fois libérés de nos thèses, à nous l'Italie et tous les projets de notre vie.

A la famille Kull

Trouvez ici le témoignage de tout mon respect.

SERMENT

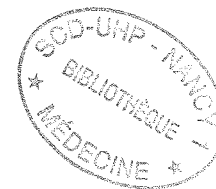
"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES



INTRODUCTION	21
1. HISTORIQUE.....	22
1.1. Synthèse et commercialisation du diéthylstilbestrol.....	22
1.2. Etapes importantes du début de l' utilisation du diéthylstilbestrol à l'arrêt de sa commercialisation dans ses indications obstétricales.....	23
1.2.1 Les bases du traitement : La théorie endocrinienne selon Smith en 1948.....	23
1.2.2. La remise en cause de l'efficacité du traitement : L'essai de Dieckmann en 1953.....	25
1.2.3. Herbst : Adénocarcinome vaginal à cellules claires et diéthylstilbestrol en 1971.....	26
1.2.4. L'arrêt de la commercialisation du diéthylstilbestrol en France dans ses indications obstétricales en 1977.....	28
1.3. Etat des lieux après 25 ans d'utilisation : combien de personnes sont concernées ?.....	29
1.3.1. En France.....	29
1.3.2. En Europe.....	31
1.3.3. Aux Etats-Unis.....	31
1.4. Le suivi de la population exposée et les grandes études.....	31
1.4.1. Le registre de Herbst.....	32
1.4.2. L'essai de Dieckmann : point de départ d'autres études.....	34
1.4.3. Le « DESAD project ».....	35
2. LE DIETHYLSTILBESTROL.....	37
2.1. Rappel de la classification et des structures chimiques des oestrogènes.....	37

3.1.1. Les oestrogènes de synthèse stéroïdiens.....	38
3.1.2. Les oestrogènes de synthèse non stéroïdiens.....	38
2.2. Rappel des actions physiologiques des oestrogènes.....	39
2.3. Des indications aux contre-indications.....	39
2.4. Posologies et formes d'administration.....	41
2.4.1. Les posologies initiales selon Smith.....	41
2.4.2. Les posologies utilisées aux Etats-Unis.....	43
2.4.3. Les posologies utilisées en France.....	43
2.5. Pharmacocinétique.....	44
2.5.1. Absorption.....	44
2.5.2. Distribution et métabolisme.....	44
2.5.3. Elimination.....	45
2.5.4. Passage trans-placentaire.....	45
2.6. Mode d'action.....	45
2.6.1. De l'embryogenèse à la pathogénie des actions du diéthylstilbestrol sur le tractus génital féminin.....	46
2.6.2. Du mécanisme moléculaire à la pathogénie du diéthylstilbestrol.....	51
3. CAS CLINIQUE.....	52
4. LES EFFETS SECONDAIRES.....	55
4.1. Risques chez les mères traitées par le diéthylstilbestrol pendant la grossesse.....	55
4.1.1. Tolérance du diéthylstilbestrol.....	55
4.1.2. Risque tumoral.....	55
4.2. Risques chez les filles exposées au diéthylstilbestrol <i>in utero</i>.....	58
4.2.1. Risque tumoral.....	58

4.2.1.1. L'adénocarcinome à cellules claires du col et du vagin.....	58
- Données épidémiologiques.....	58
• En France	
• En Europe	
• Aux Etats-Unis	
- Circonstances de découverte.....	59
- Diagnostic.....	60
- Evolution.....	60
- Effet dose ou effet temps ?.....	61
- D.E.S seul responsable ?.....	61
4.2.1.2. Les néoplasies cervicales et vaginales intra-épithéliales.....	63
4.2.1.3. Autres risques tumoraux ?.....	64
4.2.2. Risque non tumoral.....	64
4.2.2.1. L'adénose vaginale.....	64
- Définition et fréquence.....	64
- Effet dose ou effet temps ?.....	65
- Circonstance de découverte.....	66
- Diagnostic.....	66
- Evolution.....	66
- Relation adénose / adénocarcinome à cellules claires ?.....	67
- Les lésions vaginales et cervicales associées.....	67
4.2.2.2. Les malformations utérines.....	69
4.2.2.3. Retentissement sur la fonction de reproduction.....	71
- Retentissement sur la fécondité.....	71
- Retentissement sur l'issue des grossesses.....	73
4.3. Risques chez les garçons exposés au diéthylstilbestrol <i>in utero</i>.....	76
4.3.1. Risque de malformations.....	76
4.3.2. Retentissement sur la fonction de reproduction.....	77
4.3.3. Risque tumoral.....	78
4.4. Autres effets secondaires communs à ces trois populations.....	79
4.4.1. Entre mères et filles : les aspects psychologiques.....	79
4.4.2. Les perturbations de l'équilibre immunitaire.....	81



5. POURQUOI EST-IL ENCORE NECESSAIRE DE PARLER DU DIETHYLSTILBESTROL ?	82
5.1. Peut-on parler d'atteinte de la troisième génération ?	82
5.2. Prévenir et traiter les cas à venir	83
5.2.1. L'information des médecins et des patientes pour un meilleur dépistage.....	83
5.2.2. Savoir dépister les femmes exposées au diéthylstilbestrol <i>in utero</i>	84
5.2.3. Dépistage, surveillance et attitudes thérapeutiques vis-à-vis de l'adénocarcinome à cellules claires.....	84
5.2.4. Dépistage, surveillance et attitudes thérapeutiques vis-à-vis des anomalies cervico-vaginales et utérines.....	86
5.2.5. Prise en charge des femmes exposées au diéthylstilbestrol <i>in utero</i> en âge de procréer et prise en charge de leur grossesse.....	87
5.3. Le diéthylstilbestrol et le système juridique	89
5.3.1. L'action concertée.....	90
5.3.2. La responsabilité alternée.....	90
5.3.3. La responsabilité proportionnelle.....	90
5.4. Diéthylstilbestrol : modèle pour une meilleure compréhension de l'impact sur l'homme des oestrogènes utilisés dans l'environnement	91
CONCLUSION	93
BIBLIOGRAPHIE	95
ANNEXES	105
Annexe 1 : Tableau récapitulatif des spécialités pharmaceutiques françaises et étrangères ayant comme principe actif le diéthylstilbestrol.....	105
Annexe 2 : Monographie du dictionnaire Vidal concernant le diéthylstilbestrol en 1961.....	106
Annexe 3 : Monographie du dictionnaire Vidal concernant le diéthylstilbestrol en 1977.....	107
Annexe 4 : Monographie du dictionnaire Vidal concernant le diéthylstilbestrol en 2002.....	108

INTRODUCTION

Il y a plus de 60 ans, en 1938, Dodds synthétisait à l'institut de biochimie d'Oxford un œstrogène non stéroïdien : le diéthylstilbestrol (D.E.S). Il s'agissait du premier œstrogène de synthèse dont l'activité était proche de celle de l'œstrogène naturel.

Sa facilité d'administration par voie orale, sa grande activité et ses commodités de production à faible coût, étaient à l'origine de sa large utilisation en clinique humaine.

Ses premières indications étaient principalement obstétricales et concernaient la prévention de certaines complications de la grossesse et en particulier le traitement prophylactique des accouchements prématurés et des avortements tardifs ou à répétition.

Ce n'est en fait qu'à partir de 1953 que se posait la question de la réelle efficacité de la molécule et de son innocuité.

Cependant, il fallait attendre 1971 et la déclaration des premiers effets secondaires chez la descendance pour que débute « l'affaire du diéthylstilbestrol ».

On parlait alors d'adénocarcinomes à cellules claires, de malformations utérines, de leurs retentissements sur la grossesse puis des conséquences sur la fécondité des filles exposées au D.E.S *in utero*.

Après avoir retracé les principaux événements de « l'histoire du diéthylstilbestrol », essentiellement commercialisé en France sous le nom de Distilbène®, nous développerons les propriétés pharmacologiques de cette molécule pour mieux comprendre son mode d'action dans la genèse de certains effets secondaires.

Nous détaillerons, après la présentation d'un cas clinique, les risques encourus chez les femmes traitées par diéthylstilbestrol au cours de leur grossesse et chez leurs descendants exposés *in utero*.

Pour finir, nous aborderons les problèmes liés à la prise en charge des patients concernés tout en restant attentifs aux éventuels effets secondaires qui pourraient encore se manifester dans les années à venir.

1. HISTORIQUE

Entre 1966 et 1969, Herbst constatait chez sept jeunes femmes, toutes originaires de la région de Boston et âgées de 15 à 22 ans, l'apparition d'adénocarcinomes vaginaux à cellules claires. Il publiait cette série en 1970 (39).

Avant cette date, la littérature mondiale ne dénombrait que sept cas semblables dont trois seulement avant l'âge de 30 ans (3). L'âge moyen d'apparition d'un tel cancer était habituellement de 50 ans (39).

Une enquête rétrospective était alors entreprise afin de déterminer les facteurs de risque de survenue des adénocarcinomes vaginaux chez ces jeunes filles (40). Le seul point commun mis en évidence par cette étude cas/témoins était une exposition au diéthylstilbestrol pendant leur vie intra-utérine.

Herbst soupçonnait donc que le diéthylstilbestrol pouvait être responsable d'effets secondaires carcinologiques (40). Il restait cependant à démontrer comment et pourquoi ce médicament pris par une mère pendant la grossesse était responsable, à distance, de l'apparition d'adénocarcinome vaginal à cellules claires chez sa fille.

1.1. Synthèse et commercialisation du diéthylstilbestrol

En 1938, Dodds (26), biochimiste du « Department of Biochemistry of the Middlesex Hospital » réalisait la synthèse du diéthylstilbestrol, premier œstrogène non stéroïdien dont l'activité était comparable à celle de l'œstrogène naturel : l'œstradiol.

Cet œstrogène de synthèse était actif par voie orale (ce qui n'était pas le cas des œstrogènes naturels) et pouvait être produit à faible coût et en grande quantité.

Cette découverte était d'autant plus intéressante qu'on considérait, à cette époque, que la survenue des avortements spontanés était d'origine hormonale (81).

L'ère d'une hormonothérapie efficace allait commencer pour enfin voir diminuer les taux de morbi-mortalité périnatale.

Le traitement par diéthylstilbestrol s'imposait naturellement et on lui prêtait les propriétés de stimulation de la synthèse trophoblastique d'œstrogène et de progestérone. Le D.E.S « comblait » ainsi le déficit hormonal qu'on croyait être la cause des avortements spontanés et des métrorragies durant la grossesse (81).

Le diéthylstilbestrol était commercialisé sur la côte Est des Etats-Unis en 1946 soit trois ans après sa synthèse (59).

Le D.E.S était ensuite introduit en France par les gynécologues résidant en Algérie plus au fait des publications américaines des années 1939-1945 (28). Le premier visa était accordé le 11 février 1945 et modifié en août 1950 (91). Les laboratoires UCB débutaient ensuite sa commercialisation en France métropolitaine, principalement sous le nom de Distilbène® et selon le schéma thérapeutique préconisé aux Etats-Unis (13).

1.2. Etapes importantes du début de l'utilisation du diéthylstilbestrol à l'arrêt de sa commercialisation dans ses indications obstétricales

1.2.1. Les bases du traitement : la théorie endocrinienne selon Smith en 1948

En 1948, Smith (81), écrivait que « le concept prouvant que le D.E.S était actif dans la prévention et le traitement des complications de la grossesse, était en pleine progression ».

Smith basait ce concept sur la théorie endocrinienne. Celle-ci devait confirmer que les complications de la grossesse et surtout les avortements spontanés étaient le résultat d'un déficit en progestérone (81).

Après ses travaux menés auprès de deux jeunes femmes diabétiques aux antécédents obstétricaux multiples et tardifs, il démontrait que le traitement par diéthylstilbestrol

diminuait la survenue d'incidents tardifs de la grossesse en rétablissant un équilibre hormonal satisfaisant (81).

Tout en s'approchant le plus possible des dosages dits « physiologiques », Smith réalisait en 1948 une étude chez 491 patientes traitées par D.E.S. Il comparait le déroulement de la grossesse traitée au passé obstétrical de chaque patiente (81).

Les résultats semblaient encourageants. Il observait une réduction de 38 % du taux de complications de la grossesse et une augmentation de 21 % du nombre d'enfants vivants.

Mais c'était en se basant sur des dosages urinaires, seuls examens disponibles à cette époque pour surveiller une grossesse que Smith concluait que le traitement par diéthylstilbestrol était actif. Le D.E.S stimulait, selon lui, la synthèse de progestérone par le placenta en bloquant le métabolisme des oestrogènes au stade de corps oxydés. Ainsi, l'équilibre hormonal était rétabli comme en témoignait la normalisation du dosage urinaire de prégnandiol (81).

Or la diminution de la concentration de prégnandiol urinaire était la conséquence de la souffrance fœtale et non sa cause.

C'est donc d'après cette théorie endocrinienne que les premières indications étaient fixées. Elles concernaient d'abord la prévention des accouchements prématurés et des avortements tardifs. Par la suite, Smith élargissait les indications à toutes les complications tardives qu'il pensait être associées à un déficit en progestérone comme les avortements à répétition (81).

Il préconisait un schéma thérapeutique par cures répétées, à des doses progressives de la 7^e à la 35^e semaine de grossesse. L'administration "de petites doses" de D.E.S, encadrant la conception était également recommandée afin d'obtenir un « environnement maternel » optimal pour l'embryon (81).

Smith justifiait les posologies maximales de D.E.S qu'il recommandait en exposant les dangers d'un surdosage. Des posologies trop importantes pouvaient, selon lui, inhiber la sécrétion d'hormones stéroïdes par le placenta, surtout lors des premières semaines. Il expliquait ainsi de manière rationnelle et cohérente l'augmentation des complications tardives qu'il obtenait dans un groupe de 28 femmes traitées par D.E.S (81).

De plus, ce n'était qu'à partir de petites séries que Smith (81) posait des indications telles que la prévention des toxémies gravidiques puis du diabète gestationnel. Mais les résultats décevants qu'il obtenait dans ces indications étaient cette fois liés à des posologies trop faibles.

Malgré les premiers travaux qui infirmaient l'augmentation de l'excrétion urinaire de prégnandiol après administration de D.E.S (24), l'utilisation de celui-ci se répandait sur la Côte Est des Etats-Unis et dans d'autres pays. On ignorait alors que certaines substances données au cours de la grossesse pouvaient avoir un effet tératogène sur le fœtus.

1.2.2. La remise en cause de l'efficacité du traitement : l'essai de Dieckmann en 1953

En 1953, Dieckmann, gynécologue-obstétricien à Chicago, publiait dans « l'American Journal of Obstetric and Gynecology » une étude prospective randomisée en double aveugle qui comparait l'efficacité du D.E.S à un placebo (25).

C'était un des premiers articles mettant en doute l'intérêt thérapeutique du D.E.S pendant la grossesse.

Au total, 1646 femmes participaient à l'étude à la maternité de Chicago. Le protocole médicamenteux utilisé était celui préconisé par Smith.

L'avortement était défini par l'expulsion d'un fœtus avant la 28^{ème} semaine d'aménorrhée (SA)- ou la naissance d'un enfant de poids inférieur à 1000 g.

La prématurité était définie par un poids de naissance supérieur à 1000 g et inférieur à 2500 g.

Dieckmann (25) concluait que l'avortement était plus fréquent dans le groupe traité que dans le groupe témoin (3,9% vs 2,1%) mais cette différence n'était cependant pas significative.

Quant à la prématurité, elle paraissait également plus fréquente dans le groupe traité par D.E.S (7% vs 4,5%).

Enfin, la mortalité périnatale était plus importante dans le groupe traité mais la différence par rapport au groupe témoins n'était pas significative.

Malheureusement, les résultats de ce travail méthodologiquement très fiable n'étaient pas pris en compte (85).

Il fallait attendre 1971 et la publication de Herbst (40) pour que la « Food and Drug Administration » interdise la prescription du D.E.S aux Etats-Unis dans les indications obstétricales.

1.2.3. Herbst : Adénocarcinome vaginal à cellules claires et diéthylstilbestrol en 1971

C'est donc à Boston, ville pionnière de l'utilisation du D.E.S qu'étaient découverts les premiers adénocarcinomes à cellules claires du vagin chez « les filles du D.E.S » (39).

Herbst, au « Massachusetts General Hospital » de Boston avait en charge les sept jeunes femmes atteintes d'adénocarcinome vaginal à cellules claires.

Lors d'un entretien avec la mère d'une de ces patientes, celle-ci lui révélait les soupçons qu'elle avait vis-à-vis d'un médicament pris pendant sa grossesse : le D.E.S (44).

Herbst entreprenait alors une étude rétrospective pour appréhender les facteurs de risque dans la survenue soudaine des adénocarcinomes à cellules claires du vagin dans la région de Boston (40).

Cette étude, publiée dans le « New England Journal of Medicine » en 1971, montrait que six mères sur sept avaient été traitées par diéthylstilbestrol pour hémorragie gravidique ou avortement spontané. Aucune femme parmi les trente-deux témoins n'avait bénéficié d'un tel traitement (40).

Herbst soupçonnait alors l'existence d'une relation significative entre l'apparition d'adénocarcinomes du vagin et l'exposition *in utero* au D.E.S.

Afin de renforcer cette notion, il analysait d'autres facteurs susceptibles d'intervenir dans la genèse de l'adénocarcinome. Mais aucune relation significative n'était retrouvée entre le poids de naissance, l'âge des premières règles, les antécédents de complications obstétricales, la prise d'autre médicament que le D.E.S pendant la grossesse, les maladies infantiles ou la prise de médicament à cette période, l'usage de cosmétique chez les filles comme chez les mères ou encore le tabagisme, la consommation d'alcool, l'activité professionnelle ou le nombre d'année d'étude des parents et l'apparition d'un adénocarcinome (40).

Certains auteurs avançaient (63) que ce n'était pas le D.E.S qui était responsable de l'apparition d'adénocarcinome chez la descendance mais bien les caractéristiques liées aux mères. Leurs antécédents d'avortements spontanés et/ou de métrorragies traitées en début de grossesse constituaient pour eux les principaux facteurs en cause.

Mais l'augmentation du risque dans la seule région de Boston et l'expérimentation animale (60) suffisaient à établir une relation causale entre l'administration de D.E.S chez les mères et la survenue chez les filles de cette tumeur auparavant quasi-inexistante (80).

Les travaux menés cette même année par Greenwald (34) aboutissaient également à la même constatation.

Inglefinger, alors rédacteur en chef du « New England Journal of Medicine » insistait sur la nécessité de la confidentialité de ces travaux afin d'éviter des « fuites » prématurées vers la presse. Herbst informait donc le directeur de la « Food and Drug Administration » (F.D.A), avec l'accord d'Inglefinger, avant de publier son article dans le « New England Journal of Medicine ».

Six mois plus tard, en novembre 1971, la F.D.A interdisait l'utilisation du D.E.S et de ses analogues synthétiques pendant la grossesse aux Etats-Unis (32).

Il fallait donc attendre 18 ans aux Etats-Unis avant de s'apercevoir de l'intérêt de l'étude de Dieckmann (25), passée inaperçue en 1953.

Les travaux de Lacassagne (60) en France en 1938 n'avaient pas non plus retenu l'attention. Il démontrait pourtant un effet carcinogène du D.E.S chez l'animal.

Cette étude, qui portait sur un faible effectif de souris mâles, montrait néanmoins l'apparition d'adénocarcinomes mammaires lors d'un traitement par une substance œstrogénique de synthèse. Le fait que l'article soit écrit en français n'avait probablement pas favorisé sa diffusion.

En France, Barrat (5) publiait le 1^{er} cas d'adénocarcinome vaginal à cellules claires chez la jeune fille en 1975.

1.2.4. L'arrêt de la commercialisation du diéthylstilbestrol en France en 1977 dans ses indications obstétricales

Ce n'était qu'en 1976, date où le ministère français de la santé s'appuyait sur les décisions d'une commission de pharmacovigilance que l'indication « menace d'avortement » était supprimée du dictionnaire Vidal (91).

Le 5 février 1977, une note de l'agence française du médicament stipulait que « le fabricant devra signaler que la spécialité est contre-indiquée chez la femme enceinte ou susceptible de l'être : des adénoses vaginales et même des cancers du vagin ont été signalés chez les filles pubères et des jeunes femmes dont la mère avait absorbé du diéthylstilbestrol ou des substances oestrogéniques voisines pendant la grossesse » (91).

L'arrêt de la commercialisation du D.E.S en France dans ses indications obstétricales avait lieu en 1977, soit six ans après l'interdiction américaine (91).

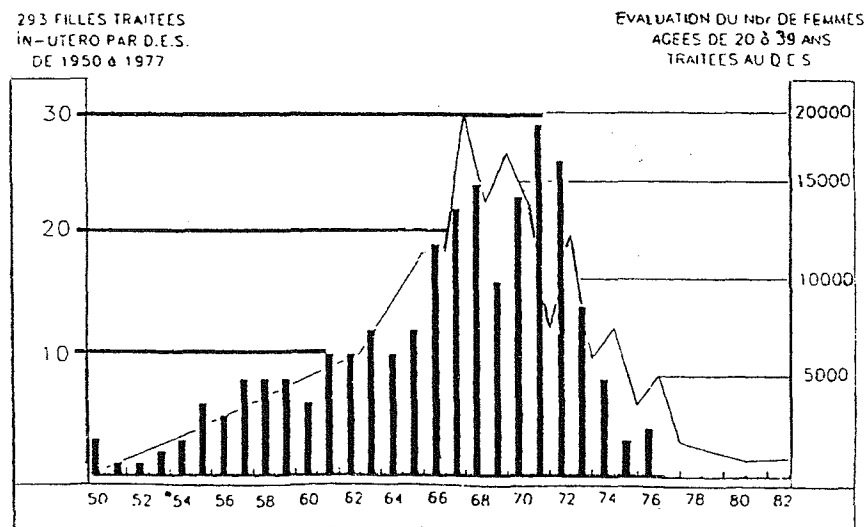
1.3. Etat des lieux après 25 ans d'utilisation : combien de personnes sont concernées ?

1.3.1. En France

En 1981, Cabau débutait en France une des premières études afin d'évaluer le nombre de femmes traitées par D.E.S. Par l'intermédiaire de deux numéros (août/septembre 1981 et janvier 1982) de la revue mensuelle de la mutuelle générale de l'éducation nationale (M.G.E.N), elle proposait aux mutualistes concernés de remplir un questionnaire (1) sur la prise éventuelle de Distilbène® pendant une ou plusieurs grossesses. Elle recevait 910 réponses dont 840 évoquaient la prise de D.E.S pendant la grossesse.

Un deuxième questionnaire plus détaillé concernant leurs enfants (aussi bien les garçons que les filles) leur était ensuite adressé (1).

Il ressortait de cette enquête que les traitements avaient été prescrits entre 1950 et 1976 et que 73 % des enfants étaient nés entre 1963 et 1973 (1).



Evaluation du nombre de femmes âgées de 20 à 39 ans traitées par D.E.S de 1950 à 1982 (28)

Parmi les enfants exposés *in utero*, 108 jeunes femmes avaient plus de 20 ans au moment de l'étude et seulement 14 d'entre elles envisageaient d'avoir un enfant. En conséquence, toute évaluation statistique de la survenue d'effets secondaires gynécologiques et obstétriques chez ces filles s'avérait difficile à réaliser. De plus, après l'envoi d'un nouveau questionnaire à ces 108 jeunes femmes, Cabau n'obtenait que 37 réponses (1). Aucun cas de cancer du col ou du vagin n'y était rapporté. Trois anomalies du col avec dysplasie traitées par laser ou conisation étaient signalées et ces jeunes filles avaient toutes plus de 20 ans (1).

L'enquête faite chez les garçons confirmait les travaux américains qui avaient décelé un plus grand nombre de cryptorchidies ou d'ectopies testiculaires chez ceux-ci.

En 1984, un an après la diffusion de l'information dans le journal « Le Monde », l'évaluation des répercussions de ce communiqué était évaluée chez les patientes concernées et au niveau de la pratique médicale et paramédicale (58). Elle montrait finalement que leurs réactions avaient été modérées et raisonnées face à une campagne de presse dont la dramatisation pouvait être jugée excessive (29).

La commission de pharmacovigilance présidée par le Pr Royer, avait déjà entrepris une large campagne d'information sur le Distilbène®.

Cette même commission considérait (30) que «l'usage qui avait été fait du Distilbène® chez les femmes enceintes posait un réel problème, et jugeait, au nom du principe de transparence, qu'il importait de ne pas le minimiser, mais aussi de ne pas le dramatiser et de faire tout le nécessaire pour que la santé des personnes concernées soit préservée dans les meilleures conditions. L'information du corps sanitaire était, à ce titre, essentielle et la commission adresserait à cette fin, à tous les personnels de la santé une fiche de transparence sur ce sujet».

Les ventes qui étaient en 1971 de 160 kg n'étaient plus que de 17 kg en 1978 (30).

La commission estimait entre 160 000 et 260 000 le nombre de mères exposées en France. Ces chiffres résultaient d'une enquête de l'institut national de santé et de recherches médicales (INSERM) réalisée sur la période allant de 1963 à 1965 dans 13 maternités parisiennes. Le taux d'utilisation du D.E.S était évalué à 1,2 % des grossesses (75).

Le même pourcentage était retrouvé à partir des chiffres de vente du D.E.S par le laboratoire français qui couvrait alors la quasi-totalité du marché.

En fonction de ces données, on retenait le nombre de 160 000 femmes traitées pendant leur grossesse en France métropolitaine. Théoriquement, 160 000 enfants étaient donc nés entre 1950 et 1977, et on supposait que 80 000 filles et 80 000 garçons avaient été exposés *in utero* en France (82).

1.3.2. En Europe

En 1981, «DES Action Pays-Bas» était créée aux Pays-Bas. Cette association de consommateurs interrogeait les différents pays européens afin d'estimer le nombre de femmes exposées au D.E.S et le nombre d'adénocarcinome vaginal chez la descendance (93).

Le nombre de femmes exposées au D.E.S pendant la grossesse aux Pays-Bas était évalué entre 180 000 et 380 000 (93). En Angleterre, 7 300 femmes auraient été traitées et on retenait le nombre de 120 000 femmes traitées en France pendant la grossesse (les chiffres des DOM-TOM, de l'Algérie et de l'ensemble de l'Afrique francophone n'étaient pas connus).

Aucune précision n'était donnée par la Belgique, l'Irlande, le Portugal et l'Espagne à ce moment-là (89).

1.3.3. Aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, on estimait qu'environ 10 % des femmes enceintes avaient été traitées par D.E.S de 1946 à 1971. Trois à quatre millions de femmes américaines étaient ainsi concernées (67).

1.4. Le suivi de la population exposée et les grandes études

Il était nécessaire de réaliser un suivi mondial des patients concernés pour évaluer les conséquences à long terme de leur exposition au D.E.S et pour mettre en place une prise en charge adaptée à leur situation.

Les premières études prospectives publiées provenaient essentiellement des Etats-Unis (41,67).

Les principaux articles français qui visaient à évaluer les risques en France étaient basés sur les données américaines (82,15).

On verra néanmoins que les prescriptions n'étaient pas strictement identiques dans les deux pays (13).

1.4.1. Le registre de Herbst

«The registry for research on hormonal carcinogenesis » ou registre de Herbst était la première étude prospective importante mise en place dès 1971. Il colligeait tous les cas d'adénocarcinome du col ou du vagin survenus dans le monde chez les jeunes femmes nées après 1940, qu'il existe ou non une exposition à une hormone *in utero* (41).

Ce registre totalisait ensuite tous les cas de cancers du tractus génital apparus chez ces femmes qui avaient été exposées pendant leur vie intra-utérine à une hormone exogène (42).

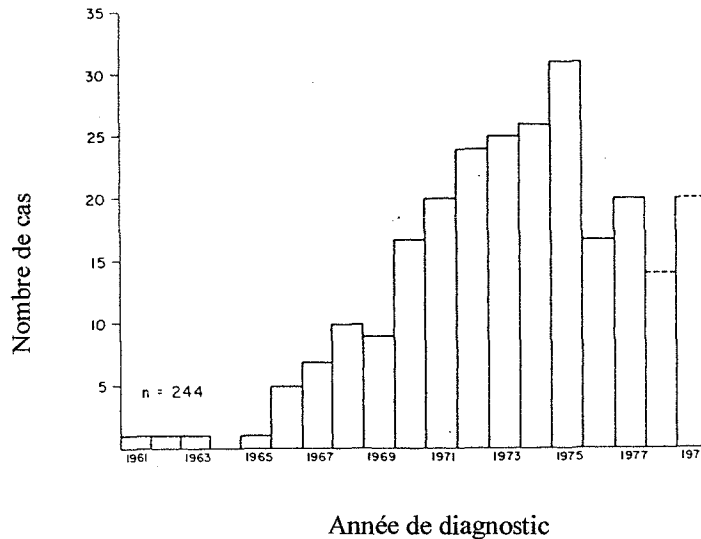
En 1977, Herbst concluait que le risque de survenue d'adénocarcinomes à cellules claires du col ou du vagin était de 0,14 ‰ à 1,4 ‰ chez les filles exposées *in utero* (41).

Dans 63 % des cas, il mettait en évidence une exposition intra-utérine au D.E.S ou à des produits voisins (diénestrol et hexestrol).

Environ 10 % des mères avaient été traitées pour une grossesse à risque avec un médicament non identifié et enfin dans 25 % des cas il n'existait pas de preuve écrite de l'exposition à des produits hormonaux pendant la grossesse (41).

Dès 1977, le registre de Herbst permettait de suivre l'incidence d'adénocarcinomes à cellules claires du col et du vagin secondaires au D.E.S (41).

Ces cas recensés provenaient en majorité de quatre états américains : Californie, New-York, Massachusetts et Pennsylvanie. Quelques cas étaient identifiés au Canada, en Australie, en Grande-Bretagne, en Hollande, en Tchécoslovaquie, en Côte d'Ivoire et en France (42).



Nombre d'adénocarcinome à cellules claires du col et du vagin selon Herbst (42) en 1981

En 1979, le registre de Herbst totalisait 244 cas d'adénocarcinome à cellules claires du col et du vagin (42).

En raison de la grande période de latence et du risque relativement faible de ce cancer (0,14 à 1,4 ‰), Herbst suggérait que le D.E.S n'était probablement pas le seul facteur de risque en cause. L'adolescence, par ses changements hormonaux, la prise d'oestroprogestatifs, la grossesse ou la ménopause pouvaient peut-être avoir une influence dans l'apparition de l'adénocarcinome à cellules claires.

Palmer répondait partiellement à ces questions en se basant sur les cas du registre de Herbst et en ayant un recul suffisant (70).

Si on connaissait le premier pic d'incidence à l'adolescence (14-19 ans) (41), le registre de Herbst permettait, par son suivi, de ne pas méconnaître un second pic qui pourrait apparaître à l'âge de la ménopause, âge habituel de survenue du cancer du vagin.

En 1987, le registre comptait 519 cas d'adénocarcinomes à cellules claires du col et du vagin (62). Vingt-cinq nouveaux cas étaient recensés en 1990 et vingt-trois autres cas en 1991 (32). En juin 1997, 695 cas étaient dénombrés (2/3 rapportaient leur exposition au D.E.S *in utero*).

Enfin en 2001, le registre totalisait 715 cas d'adénocarcinomes à cellules claires du col et du vagin (92) et parmi ces femmes, 62 % avaient été exposées au D.E.S *in utero*.

1.4.2. L'essai de Dieckmann : point de départ d'autres études

L'essai de Dieckmann (25), deuxième cohorte historique, analysait sur 28 ans les cas de 826 mères traitées par D.E.S (vs 804 témoins), 414 filles (vs 393 témoins) et 426 fils (vs 423 témoins) exposés *in utero*.

Dieckmann était l'un des premiers à avoir remis en cause dès 1953, l'intérêt du diéthylstilbestrol dans la prévention des complications tardives de la grossesse.

Vingt-cinq ans plus tard, en 1978 en Grande-Bretagne, Brackbill (12) réévaluait l'essai de Dieckmann à l'aide d'outils statistiques plus performants. Elle apportait alors certaines précisions importantes qui n'avaient pas été mises en évidence à l'époque. L'augmentation du nombre des avortements du 2^e trimestre, des accouchements prématurés et des morts néonatales chez les femmes traitées par D.E.S était en fait statistiquement significative par rapport au groupe placebo (12).

La population étudiée par Dieckmann devenait alors le point de départ de plusieurs grandes études.

Dès 1978, Bibbo (9) évaluait le risque de survenue de cancer du sein chez les mères exposées et Gill (31) réalisait une des premières études chez les fils exposés au D.E.S *in utero*.

Vessey (95) étudiait à partir de 1983 les répercussions psychologiques liées à la prise de Distilbène®. La culpabilité et l'anxiété des patientes concernées devaient désormais être pris en charge au même titre que les anomalies physiques.

1.4.3. Le « DESAD project »

Le « DESAD project » est l'abréviation de « DES and Adenosis project ». Cette étude américaine de cohorte était primordiale. Elle était mise au point en 1974 par l'institut national du cancer (NCI). Les principaux buts de cette étude prospective étaient de connaître la prévalence, l'incidence et l'histoire naturelle des lésions du tractus génital chez les femmes exposées à des oestrogènes de synthèse *in utero* par rapport aux témoins (53).

Elle comparait 3386 sujets exposés à une dose moyenne de 4190 mg de diéthylstilbestrol à 1203 témoins provenant de quatre centres américains : Houston, Boston, Rochester, et Los Angeles. La coordination de l'étude se faisait à la « Mayo Clinic » de Rochester (53).

Les femmes étaient incluses dans l'étude soit, à partir de l'exploitation des dossiers médicaux (ou parce qu'elles étaient adressées par leur médecin) soit, parce qu'elles consultaient d'elles-mêmes avec un document écrit prouvant leur exposition au D.E.S.

Les témoins étaient recrutés dans les maternités de Boston parmi des filles du même âge ou parmi les sœurs des filles exposées *in utero* lorsque c'était possible (53).

De 1974 à 1983, chaque femme de la cohorte bénéficiait d'un examen clinique annuel. Puis, dans la deuxième partie du projet de 1983 à 1989, seul un questionnaire leur était envoyé.

Au total, 8935 frottis cervico-vaginaux étaient interprétés. Dès 1981 on pouvait observer une relation étroite entre les anomalies vaginales chez les filles exposées *in utero* et le moment de la prise de D.E.S par la mère (73).

De nombreuses études américaines reprenaient alors la population du « DESAD project » pour étudier les différents impacts du diéthylstilbestrol sur la population exposée.

Cette population était le point de départ de l'étude de Robboy sur l'adénose vaginale et les anomalies du col de l'utérus rencontrées chez les femmes exposées *in utero* (73).

Ces anomalies étaient observées en France par Henry-Suchet (38) pour l'adénose vaginale et par Belaïsch (7) pour les anomalies du col de l'utérus.

Avec l'avènement de l'hystérosalpingographie, Kaufman (50) décrivait de manière plus précise les anomalies morphologiques de la cavité utérine. Ces anomalies avaient des conséquences obstétricales et de nombreuses études anglo-saxonnes suivaient alors l'évolution des grossesses de patientes exposées pendant leur vie fœtale (4,79).

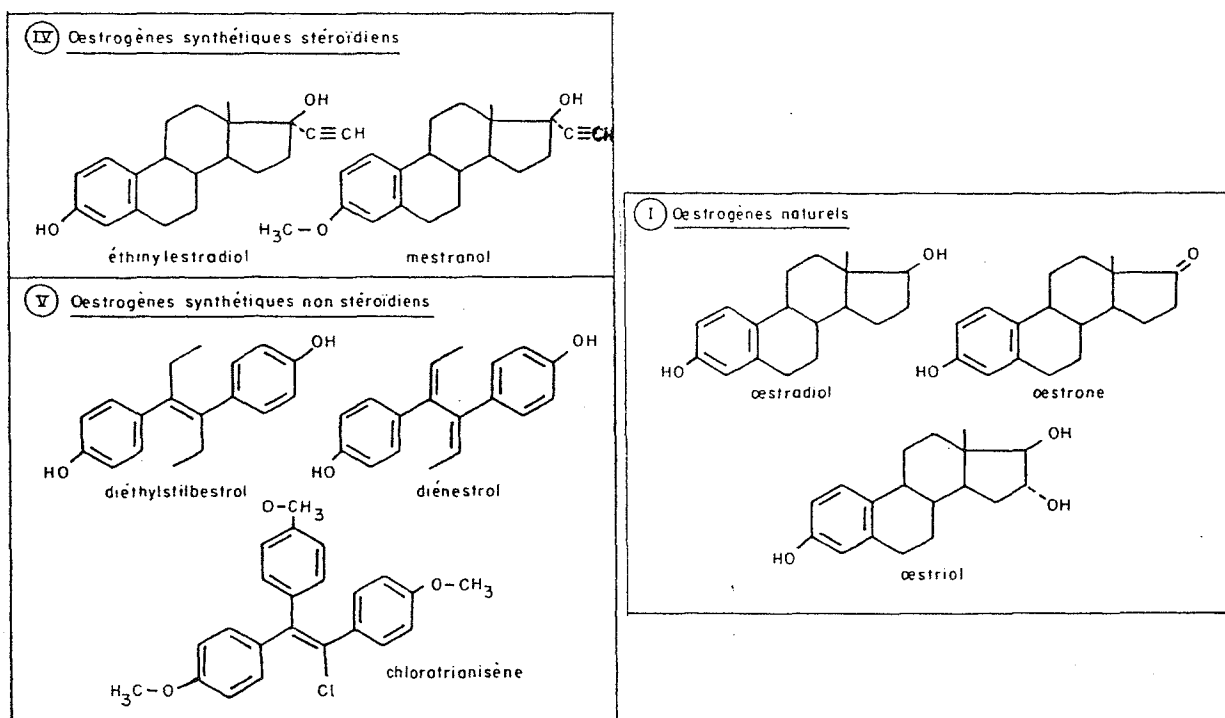
C'est aussi à partir du « DESAD project » que Noller (68) analysait la fréquence des pathologies auto-immunes chez les patientes exposées *in utero*.

Finalement, c'est à partir de ces grandes études dont l'interprétation est souvent délicate, que pourront apparaître des éléments permettant d'évaluer le risque transgénérationnel lié à l'utilisation du diéthylstilbestrol.

2. LE DIETHYLSTILBESTROL

2.1. Rappel de la classification et des structures chimiques des oestrogènes

Il existe pour les oestrogènes une relation étroite entre leur structure chimique et leurs effets secondaires cliniques et biologiques.



Formules chimiques des oestrogènes naturels et de synthèse (74)

Ainsi à côté de l'oestrogène naturel de référence, le 17 β œstradiol, il existe depuis 1938 des oestrogènes de synthèse que l'on peut séparer en deux groupes :

2.1.1. Les oestrogènes de synthèse stéroïdiens

Les oestrogènes de synthèse sont représentés par l'éthinylestradiol et ses dérivés (mestranol et moxestrol). Ils sont caractérisés par l'adjonction d'un radical éthinyl en C17 à la molécule naturelle de référence (œstradiol). Ce radical empêche la transformation, même partielle *in vivo* de ces produits en œstrogène naturel (74).

2.1.2. Les oestrogènes de synthèse non stéroïdiens

Les oestrogènes de synthèse non stéroïdiens sont les « plus artificiels » des oestrogènes puisqu'ils n'ont plus la structure stéroïdienne de base des hormones sexuelles. Cette classe est essentiellement représentée par le diéthylstilbestrol et le diénestrol (74).

Ils diffèrent de la molécule naturelle par l'apparition d'un cycle phényl en D. Les structures phényles en A et en C confèrent à la molécule une puissance d'action nettement supérieure à la molécule initiale mais également, et en contre partie, de nombreux effets secondaires. Par la suite, quand la chaîne située entre les deux structures phényles était modifiée, on obtenait des effets encore accrus.

Ainsi le D.E.S administré par voie orale est 5 fois plus puissant que l'œstradiol (59).

Le diénestrol et l'hexestrol sont des dérivés alkylés du stilbestrol dont la structure chimique et la pharmacocinétique s'apparentent au D.E.S. Sous la forme de sels de dipropionate, ces molécules ont la même puissance d'action que le diéthylstilbestrol mais elles ont une durée d'action plus longue (59).

Si les différents dérivés oestrogéniques de synthèse présentent des puissances d'activité diverses, ils appartiennent néanmoins à la même classe thérapeutique des oestrogènes. Ils ont donc une action physiologique identique.

2.2. Rappels des actions physiologiques des oestrogènes

Le diéthylstilbestrol, comme tous les oestrogènes de synthèse, a un effet antigonadotrope et inhibiteur de l'ovulation d'où découlent les effets suivants (74) :

- maintien des caractères sexuels secondaires chez la femme
- inhibition de la libération de FSH provoquant l'atrophie de l'ovaire et l'inhibition de l'ovulation
- hyperhémie et prolifération cellulaire au niveau de l'épithélium utérin
- sécrétion accrue de la glaire cervicale
- augmentation de la contraction des trompes et inhibition de l'implantation de l'œuf dans la cavité utérine
- croissance de l'épithélium vaginal, en particulier des cellules kératinisées et à noyaux pycnotiques

2.3. Des indications aux contre-indications

La première indication des oestrogènes de synthèse était proposée par Huggins en 1941 dans le traitement du cancer de la prostate hormonodépendant (82).

En 1948, Smith (81) proposait à son tour, d'utiliser le D.E.S dans le domaine de la gynécologie-obstétrique afin de prévenir et traiter différentes complications de la grossesse.

La majeure partie du travail de Smith était consacrée à l'étude des complications tardives de la grossesse chez 11 femmes diabétiques traitées par stilboestrol. Seules 6 d'entre elles donnaient naissance à un enfant à terme, 3 fœtus étant morts *in utero*. Smith recommandait donc, devant ces résultats décevants, d'utiliser le D.E.S de manière prophylactique afin que les femmes diabétiques intègrent un risque de complications tardives identique à celui des femmes non diabétiques (81).

A l'issue de ses premiers travaux, les indications suivantes étaient retenues chez la femme enceinte (81) :

Prévention :

- des accouchements prématurés
- des avortements tardifs, des avortements à répétition et de la mortinatalité
- des complications tardives associées à un déficit en progestérone

Traitement :

- des métrorragies de la grossesse
- et des menaces d'avortements.

Même si l'utilisation du D.E.S dans ces indications n'avait jamais démontré son efficacité (25), son emploi s'élargissait à de nombreuses situations cliniques en endocrinologie et en gynécologie-obstétrique.

A titre d'exemple, en France en 1961, soit 7 ans après l'essai de Dieckmann, la monographie du dictionnaire Vidal concernant le Distilbène® mentionnait que « le Distilbène était le premier et le plus actif des oestrogènes de synthèse » (annexe 2).

Chez l'homme, les indications concernaient aussi bien le cancer de la prostate métastasé que l'orchite ourlienne (annexe 2).

Chez la femme, les indications comportaient aussi bien les dysménorrhées de la jeune fille, l'infantilisme génital, les bouffées congestives, les troubles de la ménopause et les cancers du sein avec métastases (annexe 2).

Les menaces d'avortement et les avortements à répétition étaient les deux seules indications retenues en France concernant la grossesse contrairement à la multiplicité des indications obstétricales aux Etats-Unis (57).

Cette réduction des indications en France était relativement importante dans la comparaison des répercussions américaines et françaises (57).

Il fallait donc attendre 1976 pour qu'en France l'indication « menaces d'avortement » disparaisse de la monographie du D.E.S (91).

A partir du 5 février 1977, six ans après l'interdiction d'utilisation du D.E.S aux Etats-Unis (91), la monographie du produit signalait désormais que la spécialité était contre-indiquée chez la femme enceinte ou susceptible de l'être (annexe 3).

La rubrique « contre-indication » s'agrandissait au détriment des « indications ». Dorénavant le syndrome d'hyperoestrogénie, les cancers gynécologiques et mammaires chez la femme en période d'activité génitale, les fibromes et polypes utérins ainsi que les maladies thrombosantes étaient des contre-indications absolues à l'utilisation du D.E.S pendant la grossesse (annexe 3).

La révision de l'ensemble des oestrogènes (naturels et de synthèse) par la commission de révision des dictionnaires de spécialités pharmaceutiques avait lieu en 1982 et les contre-indications absolues, en particulier concernant la grossesse, étaient imposées à toutes les spécialités concernées (91).

Actuellement, en 2002 (annexe 4), une seule indication est retenue pour le diéthylstilbestrol : le cancer de la prostate.

Les «contre- indications» sont maintenant classées en «contre-indications absolues» (chez la femme et la femme enceinte) et en «contre-indications relatives» chez l'homme concernant le risque thrombogène des oestrogènes.

2.4. Posologies et formes d'administration

2.4.1. Les posologies initiales selon Smith

Rappelons que Smith était le premier à proposer le schéma thérapeutique du diéthylstilbestrol. Ce schéma était basé sur les dosages de prégnandiol urinaires des femmes enceintes présentant une complication tardive de la grossesse (81).

Lorsque ces taux étaient inférieurs aux taux rencontrés dans les grossesses dites «normales», il convenait de «supplémenter» cette insuffisance hormonale par le diéthylstilbestrol, à des posologies permettant de se rapprocher le plus possible des concentrations physiologiques.

Smith proposait ainsi le schéma thérapeutique suivant : administration orale de 5 mg/jour de diéthylstilbestrol à partir de la 6^e ou 7^e semaine de grossesse, avec une augmentation de 5 mg tous les 15 jours pour un maximum de 150 mg à la 35^e semaine (81).

Si le traitement était prescrit plus tardivement, par exemple à la 20^e semaine de grossesse, la posologie initiale était alors de 50 mg et le traitement était poursuivi selon le schéma habituel (81).

semaines de grossesse	dosage (mg)
7-8	5
9-10	10
11-12	15
13-14	20
15-16	25
17-19	37,5
20-21	50
22-23	67,5
24-25	75
26-27	87,5
28-29	100
30-31	112,5
32-33	125
33-35	150

Schéma thérapeutique du diéthylstilbestrol selon Smith (81)

La posologie totale ainsi recommandée pendant la grossesse était de 10000 mg à 12000 mg de diéthylstilbestrol.

2.4.2. Les posologies utilisées aux Etats-Unis

Les premières études américaines étaient basées sur le schéma thérapeutique établi par Smith. Dans l'essai de Dieckmann (25), les détails des posologies et des durées des traitements étaient bien documentés (dose moyenne totale pour une grossesse de 12046 mg). Il n'en était pas de même pour d'autres études (53).

La dose moyenne totale utilisée par les quatre centres du « DESAD project » était de 4190mg, soit trois fois moins que la posologie totale préconisée par Smith (53). Les mères incluses par le « Massachusetts General Hospital » à Boston recevaient une posologie totale de 10424 mg alors que celles incluses par le « Baylor College of Medicine » à Houston recevaient une dose six fois moins importante (de l'ordre de 1625mg) (53).

La durée du traitement différait selon les états (53). Soixante-dix-huit pour cent des patientes incluses à Boston avaient débuté le traitement au premier trimestre contre 65% à Rochester.

En définitif, la date du début de traitement était connue dans 70% des cas, la durée du traitement dans 29% des cas et la posologie totale pour 26% de la cohorte.

Ainsi, à côté du protocole médicamenteux initial, il existait des différences significatives dans les prescriptions faites aux Etats-Unis. C'est pour cette raison que l'étude de suivi devait se poursuivre dans chaque centre afin de déterminer des risques globaux selon la dose totale reçue ou le moment d'exposition au diéthylstilbestrol *in utero*.

2.4.3. Les posologies utilisées en France

Plusieurs formes galéniques étaient disponibles en France : comprimés à 1 mg et à 5 mg, ampoules injectables à 2 et 5 mg et une forme buvable en gouttes (20 gouttes=1 mg).

En 1950, les laboratoires UCB-Fraysse reprenaient la commercialisation du D.E.S avec la forme comprimé à 5 mg et 25 mg uniquement .

Plusieurs auteurs français pensaient que les posologies utilisées en France étaient identiques à celles préconisées aux Etats-Unis (82,72,15).

D'autres supposaient pourtant que les durées d'administration avaient été beaucoup plus limitées dans notre pays pour la simple raison qu'il s'agissait de protéger exclusivement la grossesse débutante (57,94) et que le traitement était arrêté après normalisation des dosages hormonaux (13).

Plusieurs médecins (57) ajoutaient, de part leur expérience, qu'un grand nombre de femmes ne suivaient pas le traitement aussi longtemps qu'il leur avait été indiqué.

La conclusion était que les femmes françaises auraient été protégées par le scepticisme des médecins et par leur propre indiscipline (29). Même si les posologies utilisées en France étaient moindres que celles utilisées aux Etats-Unis, il convenait de faire le nécessaire pour réaliser une prise en charge optimale des patientes et patients concernés.

2.5. Pharmacocinétique

2.5.1. Absorption

Les études de biodisponibilité chez l'animal montraient qu'après administration orale, le D.E.S était facilement résorbé au niveau de l'intestin proximal, à raison de 20% (32).

Il subissait une dégradation importante lors du premier passage hépatique.

Le pic plasmatique maximum intervenait 20 à 40 minutes après l'administration orale.

2.5.2. Distribution et métabolisme

Selon ces études, le D.E.S une fois absorbé, était rapidement distribué dans l'ensemble des compartiments de l'organisme.

Le premier passage hépatique jouait un rôle important dans la production de deux métabolites actifs : l'hydroxydiénestrol et l'hydroxydiéthylstilbestrol (59).

On devait découvrir par la suite que ces métabolites étaient capables de se lier par liaisons covalentes à l'ADN en induisant des aberrations chromosomiques, en augmentant les échanges entre les brins d'ADN filles ou encore en rompant le fuseau mitotique traduisant la génotoxicité de la molécule (59).

2.5.3. Elimination

Après obtention du pic plasmatique, la concentration sanguine en D.E.S décroissait rapidement, d'abord de manière exponentielle en 5 à 6 heures. Puis survenait la seconde phase d'élimination dont la demi-vie était de 2 à 3 jours.

Un cycle entérohépatique venait se greffer sur cette cinétique d'élimination et la molécule et ses métabolites étaient excrétés après glucuroconjugaison au niveau des urines. Une faible partie était éliminée dans les fèces (32).

2.5.4. Passage transplacentaire

Les études du passage transplacentaire chez la souris montraient que le D.E.S n'était pas métabolisé par le fœtus. La molécule traversait le placenta pour s'accumuler dans l'appareil génital du fœtus où elle atteignait des taux trois fois plus élevés que dans le sang fœtal (59).

Le moindre apport d'œstrogène synthétique non stéroïdien à la mère, comme le diéthylstilbestrol, pouvait donc « troubler » l'environnement hormonal du fœtus et déterminer des anomalies dans le développement du tractus müllérien (65).

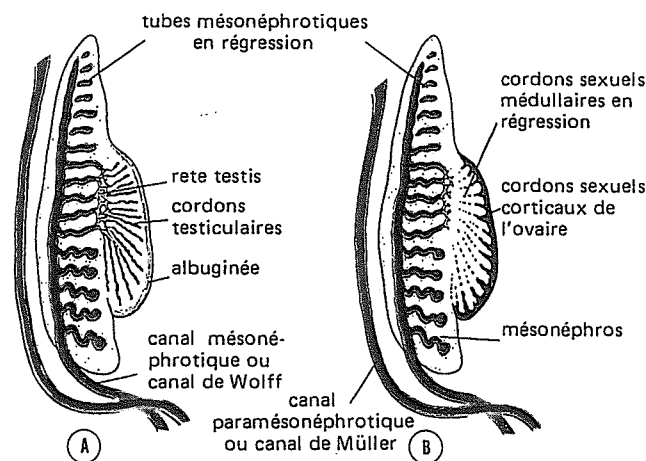
2.6. Mode d'action

Jusqu'en 1993, l'embryologie permettait d'expliquer l'action du D.E.S dans la genèse des anomalies morphologiques.

Ainsi, suivant le moment de l'exposition du fœtus au D.E.S, on observait soit des anomalies structurelles du col et de l'utérus (utérus en T), soit de simples éversions de l'épithélium cylindrique endocervical en dehors du col (adénose vaginale).

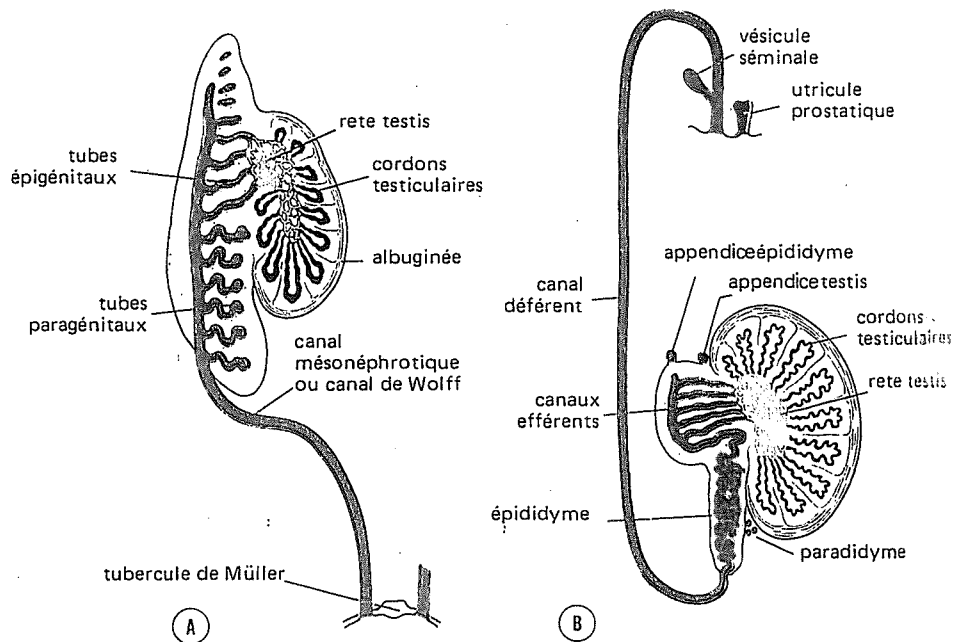
2.6.1. De l'embryogenèse à la pathogénie des actions du diéthylstilbestrol sur le tractus génital féminin

Rappelons qu'à la 6^e semaine du développement, les embryons humains des deux sexes possèdent deux systèmes pairs de conduits génitaux : les canaux de Wolff qui s'étendent du mésonéphros au cloaque et les canaux de Müller qui se sont formés parallèlement aux premiers et s'abouchent également dans le cloaque. Leur développement ultérieur dépend du sexe de l'embryon (54).



Selon Langmann (54) : Diagramme des voies génitales à la 6^e semaine de développement dans le sexe masculin A) et dans le sexe féminin B)

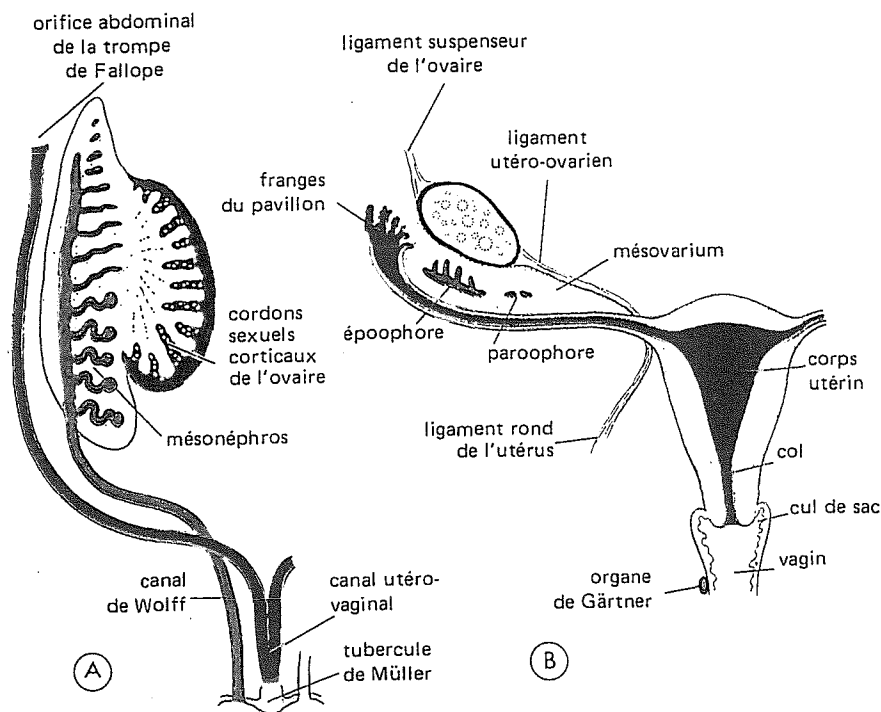
Si l'embryon est mâle, la voie génitale principale sera constituée par le canal de Wolff (canal déférent) et le canal de Müller disparaît en presque totalité à l'exception de l'hydatide sessile et de l'utricule prostatique.



Selon Langmann (54) : A) Diagramme des voies génitales masculines au 4^e mois du développement.

B) Voies génitales après la migration du testicule.

Si l'embryon est femelle, c'est le canal de Müller qui va atteindre son plein développement, pour former de la 9^e semaine à la fin du 3^e mois (22^e semaine) les trompes, l'utérus et la grande partie du vagin, tandis que le canal de Wolff disparaît en totalité, exception faite de quelques débris vestigiaux (54).



Selon Langmann (54) : A) Schéma des voies génitales féminines à la fin du 2^e mois du développement
 B) Les voies génitales après la descente de l'ovaire

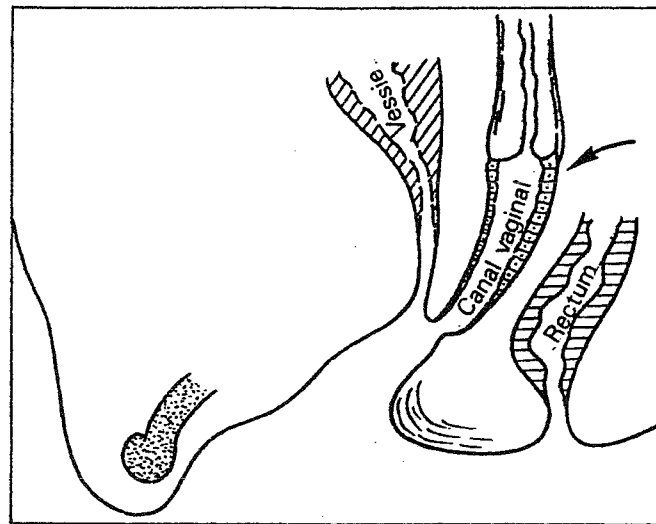
Deux hypothèses des actions principales du D.E.S sur l'appareil génital de l'embryon pouvaient être envisagées. D'une part un effet oestrogénique sur les structures müllériennes qui serait à l'origine de l'adénose vaginale et d'autre part une action sur les canaux de Wolff qui expliqueraient les kystes épидидymaires chez l'homme et les malformations utérines chez la femme (7).

De tout le tractus génital du fœtus de sexe féminin, seule la portion caudale des canaux de Müller destinée à la formation du col utérin répondait à l'action du D.E.S. La portion crâniale qui doit donner la muqueuse vaginale n'y était pas sensible (65).

Le D.E.S stimulait donc davantage les épithéliums müllériens comme l'épithélium de type endocervical que l'épithélium malpighien sinusal du tractus génital inférieur. Il semblait agir sélectivement sur le col utérin du fœtus (65).

En conséquence, lorsque le D.E.S était administré avant la 20^e semaine de gestation, au moment de la formation de l'utérus et du col utérin, il empêchait le modelage de celui-ci.

Le col n'apparaissait donc pas comme un museau de tanche bien formé, faisant protrusion au milieu du dôme vaginal mais comme un simple bourrelet. Il était revêtu d'un épithélium cylindrique de type endocervical qui s'étendait et débordait au-delà du bourrelet cervical sur les parois vaginales, expliquant ainsi la possibilité d'adénose vaginale (65).

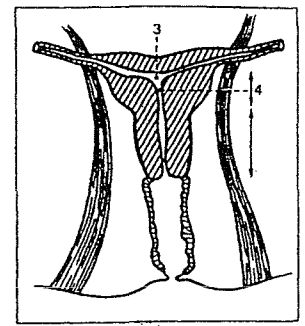
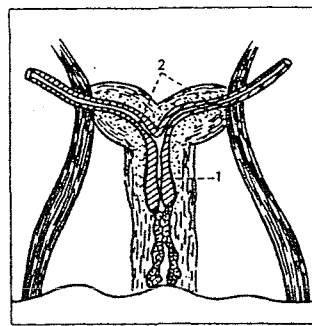
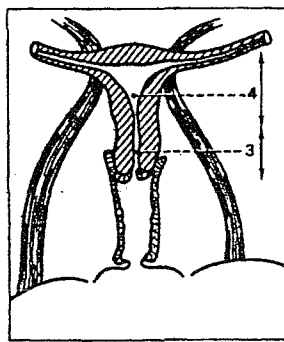
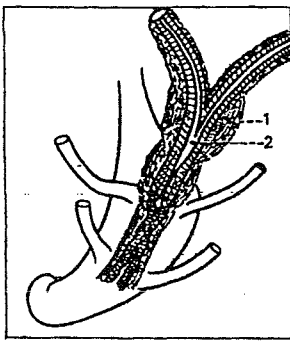


— Fœtus exposé au diéthylstilbestrol avant la 16^e semaine. Absence de modelage du col utérin. Absence de cul-de-sac vaginaux. L'épithélium malpighien de revêtement vaginal arrive au contact direct du bourrelet formé par le canal utérin (←).

Selon Minh (65)

C'est aussi ce développement exagéré de la portion caudale du canal utérin, qui expliquait les malformations utérines en T (65).

Par l'intermédiaire de l'hypertrophie du col utérin, le D.E.S modifiait la forme du corps utérin, sans agir sur sa structure intime et sur son développement (65).



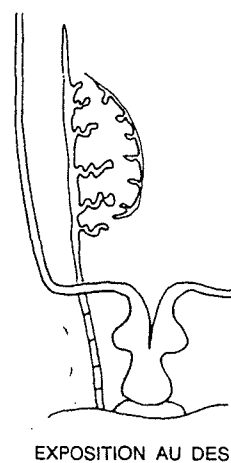
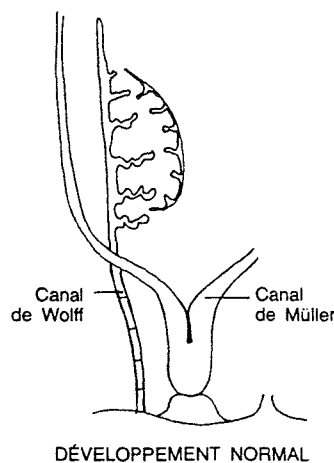
A la 16e semaine, normalement le mésenchyme primitif (1) se modèle le long du canal utérin (2) pour lui donner une forme en sablier. A la naissance, le col se raccourcit (3), le canal endocervical est plus court que la distance allant de l'orifice interne du col au fond utérin (4).

Chez le fœtus exposé au diéthylstilbestrol avant la 16e semaine, l'hypertrophie de la portion caudale des canaux de Müller (1) contraint les 2 portions moyennes (2) des canaux de Müller à diverger horizontalement. A la naissance, la cavité utérine est en forme de T (3) ; la distance allant de l'orifice interne du col au fond utérin est réduite (4).

Selon Minh (65)

L'action du D.E.S sur les canaux de Wolff permettait de compléter l'explication embryologique de l'utérus en T.

La régression excessive des canaux de Wolff sous l'effet du D.E.S obligeait les canaux de Müller à subir une incurvation et à diverger horizontalement l'un par rapport à l'autre. Cette divergence horizontale participait également à l'aspect en T de l'utérus tandis que l'incurvation vers l'intérieur des canaux de Müller rendait compte du rétrécissement de la cavité corporeale visible au-dessous des cornes et éventuellement de la dilatation en forme de bulbe sus-isthmique(7).



Effets du D.E.S sur les canaux de Wolff et de Müller selon Belaïsch (7)

Concernant les adénocarcinomes à cellules claires du col et du vagin, ils dériveraient soit des glandes para-urétrales, soit des vestiges wolffiens, l'origine müllérienne n'étant pas exclue (65).

2.6.2. Du mécanisme moléculaire à la pathogénie du diéthylstilbestrol

Il fallait attendre 1998 pour que soit avancée une explication moléculaire. Miller (64), avait observé que les souris dépourvues du gène fonctionnel *Wnt 7a* présentaient les mêmes anomalies du tractus génital féminin que les souris exposées *in utero* au D.E.S : culs-de-sac vaginaux sans profondeur, oviductes mal formés, présence de résidus du canal primitif et adénose vaginale.

Il constatait dans ces deux groupes, une désorganisation et un épaissement de la couche interne du muscle lisse utérin. A la naissance des souris exposées *in utero* au D.E.S, l'expression du gène *Wnt7a* paraissait fortement diminuée.

Il concluait que le diéthylstilbestrol entraînait une réduction de l'expression du gène *Wnt 7a*, gène important dans la mise en place du tractus génital féminin (64).

3. CAS CLINIQUE

Une femme de 27 ans, mariée depuis 4 ans, était adressée en consultation le 30 mars 1996 pour métrorragie minime survenue le jour même, sans algie pelvienne associée.

Les dernières menstruations dataient du 20 février 1996. Le saignement pour lequel elle consultait avait lieu au 21^e jour du cycle. Une grossesse étant souhaitée, la patiente ne prenait plus de moyens de contraception depuis 1991.

Ses antécédents personnels étaient marqués par une fausse-couche à 6 semaines d'aménorrhée ayant nécessité un curetage par aspiration en juin 1992.

En raison d'une leucokératose étendue et récidivante du col et du vagin, elle avait bénéficié d'un traitement par laser en février 1991 et mars 1995 avec dilatation d'une sténose cervicale. Les cycles menstruels paraissaient réguliers, de 24 à 28 jours et la courbe de température réalisée par la patiente confirmait bien l'ovulation aux alentours du 14^e jour du cycle.

A noter un tabagisme à 10 cigarettes par jour depuis plusieurs années.

La notion d'une exposition au Distilbène® *in utero* était confirmée par sa mère qui, après 5 fausses-couches dont un mort-né, avait été traitée par cet œstrogène de synthèse tout au long de sa grossesse à des doses qu'elle avait oubliées.

A l'examen clinique de la patiente, on notait une taille de 1m68 pour un poids de 65,2 kg. La tension artérielle était à 10/5. La palpation abdominale était souple, sensible au niveau hypogastrique, sans adénopathie inguinale.

L'examen au spéculum mettait en évidence des métrorragies de faible abondance, le col était ferme, l'utérus non douloureux, les culs de sacs vaginaux libres, souples et indolores au toucher vaginal.

Le dosage des β HCG était négatif et le bilan biologique éliminait, dans un premier temps, les principales causes de dysménorrhées. Plus tard, le bilan de stérilité devait être entrepris.

Il n'y avait pas d'antécédent d'exposition aux toxiques, de chirurgie pelvienne, ni d'infection génitale dans le couple. Les sérologies *mycoplasma hominis* et *chlamydiae*

trachomatis, syphilitique, et VIH 1 et 2 (virus de l'immunodéficience humaine) étaient négatives.

Les examens réalisés chez cette malade éliminaient tout d'abord une anovulation puisqu'il existait un décalage de la courbe thermique à partir du 14^e jour suivi d'un plateau dans la seconde partie du cycle. Les taux de FSH, LH et de prolactine plasmatiques étaient normaux ainsi que les dosages de 17 β oestradiol, prolactine, sulfate de déhydroépiandrostérone, delta-4 androstènedione et testostérone. Une atteinte neuro-pituitaire ou hormonale périphérique étaient donc éliminées. Le bilan sérologique et immunologique ne décernait aucune anomalie.

Plus tard, la colposcopie montrait une zone blanchâtre de leucoplasie sur l'exocol et la paroi droite du vagin, lésion lugol négative. Le col paraissait sténosé malgré une dilatation réalisée un an auparavant. Le frottis cervico-vaginal ne montrait pas de signe cytologique de malignité. Les prélèvements vaginaux ne retrouvaient pas de cellule anormale ni de germe pathogène en culture. La biopsie d'endomètre, réalisée en mars 1995 mettait en évidence une muqueuse endométriale non fonctionnelle en rapport avec des index de pulsabilité élevés au doppler des artères utérines.

L'échographie pelvienne distinguait un petit utérus hypoplasique d'une hauteur chiffrée inférieure à 60 mm, un diamètre antéro-postérieur de 21 mm, et un diamètre transversal de 44 mm. Elle éliminait un syndrome des ovaires polykystiques.

L'hystérosalpingographie confirmait la suspicion d'un petit utérus (hystérométrie évaluée à 5 cm), qu'on visualisait en forme de T avec un pli probable dans le défilé cervical (long) mais un passage tubaire sans difficulté éliminant, là encore, tout obstacle à la fécondation.

L'examen clinique complet du partenaire était normal. Aucune anomalie biologique hormonale centrale ou périphérique n'était détectée. Le spermogramme et la spermoculture, répétés à deux reprises, étaient normaux, sans anomalie de la mobilité ou du nombre de spermatozoïdes ; on ne notait pas la présence d'anomalie immunologique. (absence d'anticorps anti-spermatozoïdes) et le test de migration était négatif.

Ainsi, après avoir éliminé les principales étiologies de stérilité chez ce couple, en particulier:

- les causes infectieuses (*mycoplasme/chlamydiae*)
- les causes hormonales (exploration des axes hormonaux normaux)
- et les anomalies de la glaire, des spermatozoïdes et de leur interaction,

On pouvait retenir que les anomalies morphologiques utérines typiques présentées par la patiente (utérus en T) et la notion d'exposition au diéthylstilbestrol *in utero* suffisait à expliquer les difficultés du couple à avoir un enfant.

L'imputabilité du diéthylstilbestrol devait donc être retenue chez cette patiente consultant pour une infécondité secondaire.

4. LES EFFETS SECONDAIRES

4.1. Risques chez les mères traitées par diéthylstilbestrol pendant la grossesse

4.1.1. Tolérance du diéthylstilbestrol

Le diéthylstilbestrol étant un œstrogène de synthèse non stéroïdien, certains effets secondaires transitoires, liés à cette classe, pouvaient être observés après une première administration orale chez la femme enceinte : anorexie, nausées, vomissements et crampes abdominales persistaient en général une à deux semaines (59).

Lorsque des posologies plus importantes étaient utilisées, dans le cadre d'une contraception post-coïtale par exemple, des nausées et des vomissements, des céphalées, des vertiges, une prise de poids avec rétention hydro-sodée, une mastodynie ou un spotting vaginal et des diarrhées pouvaient alors être observés (59).

Plus les posologies étaient importantes, plus les risques cardiovasculaires et surtout thrombo-emboliques étaient majorés, comme on peut encore l'observer lors de chimiothérapies de cancer de la prostate.

Smith (81) soulignait néanmoins que le diéthylstilbestrol était tellement bien toléré qu'il ne devait y avoir aucune hésitation à traiter de manière préventive pendant la grossesse.

4.1.2. Risque tumoral

La première étude concernant les risques tumoraux chez les femmes traitées pendant leur grossesse était réalisée par Bibbo (9) en 1978.

Cette étude prospective incluait des femmes qui avaient participé à l'essai de Dieckmann entre 1950 et 1953. La posologie moyenne totale de diéthylstilbestrol était de 12046 mg (9).

Depuis lors, elles avaient été régulièrement suivies et les résultats étaient publiés en 1978, après 25 ans de recul. Parmi les 693 femmes exposées au D.E.S, 32 cancers du sein étaient détectés, soit 4,6% vs 3,1% (21 cancers du sein chez les 668 femmes témoins). La différence n'était pas significative pour ce type de cancer et pour d'autres tumeurs du tractus génital systématiquement recherchées.

La deuxième étude, nommée « The mother study cohort » réalisée par Colton (21) était basée sur le suivi de 3029 patientes ayant reçu une dose moyenne totale de diéthylstilbestrol de 4190 mg pour une grossesse entre 1940 et 1960 (21).

Il concluait, par l'intermédiaire de trois questionnaires envoyés respectivement en 1981, 1984, et 1989, que les femmes traitées par diéthylstilbestrol pendant leur grossesse avaient un risque accru de développer un cancer du sein (1,29). La présence de facteurs de risque ne pouvant pas, à eux seuls, expliquer cette différence (21).

L'incidence cumulée du cancer du sein augmentait plus vite avec le temps chez les femmes exposées : 1,53% à vingt ans vs 1,29% chez les non exposées et 3,77% à trente ans vs 2,87%. A l'âge de trente ans, cette incidence cumulée se stabilisait. La taille de la tumeur était la même dans les deux groupes, ce qui éliminait un biais d'augmentation du dépistage dans le groupe traité (21).

Récemment, ces deux études discordantes dans leurs résultats, étaient réactualisées afin d'évaluer le risque carcinologique et en particulier le risque de cancer du sein à long terme chez ces femmes traitées pendant la grossesse (87).

Après 50 ans de recul et en incluant les femmes ménopausées, le risque de cancer du sein chez la femme exposée au D.E.S pendant la grossesse pouvait donc être réévalué (87).

Les femmes exposées au D.E.S, comparées aux femmes non exposées des deux populations réunies avaient un risque relatif global de développer un cancer plus élevé : 1,1. Le seul risque significatif était retrouvé pour le cancer du sein : 1,27.

Cancer site	Mothers Study			Dieckmann Study			Combined cohort
	Exp.	Unexp.	RR (95% CI)	Exp.	Unexp.	RR (95% CI)	RR (95% CI)
All cancers	561	509	1.07 (0.95 –1.21)	132	100	1.28 (0.98 –1.66)	1.10 (0.99 –1.23)
Oesophagus	2	6	0.32 (0.07 –1.06)	0	0	–	–
Stomach	9	5	1.74 (0.58 –5.20)	2	0	–	2.13 (0.74 –6.14)
Colorectal	71	71	1.06 (0.77 –1.47)	13	7	1.80 (0.72 –4.51)	1.13 (0.83 –1.53)
Liver	6	5	1.16 (0.35 –3.79)	1	0	–	1.35 (0.43 –4.25)
Biliary	5	3	1.67 (0.40 –6.99)	0	0	–	–
Pancreas	18	16	1.09 (0.55 –2.13)	1	1	0.97 (0.06 –15.55)	1.08 (0.56 –2.08)
Lung	72	55	1.27 (0.89 –1.80)	16	10	1.59 (0.72 –3.50)	1.31 (0.95 –1.81)
Lymph/haemat ^c	46	39	1.14 (0.74 –1.75)	5	4	1.22 (0.33 –4.55)	1.14 (0.76 –1.72)
Non-Hodgkins	31	21	1.43 (0.82 –2.48)	3	2	1.42 (0.24 –8.49)	1.43 (0.84 –2.42)
Hodgkins	1	4	0.24 (0.03 –2.16)	0	0	–	0.24 (0.03 –2.16)
Melanoma	15	16	0.90 (0.45 –1.83)	3	2	1.56 (0.26 –9.38)	0.97 (0.50 –1.86)
Connective tissue	7	3	2.30 (0.59 –8.89)	0	0	–	–
Breast	227	172	1.29 (1.06 –1.57)	63	49	1.23 (0.85 –1.78)	1.27 (1.07 –1.52)
Cervical	11	21	0.51 (0.25 –1.06)	5	1	4.71 (0.55 –40.45)	0.71 (0.37 –1.35)
Endometrial	34	35	1.01 (0.63 –1.62)	8	11	0.66 (0.27 –1.65)	0.92 (0.60 –1.39)
Ovarian	22	32	0.67 (0.39 –1.15)	6	6	0.94 (0.30 –2.93)	0.72 (0.44 –1.17)
Urinary tract ^c	8	9	0.85 (0.33 –2.21)	4	1	3.65 (0.41 –32.73)	1.15 (0.50 –2.66)
Bladder	10	7	1.37 (0.52 –3.61)	1	1	0.95 (0.06 –15.22)	1.32 (0.53 –3.29)
Brain	6	10	0.58 (0.21 –1.59)	1	2	0.49 (0.04 –5.44)	0.56 (0.22 –1.42)
Thyroid	7	8	0.85 (0.31 –2.33)	1	3	0.33 (0.03 –3.15)	0.71 (0.28 –1.75)
Unspecified	14	22	0.61 (0.31 –1.20)	4	4	0.95 (0.24 –3.81)	0.67 (0.37 –1.22)
Person years	115 853	112 840		27 714	26 886		

Présentation des résultats selon la publication originale de Titus-Ernstoff (87).

Risques relatifs des différents cancers chez une femme traitée par D.E.S pendant la grossesse d'après « The Mothers Study » de Colton, l'étude de Dieckmann et les deux cohortes réunies.

La prise en compte des antécédents familiaux de cancer du sein, de la prise de contraception orale ou d'autres hormones à visée thérapeutique ne modifiait en rien le risque observé de cancer du sein (87).

D'autre part, Calle en 1996 (19), dans le cadre d'une étude prospective chez des femmes américaines, concluait que la mortalité était plus importante chez les femmes présentant à la fois un cancer du sein et un antécédent d'exposition au D.E.S durant une grossesse par rapport à celles qui n'avaient pas été exposées.

Il collectait 1574 cas de cancer du sein d'évolution mortelle parmi 501536 femmes sans antécédent de cancer du sein familial identifié en 1982.

Le nombre de femmes qui avaient été exposées au D.E.S était de 3,9 %. L'association cancer du sein et D.E.S était retrouvée de manière significative chez les femmes entre 25 et 35 ans.

Les auteurs concluaient qu'un risque majoré de cancer du sein de mauvais pronostic existait chez les femmes traitées par diéthylstilbestrol (19).

D'autre part, la ménopause et l'utilisation d'hormones de synthèse autre que le D.E.S ne paraissaient pas être des facteurs favorisant au développement du cancer du sein (19).

4.2. Risques chez les filles exposées au diéthylstilbestrol *in utero*

4.2.1. Risque tumoral

4.2.1.1. L'adénocarcinome à cellules claires du col et du vagin

.- Données épidémiologiques

• Aux Etats-Unis

Le risque de survenue d'adénocarcinomes à cellules claires du col ou du vagin chez les jeunes femmes exposées au D.E.S *in utero* était estimé à partir des cas colligés dans le registre de Herbst entre 0,14 ‰ et 1,4 ‰ (41).

Si environ trois à quatre millions de patientes avaient pris du D.E.S pendant leur grossesse aux Etats-Unis (67), ce qui représentait la naissance de 3 500 000 enfants soit près de 1700000 filles. L'apparition de 1700 cancers du vagin secondaires à l'exposition au D.E.S *in utero* devraient être déclarés aux Etats-Unis jusqu'en 2010 (10).

Rappelons qu'en 2001, le registre mondial comptait 715 cas d'adénocarcinomes à cellules claires du col et du vagin. La nécessité de savoir poser le diagnostic est donc encore d'actualité (92).

- En Europe

En Europe, seuls les Pays-Bas avaient ouvert un registre qui centralisait le nombre d'adénocarcinome (93). Au 1^{er} janvier 1986, 39 cas d'adénocarcinomes à cellules claires du col de l'utérus et du vagin étaient enregistrés, 24 d'entre eux étaient liés au D.E.S. Entre 1969 et 1980, 16 cas étaient enregistrés et 23 autres entre 1980 et 1989 (93).

- En France

Le premier cas d'adénocarcinome vaginal à cellules claires était observé en 1974 par Barrat, à l'institut Gustave Roussy à Villejuif, dans le service de pédiatrie (5).

En reprenant le chiffre de 80000 filles exposées *in utero*, et en supposant un taux d'adénocarcinome vaginal à 1 ‰, environ 80 cas devraient être diagnostiqués à en France jusqu'en 2016 (28).

En 1990, une vingtaine de cas était répertoriée et une dizaine au moins n'avait pas été enregistrée en raison de l'absence d'un registre de cancers (15), contrairement aux Pays-Bas.

- Circonstances de découverte

Cliniquement, le dépistage peut être précoce et se fait devant la répétition de métrorragies souvent attribuées, chez la jeune fille, à des irrégularités du cycle menstruel.

L'âge d'apparition de ces tumeurs se situe entre 7 et 30 ans (42). L'âge moyen de survenue de la maladie est de 19 ans, 95% des patientes ayant plus de 14 ans lors du diagnostic. Un cas a été décrit à l'âge de 48 ans (44).

Les prescriptions s'étant étendues en France de 1951 à 1977 (13), la plus jeune des patientes aurait 25 ans et la plus âgée 51 ans en 2002. La vigilance reste donc de règle chez une femme présentant des métrorragies dont on suspecte une exposition au D.E.S *in utero*.

- Diagnostic

L'examen gynécologique au spéculum peut faire découvrir un col inhabituel. Les quatre parois du vagin doivent être soigneusement examinées.

Les adénocarcinomes à cellules claires peuvent présenter un aspect morphologique à composante solide, papillaire, tubulo-cystique ou combinée. Leur localisation préférentielle est la paroi postérieure du tiers supérieur du vagin ou le col utérin ; mais toutes les autres parois peuvent être affectées (88). D'autre part, l'infiltration en profondeur est souvent limitée.

Plus difficile est le diagnostic lorsque ces tumeurs sont de petite taille (quelquefois infra centimétriques) ou même parfois totalement invisibles en colposcopie. Le frottis systématique du col utérin et des parois vaginales prend alors toute son importance dans la prise en charge de ces patientes (88).

- Evolution

La survie à 5 ans pour l'ensemble des cas est de 80% mais dépend principalement du stade de la maladie au moment du diagnostic. Au stade 1 de la classification de FIGO, la survie à 5 ans est de 90% (10). Le pronostic est meilleur pour les formes tubulo-cystiques que pour les formes papillaires ou solides (10).

Le bilan d'extension locorégionale ou à distance est comparable à celui réalisé au cours des carcinomes pavimenteux primitifs du vagin. La surveillance clinique étroite doit être maintenue longtemps car l'apparition de métastases ganglionnaires lombo-aortiques, sus-claviculaires ou pulmonaires a été observé 10 à 20 ans après traitement (88).

TNM (UICC)	FIGO
T Tumeur	
Tis Épithélioma <i>in situ</i>	Stade 0
T0 Pas de signe de tumeur primitive	
T1 Tumeur limitée à la paroi vaginale :	Stade I
T1A – plus grand diamètre ≤ 20 mm	
T1B – plus grand diamètre > 20 mm	
T2 Tumeur intéressant les tissus sous-vaginaux mais sans s'étendre à la paroi pelvienne	Stade II
T3 Tumeur s'étendant à la paroi pelvienne	Stade III
T4 Tumeur intéressant la muqueuse vésicale et (ou) rectale et (ou) s'étendant au-delà du petit bassin (NB : la présence d'un œdème bulleux n'est pas un motif suffisant pour classer une tumeur comme T4)	Stade IVA
M1 Dissémination dans des organes éloignés	Stade IVB
TX On ne dispose pas des conditions minimales requises pour classer la tumeur primitive	
N Adénopathies régionales	
N0 Pas de signe d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux	
NX On ne dispose pas des conditions minimales requises pour classer les ganglions lymphatiques régionaux	
<i>Deux tiers supérieurs</i>	
N1 Signes d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux pelviens	
<i>Tiers inférieur</i>	
N1 Envahissement unilatéral des ganglions inguinaux mobiles	
N2 Envahissement bilatéral des ganglions inguinaux mobiles	
N3 Envahissement de ganglions inguinaux fixés	
M Métastases à distance	
M0 Pas de signes de métastases à distance	
M1 Présence de métastases à distance	
MX On ne dispose pas des conditions minimales requises pour apprécier la présence de métastases à distance	
Classification TNM postopératoire pT et pN : comme ci-dessus	

Classifications TNM et de FIGO des cancers du vagin (88)

- Effet dose ou effet temps ?

Le risque de survenue d'adénocarcinome vaginal à cellules claires n'apparaît pas lié à la dose de diéthylstilbestrol reçue par la mère pendant la grossesse, mais dépend étroitement du moment du début du traitement. Ce risque devient extrêmement faible lorsque l'exposition a débuté après la 16^e semaine d'âge gestationnel (42).

- D.E.S seul responsable?

Devant la rareté de cette tumeur chez les femmes exposées *in utero* (1‰ femmes exposées), Herbst (41) pensaient que le diéthylstilbestrol était un carcinogène incomplet et

que d'autres facteurs que ceux déjà étudiés favorisaient le développement de l'adénocarcinome.

C'est dans ce cadre de réflexion que Sandberg (77) publiait le cas de sœurs jumelles monozygotes exposées au D.E.S *in utero*. Une avait développé un adénocarcinome vaginal à cellules claires à l'âge de 17 ans alors que l'autre était indemne. Sandberg étudiait différents facteurs génétiques et environnementaux pouvant être en cause. A l'issue de cette recherche, seule la sérologie du virus *Epstein Barr* était significativement augmentée chez l'adolescente atteinte d'adénocarcinome.

Sandberg retenait donc un milieu hormonal identique pour les sœurs jumelles et une seule différence pour un séro-diagnostic viral d'un virus connu comme ayant un rôle carcinogène.

L'hypothèse du rôle oncogène de certains virus comme étant, à côté du D.E.S, un co-facteur au développement d'adénocarcinomes à partir d'un cas paraissait néanmoins peu probable et aucune autre donnée de la littérature ne venait confirmer cette hypothèse (6).

Par la suite, Palmer (70) s'interrogeait sur le fait de savoir si les oestro-progestatifs utilisés par les femmes exposées *in utero* ou les changements hormonaux engendrés par la grossesse et plus tard la ménopause auraient des impacts dans la genèse de l'adénocarcinome.

L'étude consistait à comparer 244 femmes porteuses d'un adénocarcinome et connues du registre de Herbst, à 244 témoins. L'intervalle moyen entre le début de l'étude et le diagnostic était de 18 ans.

Les résultats montraient que le changement hormonal induit par la grossesse ne semblait pas être un facteur favorisant l'apparition d'adénocarcinome. Par contre l'utilisation d'oestro-progestatifs augmentait le risque de survenue d'adénocarcinomes chez les jeunes femmes dont le diagnostic avait été porté avant l'âge de 20 ans. Après cet âge, la différence ne semblait plus significative.

Palmer concluait qu'il était peu probable que les hormones exogènes féminines utilisées dans un but contraceptif aient un impact significatif sur le développement de l'adénocarcinome (70).

L'âge moyen de ces femmes étant actuellement de 45 ans, il est évident que nous manquons encore de recul pour être certains que la ménopause et /ou le traitement hormonal substitutif ne soient pas des révélateurs ou des co-facteurs dans la genèse de l'adénocarcinome (70).

Dans 5 ans, environ 3,5 millions de femmes américaines ayant été exposées au D.E.S *in utero* auront atteint l'âge de la ménopause. Seul le suivi de ces femmes nous révélera la conduite à tenir quant à la prescription de traitements hormonaux substitutifs de la ménopause chez celles-ci afin d'être certain qu'aucune induction hormonale exogène ne favorise l'apparition d'adénocarcinomes (70).

4.2.1.2. Les néoplasies cervicales et vaginales intra-épithéliales

Selon Robboy (73), l'incidence des néoplasies cervicales et vaginales intra-épithéliales était de 15,7 ‰ chez les femmes exposées contre 8 ‰ chez les femmes non exposées. En plus d'une fréquence plus élevée de ces néoplasies chez les femmes exposées, l'âge moyen du diagnostic était nettement inférieur (20 ans) à celui de la population générale (45 ans) (52).

Si Trimble en 2001 (92) attribuait cette augmentation au seul fait que les filles exposées au D.E.S *in utero* étaient plus fréquemment examinées, d'autres raisons expliquaient la fréquence deux fois plus importante de néoplasies vaginales et cervicales intra-épithéliales observées chez ces femmes (71,52).

Khouzami (52) expliquait ainsi que l'adénose vaginale, se traduisant par la présence occulte de foyers épithéliaux glandulaires, pouvait faire le lit d'infections à *papilloma virus humain (HPV)* et à *virus herpes simplex (HSV)*, virus connus comme étant responsables de néoplasies du tractus inférieur. C'est donc indirectement que le D.E.S favoriserait, selon lui, les néoplasies vaginales et cervicales intra-épithéliales. Mais aucune preuve n'est venue confirmer cette hypothèse (73).

4.2.1.3. Autres risques tumoraux

Le risque tumoral global des femmes exposées *in utero* était principalement étudié par Hatch (37). Elle comparait un groupe de 4536 femmes exposées au D.E.S *in utero* à un groupe de 1544 femmes témoins. L'âge moyen de l'ensemble de ces femmes était de 24 ans. Après un recul de 16 ans, il apparaissait que les risques de cancer du sein, de l'ovaire, de l'endomètre ou de l'utérus (pour un âge moyen de 24 ans) n'étaient pas supérieurs aux risques de la population non exposée. Trois cas d'adénocarcinomes étaient diagnostiqués pendant l'étude dans le groupe des femmes exposées. Aucun risque supplémentaire n'était retrouvé chez ces femmes pour le cancer de la thyroïde, les cancers digestifs, pulmonaires, encéphaliques ou les hémopathies (37).

4.2.2. Risque non tumoral

4.2.2.1. L'adénose vaginale

- Définition et fréquence

Le terme d'adénose vaginale désigne la présence au niveau du vagin d'un épithélium glandulaire semblable à celui du canal cervical. Cet épithélium glandulaire peut réaliser un gigantesque ectropion ou former des zones isolées, à distance du canal cervical. Plus rarement il s'agit d'un épithélium glandulaire endométrial ou d'un épithélium cilié tubaire (91).

Les premiers cas français étaient décrits en 1975 par Henry-Suchet (38) mais la description de l'adénose vaginale avait été faite bien avant cette date puisque Preuschen en parlait déjà en 1877 (38).

Rappelons que le diéthylstilbestrol inhibe la différenciation de l'épithélium vaginal (qui se termine habituellement avant la 20^e semaine de gestation), ce qui aboutit à la persistance d'un épithélium müllérien (similaire à celui de l'endocol, de l'endomètre ou de la trompe) en dessous du niveau habituel, c'est-à-dire dans le tiers supérieur du vagin ou sur l'endocol (82).

L'adénose vaginale est donc une anomalie congénitale témoin d'une stimulation oestrogénique anormale au cours du développement de l'embryon (43).

Suivant les auteurs, le pourcentage d'adénose vaginale variait considérablement aussi bien chez les femmes exposées que chez les témoins.

Le « DESAD project » (73) retrouvait une adénose vaginale chez 20 à 30 % des femmes exposées au D.E.S *in utero* (examinées de façon systématique) et chez 60 % des femmes qui consultaient pour une symptomatologie précise. Parmi les témoins, 12% présentaient une adénose vaginale.

A titre de comparaison, 75% des femmes suivies par Herbst (43) en 1981, présentaient une adénose vaginale contre seulement 3% des femmes témoins.

Le mode de diagnostic choisi (prise en compte soit des résultats colposcopiques, soit des résultats des biopsies, soit des deux) suffisait à expliquer la différence de fréquence d'adénose vaginale rencontrée chez les femmes exposées dans ces différentes études (38).

Quant à la différence de fréquence d'adénose vaginale rencontrée chez les témoins (12 % selon le « DESAD project » vs 3 % selon Herbst), elle pouvait s'expliquer par le fait que cette ectopie existait chez la très jeune fille mais comme l'examen au spéculum n'était pas pratiqué à cet âge, elle n'était pas diagnostiquée (57).

Il n'en demeure pas moins que les filles de mères traitées par D.E.S paraissaient plus fréquemment atteintes d'adénose vaginale (40%) que le reste de la population (1 à 5%) (38).

- Effet dose ou effet temps ?

Dès 1979, O'Brien (69) démontrait que parmi 2940 femmes suivies, **la fréquence d'adénose vaginale chez les femmes exposées diminuait quand le traitement était prescrit plus tardivement au cours de la grossesse.**

Si le D.E.S était prescrit à partir de la 4^e semaine d'aménorrhée (SA), on retrouvait 56% d'adénose. S'il était prescrit 12 semaines plus tard, on ne retrouvait plus que 30% d'adénose et seulement 10% lorsqu'il était prescrit après la 20^e SA (69).

Les travaux de Forsberg chez la souris (38) montraient déjà que le moment d'exposition *in utero* était plus important que la dose totale reçue dans la genèse de l'adénose vaginale. Néanmoins, Herbst décrivait quelques cas d'adénose vaginale après des doses importantes de D.E.S (42).

- Circonstances de découverte

Les adénoses peu étendues sont volontiers asymptomatiques alors que les adénoses étendues en surface peuvent être responsables de leucorrhées rebelles pouvant se surinfecter de manière chronique et constituer une vaginite accompagnée de dyspareunie résistante au traitement (38).

- Diagnostic

Le diagnostic d'adénose vaginale est d'abord clinique et colposcopique (28). L'adénose se manifeste par une zone rouge, lugol négative, évolutive avec le temps. D'un aspect glandulaire pur, elle évolue souvent vers une forme glandulaire remaniée que l'on rencontre d'ailleurs le plus souvent (82).

Le diagnostic cytologique par frottis vaginal, prélevé au niveau des culs de sac vaginaux, montre fréquemment des cellules cylindriques mucosécrétantes, généralement dépourvues de cil, ou métaplasiques (94).

- Evolution

Les adénoses peu étendues évoluent rapidement vers une métaplasie malpighienne stable, comme on le voit dans les ectropions, qui est un mode de guérison (38).

Lorsqu'elle est plus étendue, l'adénose évolue vers une dystrophie, une kératinisation ou une métaplasie. Herbst (43) constatait en 4 ans une régression de l'adénose dans 46% des cas et une disparition de celle-ci dans 32% des cas. Cette évolution vers la guérison commençait à la puberté, peut-être sous l'effet des oestrogènes naturels (14). De la même façon, 29% des adénoses vaginales régressaient en 3 ans d'après le « DESAD project » (69).

- Relation adénose/adénocarcinome à cellules claires ?

L'adénose vaginale était décrite chez les jeunes femmes exposées au D.E.S *in utero* peu de temps après la découverte d'adénocarcinomes à cellules claires. De ce fait, certains auteurs (38,73) concluaient que l'adénose vaginale était probablement un état pré-cancéreux.

Plusieurs observations démontraient des formes de passage entre l'adénose et l'adénocarcinome. Robboy en 1984, traitait 20 pièces opératoires en coupes sériées après chirurgie pour adénocarcinome vaginal. Il retrouvait une adénose vaginale dans 95% des cas, les foyers étant généralement interposés d'adénose banale et d'adénocarcinome (23).

Il n'existait néanmoins aucun argument permettant de penser que la transformation maligne de cet épithélium glandulaire ectopique pouvait avoir lieu (42).

Le risque de développer un adénocarcinome étant de 1 pour 1000 adénoses vaginales, il n'y avait pas lieu de penser à un rôle oncogène de l'adénose (10).

Tous les auteurs (42,13,82) considéraient donc que l'adénose vaginale n'était pas une lésion pré-cancéreuse et jusqu'à preuve du contraire, la seule tumeur maligne associée à l'exposition intra-utérine au D.E.S dans l'espèce humaine était l'adénocarcinome à cellules du col et du vagin (42).

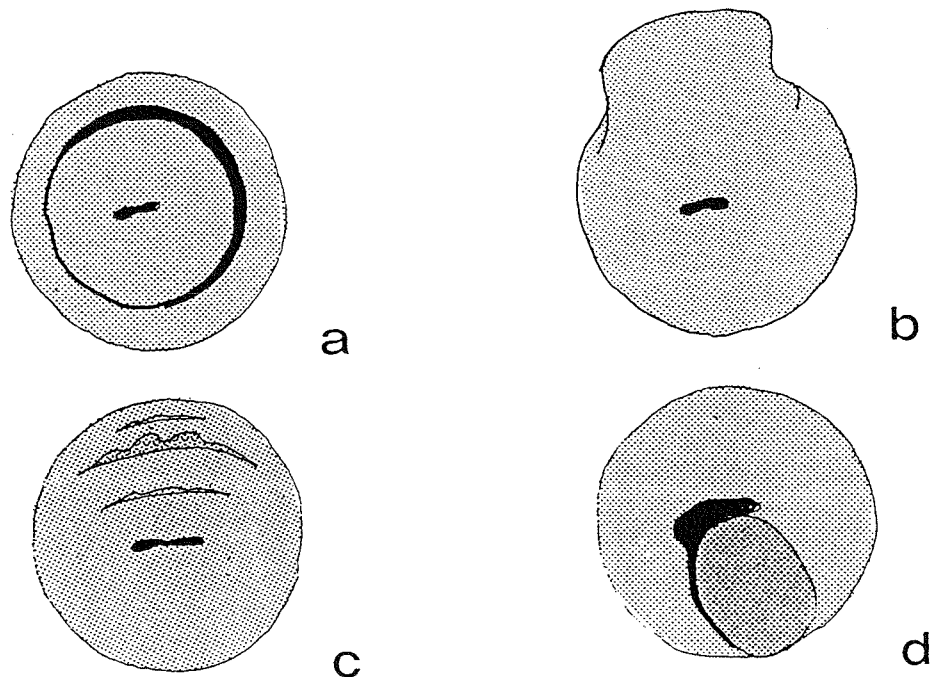
- Les lésions vaginales et cervicales associées

La survenue de défauts de conformation du col utérin et du vagin était une des toutes premières découvertes des conséquences à long terme de l'exposition au D.E.S (7).

L'hypoplasie cervicale, le sillon circulaire séparant une collerette périphérique du col utérin, l'aspect en casquette d'aviateur de Herbst (protubérance de la lèvre antérieure du col), la béance du col, les crêtes transversales crénelées, les sillons concentriques, le pseudo-polype cervical de Herbst, les déformations de l'orifice externe du col utérin en S, T ou Y, les diaphragmes vaginaux partiels, véritables replis cachant une partie du col et le bourrelet vaginal, sont autant de modifications structurales qui, comme l'adénose, disparaissent avec le temps.

On admet ainsi, que le temps moyen de disparition des collerettes étaient de 5 à 11 ans, tandis qu'il est de 4 à 6 ans pour les lésions épithéliales (7).

Selon Herbst (43), si les crêtes transversales cervico-vaginales étaient présentes chez 56% des femmes exposées, elles n'étaient retrouvées, 4 ans plus tard, que chez 24% des femmes.



Anomalies cervicales utérines chez les femmes exposées au D.E.S *in utero* selon Belaïsch

(7) : **a** :collerette- **b** :crête de coq (casquette d'aviateur)- **c** :crête cervicale transversale-

d :pseudopolype.

Kaufman (48) observait déjà en 1980 que le diagnostic d'anomalies cervico-vaginales devait conduire à rechercher une anomalie utérine associée. Dans 86 % d'anomalies cervicales il

existait une anomalie utérine associée et lorsqu'une adénose vaginale était diagnostiquée, on détectait une anomalie utérine associée dans 82 % des cas.

Nombre de femmes exposées	Anomalies anatomiques cervicales	Hystérosalpingographie normale	Hystérosalpingographie anormale
118 (44%)	Présentes	17	101 (86%)
149	Absentes	65	84 (56%)
267		82 (31%)	185 (69%)

Relation entre les anomalies cervicales et les anomalies utérines selon Kaufman (48).

Nombre de femmes exposées	Anomalies épithéliales vaginales	Hystérosalpingographie anormale
179	Présentes	146 (82%)
88	Absentes	39 (44%)
267		185 (69%)

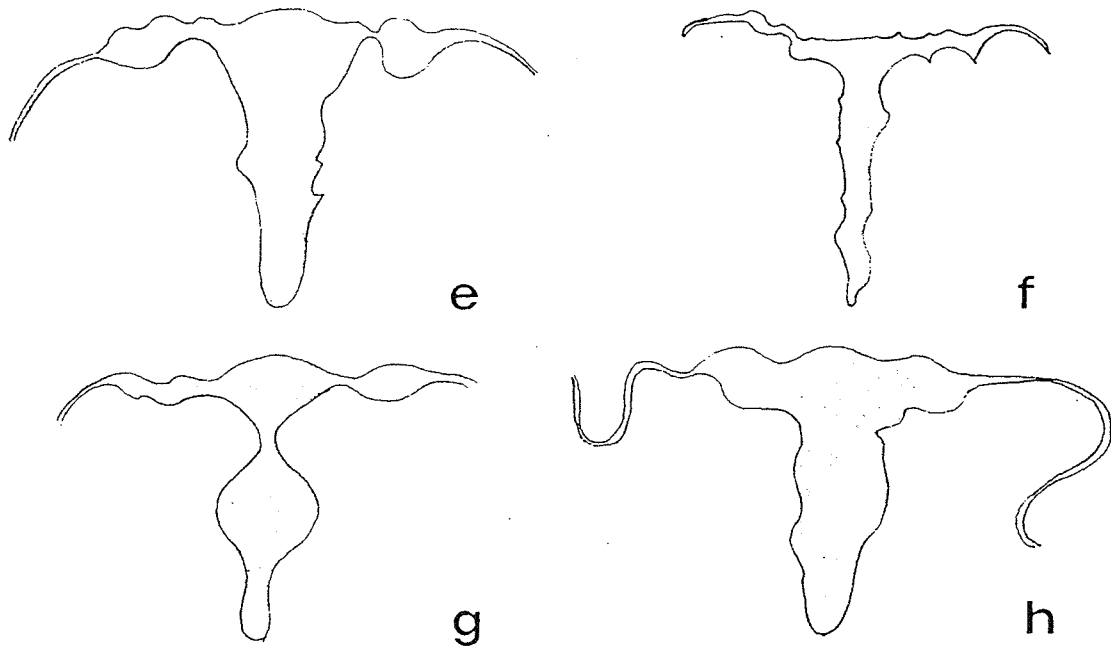
Relation entre les anomalies vaginales et les anomalies utérines selon Kaufman (48).

Pour Kaufman (48) la fréquence des lésions cervicales diminuait avec l'âge, contrairement aux altérations morphologiques de la cavité utérine qui restaient définitives.

4.2.2.2. Les malformations utérines

Dès 1977, Kaufman décrivait les lésions utérines secondaires à l'exposition *in utero* au diéthylstilbestrol. En 1980, à partir de l'étude de 267 hystérosalpingographies réalisées chez des filles exposées au D.E.S *in utero* (48), il retrouvait un pourcentage important d'hystérosalpingographies anormales (69%).

L'utérus des femmes exposées au D.E.S *in utero* différait totalement des hypoplasies banales rencontrées habituellement : fond arqué, trompes vers le haut pour les uns et traction vers le bas et forme en T pour les autres (7).



Images hystérographiques après exposition au D.E.S selon Beläisch (7).

e :distension bulbaire des cornes- **f** :utérus hypoplasique en T- **g** :dilatation sus-isthmique-
h :cavité utérine en T à bords irréguliers

L'anomalie la plus fréquente touchait la forme et le volume de la cavité utérine avec 31% d'utérus en T et de taille réduite.

Dix-neuf pour-cent présentaient une anomalie de la forme seule et 13 % une anomalie du volume seule.

Treize pour-cent présentaient des formes plus complexes telles un utérus en T avec distension bulbaire des cornes, dilatation sus-isthmique, utérus uni ou bicorne.

Comme pour l'adénocarcinome à cellules claires, la dose totale de D.E.S ne semblait pas intervenir dans la survenue des anomalies morphologiques utérines qui dépendaient essentiellement du début du traitement (48).

Lorsque la mère était traitée avant la 12^e semaine de grossesse, on retrouvait 73 % d'anomalies utérines et plus que 45% lorsque l'exposition au D.E.S avait lieu après la 19^e semaine de grossesse (48).

Semaines de grossesse au début de l'exposition	Hystérosalpingographie normale	Hystérosalpingographie anormale
≤ 12	36	98 (73%)
13 – 18	15	29 (66%)
≥ 19	17	14 (45%)

Relation entre les anomalies hystérographiques et la date de début de l'exposition au D.E.S pendant la vie intra-utérine selon Kaufman (48).

Contrairement à l'adénose vaginale, les anomalies utérines paraissaient définitives (48). Elles témoignent en fait d'un dysfonctionnement embryologique retrouvé en expérimentation animale (60). En dehors de l'aspect purement descriptif, le point important réside dans le fait que ces modifications morphologiques du tractus génital peuvent avoir des répercussions sur la fonction de reproduction (48,16).

4.2.2.3. Retentissement sur la fonction de reproduction

- Retentissement sur la fécondité

Le retentissement de l'exposition du diéthylstilbestrol sur la fécondité des filles exposées *in utero* a fait l'objet d'un grand nombre d'études. Une dizaine d'entre elles pouvaient être retenue en ce qui concerne la stérilité. Il reste néanmoins difficile de les comparer car sur un plan méthodologique ces études sont totalement inhomogènes (33).

Deux études analysaient néanmoins la même population (les enfants de l'essai de Dieckmann) avec le même recul. L'une comme l'autre notaient une diminution significative de la fertilité.

En 1981, Herbst comparait dans une étude prospective, 338 femmes exposées au D.E.S *in utero* à 298 femmes témoins (43). La proportion de femmes enceintes au moins une fois était de 92 % chez les témoins alors qu'elle n'était que de 75 % chez les femmes exposées. La différence restait significative lorsqu'on limitait l'analyse aux femmes mariées n'ayant pas utilisé de méthode contraceptive.

La deuxième étude, réalisée par SénékJian (79) en 1988 permettait de constater une infécondité accrue chez les femmes exposées (33% vs 14%). De plus, les anomalies cervico-vaginales et utérines à l'hystérosalpingographie étaient plus souvent rencontrées chez les femmes exposées présentant une infécondité que chez celles ayant déjà conçu (79).

Kaufman aux Etats-Unis (49), après avoir détecté 59 % d'anomalies de la forme de l'utérus à l'hystérosalpingographie chez 632 patientes exposées au D.E.S *in utero*, concluait que certaines anomalies ne paraissaient cependant pas constituer un facteur pronostic péjoratif à mener une grossesse.

Pour lui, seule la constriction de la partie supérieure de la cavité utérine pouvait influencer le déroulement de celle-ci surtout si elle était associée à un utérus en T. Hormis ces deux malformations, les autres anomalies cervicales et utérines ne constituaient pas un élément pronostic en matière d'infécondité.

Il avait en effet constaté que dans le groupe de femmes ayant une hystérosalpingographie normale, la proportion de femmes présentant des difficultés à concevoir était la même que dans le groupe de femmes ayant une hystérosalpingographie anormale.

C'est pour cette raison qu'il concluait que les anomalies morphologiques ne pouvaient à elles seules expliquer cette infécondité (22). Ces malformations avaient par ailleurs des répercussions fonctionnelles sur le cycle menstruel qui pouvaient aussi majorer les difficultés à concevoir même si ce n'était pas l'avis de certains auteurs (33,8,27).

Ainsi, Bibbo (8) retrouvait plus d'irrégularités menstruelles (18% vs 10%) et d'oligoménorrhées (60 vs 45 %) chez les femmes exposées au D.E.S. Les deux groupes

étaient identiques pour l'âge des premières règles, les taux d'hormones hypophysaires et la fréquence d'utilisation d'une contraception orale.

L'oligoménorrhée était plus fréquemment observée lors d'hypoplasie utérine et/ou de développement anormal de l'endomètre (27). Le rétrécissement du canal cervical pouvait favoriser l'apparition d'une dysménorrhée (46) engendrant des difficultés à procréer d'autant plus que la contractilité et la vascularisation du myomètre étaient modifiées (86).

L'insuffisance de glaire cervicale en période péri ovulatoire semblait également être à l'origine de l'hypofertilité constatée (27).

Quant au délai de conception, il était pour Blanc (9) plus important chez les femmes exposées au D.E.S *in utero* (2,7 ans) que chez les femmes non exposées (1,8 ans).

Cabau (16), qui avait initié une des premières études en France sur le D.E.S, réalisait une étude importante sur la stérilité de 258 femmes exposées, comparées à 50 sœurs non exposées.

A partir de 9 images hystérosalpingographiques typiques (cavité utérine en T, hypoplasique avec dilatation de la portion sus isthmique avec ou sans encoche annulaire au niveau des cornes) elle recherchait le motif de consultation qui avait poussé à la réalisation de l'examen. Parmi ces neuf femmes, cinq femmes avaient consulté pour stérilité, une avait eu deux fausses couches une autre une grossesse extra-utérine, deux avaient eu un enfant sans difficulté et la dernière ne désirait pas d'enfant pour l'instant.

Les femmes exposées au D.E.S *in utero* paraissaient non seulement avoir des difficultés à concevoir mais également des difficultés à mener à bien leur grossesse (16).

- **Retentissement sur l'issue des grossesses**

Chez les femmes exposées au D.E.S *in utero*, dans 75 % des cas environ la grossesse donne lieu à une naissance vivante alors que c'est le cas dans 90 % environ des grossesses

survenant chez les femmes témoins. Si l'augmentation du risque de survenue de complications de la grossesse paraît bien réel, il ne doit cependant pas être exagéré (82).

Les anomalies cervico-utérines ne semblent pas être la seule cause de l'issue défavorable des grossesses des femmes exposées *in utero*. Plusieurs études montraient par exemple que l'éclampsie, deux fois plus fréquemment rencontrée chez les femmes exposées que chez les témoins, participaient également à l'augmentation de la morbi-mortalité péri-natale des exposés (66).

Récemment, Kaufmann (50) réalisait une synthèse de deux études contradictoires dans leurs résultats concernant l'issue des grossesses de femmes exposées au D.E.S *in utero*.

A partir de deux cohortes, celle de Dieckmann dès 1950 et celle du « DESAD project » en 1970, Kaufman incluait 1683 femmes exposées vs 1036 femmes témoins en 2000.

Les conclusions générales de ce travail étaient les suivantes : le devenir des grossesses des femmes exposées était moins bon que celui des femmes non exposées.

- Elles obtenaient - moins d'enfants à terme (64,1 % vs 84,5 %),
- présentaient - davantage d'avortements spontanés du 1^{er} et du 2^e trimestre (en partie liés aux incompétences cervicales)
- et - le risque de grossesse extra-utérine était majoré (5,4 % vs 2,3 %) (risque en partie dû une fois sur trois à un utérus en T).

De la même façon, si on regroupe les résultats des différentes études anglo-saxonnes concernant l'issue des grossesses, (à partir du tableau de Boubli sous la direction de Blanc (11)) on obtient des chiffres concordants à ceux cités précédemment :

Auteurs	Nombre de grossesse	Grossesses ectopiques	Avortements spontanés	Accouchements prématurés	Accouchements à terme	Enfants vivants
Kaufman	119	7	36	22	54	76
Schmidt	91	7	22	15	47	58
Herbst	212	12	58	30	110	142
Sandberg	164	8	36	27	93	113
Cousins	27	2	5	8	12	15
Berger	62	3	30	8	21	26
Mangan	164	8	30	28	98	123
Nombre total	839	47 soit 5,6 %	217 soit 25,8 %	138 soit 16,4 %	435 soit 51,8 %	553 soit 66%

Evolution des grossesses des patientes exposées au D.E.S *in utero* (11).

Ainsi, sur 839 grossesses exposées :

- 51,8 % des enfants naissaient à terme
- 16,4 % des accouchements étaient prématurés
- 25,8 % aboutissaient à des avortements spontanés
- 5,6 % des grossesses étaient ectopiques.

Il existe donc chez les femmes exposées au D.E.S *in utero* une élévation significative du risque d'avortement spontané (risque relatif entre 1,5 et 2,5), le risque de prématurité semble multiplié par 1,5 à 2 et l'augmentation du risque semble être la plus importante pour les grossesses ectopiques (3 à 6% selon les études vs 1% dans la population générale) (82).

4.3. Risques chez les garçons exposés au diéthylstilbestrol *in utero*

L'administration de D.E.S pendant la grossesse n'ayant, à priori pas modifié le *sex ratio*, la moitié des enfants exposés au D.E.S *in utero* sont donc de sexe masculin (82).

Au total, on comptait donc 1 à 1,5 millions d'hommes aux Etats-Unis (55) et 80 000 en France ayant été exposés *in utero* (13).

Ceux-ci ont cependant fait l'objet de beaucoup moins d'études que les filles, probablement en raison de la non-observation chez eux de cancers induits.

4.3.1. Risque de malformations

Les études concernant les malformations uro-génitales chez les fils sont controversées et discordantes. Un biais de sélection des patients ou de faibles échantillons sont comme toujours à l'origine de ces controverses.

Plusieurs études réalisées à partir de petits effectifs retrouvaient un taux de malformation urogénitales de 60% chez les garçons exposés au D.E.S *in utero* (78,99).

Gill (31), étudiant la fréquence des malformations génitales chez 159 fils nés des femmes suivies par Dieckmann, concluait en 1977 que la fréquence des kystes épидидymaires, des hypoplasies testiculaires, des cryptorchidies, des varicocèles et des indurations intracapsulaires était augmentée (15,7 % vs 6,8 % chez les témoins).

Ces données cliniques venaient confirmer les premiers travaux de Mac Lachlan effectués chez des souris mâles exposées au D.E.S *in utero* (31).

Bibbo (8), en 1977, retrouvait des kystes épидидymaires ou des hypoplasies testiculaires chez 25 % des fils exposés au D.E.S *in utero* alors que ces mêmes anomalies n'étaient retrouvées que chez 6 % des témoins.

Cependant les études ultérieures effectuées à partir d'échantillons plus importants, ne retrouvaient pas de différence significative entre le nombre d'anomalies génitales présenté par les sujets exposés et celui présenté par les témoins.

Ainsi Leary (55) en 1984, concluait qu'il n'y avait pas de différence significative entre les hommes exposés au D.E.S et les témoins dans la survenue de varicocèle (27 % vs 37 %) ou de kystes épидидymaires (6,9 % vs 5,5 %).

Il faut noter néanmoins que l'étude de Leary (55) différait de celle de Gill (31) sur deux points importants : la méthodologie d'une part et d'autre part les posologies de D.E.S utilisées qui étaient trois fois plus importantes dans l'étude de Gill (12 046 mg) que dans celle de Leary (1 429 mg).

Wilcox, (98) reprenant en 1995 la cohorte de Dieckmann, séparait les hommes exposés en deux groupes : ceux ayant été exposés avant la 11^e semaine du développement intra-utérin et ceux ayant été exposés après cette date. Il constatait une prévalence des malformations deux fois plus importante chez les hommes exposés avant la 11^e semaine (18 % vs 9 %).

On pouvait alors parler, comme chez les filles, de l'importance du moment de l'exposition au D.E.S au cours du développement embryologique en ce qui concerne les malformations urogénitales présentées par les garçons (98).

4.3.2. Retentissement sur la fonction de reproduction

La question de savoir si les garçons, comme les filles, pouvaient présenter une infertilité après avoir été exposé au D.E.S *in utero* se posait dès 1977.

Gill (31) notait une altération du sperme concernant surtout le volume de l'éjaculat et la mobilité des spermatozoïdes (48% des hommes exposés au D.E.S *in utero* vs 15% des témoins). Les mêmes résultats étaient retrouvés par Bibbo (8).

Leary (55), lui, ne retrouvait aucun retentissement sur l'Eliasson Score défini par l'évaluation du nombre, de la morphologie et du pourcentage de spermatozoïdes mobiles. Il suggérait que les anomalies du sperme observées par Gill étaient essentiellement dues au fait que les spermogrammes avaient été réalisés chez des hommes trop jeunes (de 21 à 23 ans contre 30 ans dans son étude).

De plus, Leary ne constatait aucun retentissement sur la fertilité des hommes exposés au D.E.S *in utero* : le nombre de mariage et de naissances étaient identiques dans les deux groupes.

En 1995, Wilcox (98) reprenait l'étude de Gill, mais ne retrouvait aucun impact sur la fertilité : les hommes exposés au D.E.S *in utero* devenaient pères au même âge que les témoins. De même, la présence d'anomalies morphologiques n'avait aucun impact sur leur fertilité.

4.3.3. Risque tumoral

Avant 1985, sur deux études de cohorte existantes (95,55) un seul cas de tétatocarcinome testiculaire était rapporté après exposition au D.E.S *in utero*. Il s'agissait d'un jeune homme de 17 ans qui ne présentait aucun facteur favorisant l'apparition de ce type de cancer (pas de cryptorchidie en particulier).

Comme la fréquence des testicules cryptorchides chez les hommes exposés était plus importante que chez les témoins et que l'on savait qu'il existait un risque accru de cancérisation lorsque cette anomalie était présente ; l'hypothèse avait été faite que le D.E.S pouvait indirectement augmenter l'incidence de cancers des testicules. Cette supposition n'a néanmoins pas été confirmée à ce jour (98).

Plus récemment, une étude prospective réalisée de 1978 à 1994, suivait 3613 hommes exposés au D.E.S *in utero* (84). Ces hommes provenaient de quatre cohortes distinctes où les posologies de D.E.S administrées étaient différentes. Quarante-neuf cas de cancer du

testicule y étaient déclarés : 28 chez les exposés et 21 chez les non exposés. Cinq cas étaient diagnostiqués avant 1978 et les quarante-quatre autres cas entre 1978 et 1994.

En 1994, les hommes ayant été exposés *in utero* au D.E.S ne paraissaient donc pas avoir une augmentation de cancer du testicule ni de tout autre cancer d'ailleurs (84).

4.4. Autres effets secondaires communs à ces trois populations

4.4.1. Entre mères et filles : les aspects psychologiques

Les effets neuro-psychologiques de l'exposition *in utero* au D.E.S étaient totalement ignorés jusqu'en 1983. Vessey (95) décrivait pour la première fois à partir du suivi de la « cohorte de Dieckmann », qu'anxiété et dépression étaient deux fois plus fréquentes chez les filles et les fils qui ignoraient leur antécédent d'exposition au D.E.S *in utero*.

En 1991, la recherche d'effets secondaires psychiatriques conduisait à trouver une augmentation de la prévalence des anorexies mentales chez les filles exposées (18,7 ‰) par rapport aux témoins (3,3 ‰) (36).

Katz (47), en faisant l'observation de quatre hommes psychotiques (dont les électro-encéphalogrammes étaient perturbés), constatait que trois d'entre eux avaient été exposés au D.E.S *in utero*.

Les auteurs prenant en charge les patientes exposées au D.E.S, quelle que soit leur spécialité, se sont ensuite davantage préoccupés du vécu des femmes exposées *in utero*, de leur réaction à l'annonce de cette nouvelle et des conséquences psychologiques et sexuelles qui en découlaient.

Selon Pons (17), « Les mères, comme les filles recevaient cette information comme un choc terrible. »

Dans son étude portant sur 16 mères et 50 filles exposées au D.E.S (dont 6 couples mère-fille), il apportait les précisions suivantes :

Les mères apprenaient la nocivité de la molécule

- dans 62,5 % des cas par les médias (presse ou radio)
- dans 25 % des cas par un médecin
- et dans 12,5 % des cas par leur fille

Les mères remettaient alors en cause leur capacité de procréer. Beaucoup ajoutaient et ajoutent encore au vécu traumatique de cette information un fort sentiment de culpabilité. Les filles apprenaient leur exposition *in utero*

- dans 38 % des cas par leur mère
- dans 30 % des cas par les médias
- dans 16 % des cas par un médecin
- et dans 2% des cas par leur père
- 14 % des filles n'avaient pas connaissance de leur exposition *in utero* au Distilbène®.

Elles évoquaient en premier lieu la crainte d'être stérile puis la peur et l'angoisse du futur. La majorité d'entre elles exprimaient également un sentiment d'isolement social par rapport à leur entourage, envers leurs amies devenues mères. La plupart étaient insatisfaites de leurs entretiens avec les médecins qui peuvent néanmoins considérablement diminuer l'anxiété quand ils peuvent informer, leur expliquer les risques et les conséquences du Distilbène® et leur indiquer les précautions à prendre.

Les entretiens cliniques réalisés aux Etats-Unis puis en France par Cahen et Pons (17) montraient une fragilité psychique antérieure des mères et des filles qui semblait davantage due à la relation mère-fille qu'aux effets du médicament.

Le D.E.S venait objectiver cette difficulté préexistante et y ajouter des éléments de réalité. Le but, dans ce domaine, n'étant pas d'infirmier ou de confirmer les effets pathogènes du D.E.S mais d'avoir une approche adaptée vis à vis du problème posé par ces femmes afin que leur prise en charge psychologique et obstétricale soit optimale (17).

4.4.2. Les perturbations de l'équilibre immunitaire

L'idée que l'exposition prénatale au D.E.S puisse altérer le statut immunitaire était issue des travaux réalisés chez l'animal (97).

Ways publiait en 1987 une étude sur des souris exposées *in utero* au D.E.S. Les animaux présentaient une atrophie du thymus et de la rate (réversible), une diminution des lymphocytes T-helpers et une diminution de l'activité des lymphocytes natural killer (97). Cette réaction hyper immune constatée pouvait être responsable de certaines stérilités inexplicables.

De même Noller (68), à partir de l'enquête du « DESAD project » aux Etats-Unis démontrait chez l'homme que les maladies auto-immunes étaient plus fréquentes chez les sujets exposés au D.E.S *in utero* (28,6‰) que chez les sujets non exposés (16,3‰). Aucune pathologie auto-immune ne pouvait être individualisée comme étant significativement plus fréquente selon Noller (68).

Pour Giusti cependant, les thyroïdites d'Hashimoto étaient retrouvées en plus grand nombre chez les sujets exposés (10 cas sur 1771 étudiés) que chez les témoins (1 cas sur 922 témoins) (32).

Selon ces mêmes auteurs, les anomalies auto-immunes pourraient aussi se manifester cliniquement des années après l'exposition, ce qui reste à démontrer.

5. POURQUOI EST-IL ENCORE NECESSAIRE DE PARLER DU DIETHYLSTILBESTROL ?

Selon les indices de vente du Distilbène® en France, le pic de prescriptions s'est situé entre 1968 et 1971. Les filles nées de ces grossesses ont maintenant une trentaine d'années et l'étude de leurs enfants apportent de nouvelles données (47); c'est pourquoi il est plus que nécessaire de parler du diéthylstilbestrol.

5.1. Peut-on parler d'atteinte de la troisième génération ?

Se pose actuellement la question de savoir si, après avoir suivi « les filles et les fils du Distilbène® », il est nécessaire de réaliser une étude prenant également en compte les « petits enfants du Distilbène® » (92).

Il semblerait maintenant démontré, par une étude menée aux Etats-Unis sur des souris, que certains des problèmes structuraux dus au D.E.S sont imprimés dans le code génétique et transmis aux générations suivantes. L'administration de D.E.S à des souris gestantes augmenterait l'incidence des tumeurs génitales non seulement à la deuxième génération mais également à la troisième génération (90).

Un homme exposé *in utero* dans les années 1960 a mis en cause aux Etats-Unis son exposition comme étant la cause de la mort de sa fille de 13 ans d'un adénocarcinome à cellules claires du vagin (32).

Devant l'éventuel risque de transmission transgénérationnel, une étude réalisée par Kaufmann en 2002, reposant sur l'examen gynécologique en colposcopie et le frottis cervico-vaginal de 28 «petites-filles du D.E.S» comparé au premier examen de leur mère, suggère que la transmission à la troisième génération est peu probable (51).

Klip (45), dans un article récent dirigé par Hernandez pondère ces données en suggérant que les résultats obtenus à la troisième génération (à partir d'une cohorte de femmes ayant été suivies pour difficultés à maintenir une grossesse), ne sont pas généralisables à toutes les femmes exposées au D.E.S *in utero*. Il existerait une population à risque, différente selon le mécanisme de transmission à la troisième génération.

Si le diéthylstilbestrol affecte les cellules germinatives masculines, les effets transgénérationnels devraient apparaître chez les descendants des hommes exposés *in utero*.

Si la molécule altère la fonction utéroplacentaire, seulement les descendants des femmes devraient être affectés.

Les premières données cliniques, dans ce domaine, montre qu'il existe une augmentation de la prévalence d'hypospadias sévères chez les fils de femmes exposées au D.E.S *in utero* (45).

5.2. Prévenir et traiter les cas à venir

5.2.1. L'information des médecins et des patientes pour un meilleur dépistage

Jusqu'en 2016 en France, une prise en charge adaptée des enfants exposés au D.E.S *in utero* doit être entreprise. L'information et la vigilance des gynécologues obstétriciens comme des médecins généralistes conditionnent cet événement (28).

« DES action Pays-Bas » (93) semble avoir donné l'exemple qu'une telle information était absolument nécessaire au diagnostic et au suivi de ces patientes. Cette association, représente des femmes traitées par D.E.S et leurs filles.

Grâce à leurs initiatives, « DES Action Pays-Bas » a obtenu un financement particulier du ministère de la santé néerlandaise. Ce financement est versé à un groupe qualifié de gynécologues et de colposcopistes, dont la liste est fournie aux sujets concernés.

En 1982, une circulaire d'information était envoyée aux médecins de famille, pédiatres, gynécologues, et sages-femmes pour permettre un réel dépistage.

En France, à ces mêmes dates, Cabau (13) et Belaïsch (7) publiaient la conduite à adopter vis à vis de cette « population à risque ».

Une première brochure était destinée au praticien et une autre était destinée aux femmes et filles exposées. En quelques pages étaient résumées les « conséquences du Distilbène® » pour aborder ensuite les questions que mères et filles pouvaient être amenées à se poser.

5.2.2. Savoir dépister les femmes exposées au diéthylstilbestrol *in utero*

La brochure intitulée « Exposition au D.E.S. (diéthylstilbestrol) *in utero* : prise en charge par le praticien » rappelle que l'interrogatoire des patientes doit toujours comporter le maximum de précisions sur les difficultés rencontrées durant une grossesse entre 1950 et 1977, date où se sont concentrées les prescriptions (15).

L'interrogatoire devrait comprendre les antécédents obstétricaux de la mère et les traitements éventuellement prescrits au cours de la grossesse.

Par ailleurs, seule la preuve écrite de la prescription permet d'acquérir une certitude de l'utilisation de cette molécule. Néanmoins, le motif de consultation (bilan de stérilité par exemple), les antécédents (fausse couche tardive, grossesse extra-utérine, accouchement prématuré) ou l'examen gynécologique (anomalies du col utérin) peuvent amener le praticien à évoquer une éventuelle exposition au D.E.S *in utero* et, à partir de ces informations, avoir une prise en charge adaptée (15).

5.2.3. Dépistage, surveillance et attitudes thérapeutiques vis à vis de l'adénocarcinome à cellules claires

Le risque d'adénocarcinome à cellules claires du col et du vagin devrait théoriquement diminuer chez la jeune femme dans les années à venir puisque le pic de fréquence se situe pour un âge situé entre 19 et 30 ans (41).

En théorie en 2002, la plus jeune fille ayant été exposée au D.E.S. *in utero* en France devrait avoir 25 ans.

Toutefois, on ne sait pas si ces femmes sont dénuées de tout risque une fois en ménopause, âge habituel de survenue des cancers du vagin chez la femme non exposée au D.E.S (89).

C'est pour cela que même une métrorragie minimale chez une femme ayant été exposée au D.E.S *in utero* doit encore attirer l'attention du praticien dans les années à venir.

L'examen du col et des parois vaginales est indispensable. Les prélèvements doivent porter non seulement sur le col, comme les frottis habituels, mais surtout sur les quatre faces du vagin. On complètera l'examen par un test au lugol qui pourra objectiver une adénose ou une métaplasie en cours.

Le frottis doit être pratiqué selon une technique appropriée :

- *Avec le spéculum horizontal, examiner le vagin et faire des frottis des parois latérales sur toutes leur longueur.*
- *Tourner le spéculum de 90° et faire un examen et des frottis des parois antérieure et postérieure du vagin.*
- *Ensuite, chercher le col et faire les frottis habituels du col (endocol et exocol) et de toute la circonférence du tiers supérieur du vagin.*
- *En cas de lésion apparente, faire un frottis dirigé.*

Il convient également de palper les parois vaginales et le col à la recherche d'une zone indurée et de pratiquer un test au lugol.

Technique de frottis cervico-vaginal adaptée au dépistage du cancer du vagin selon Pons (96)

La colposcopie permettra de visualiser précisément un épithélium suspect et d'orienter une éventuelle biopsie (89).

Dans le cadre de la surveillance, un frottis cervico-vaginal doit être réalisé chaque année (20).

En cas d'adénocarcinome avéré, le traitement chirurgical est avant tout conservateur.

Auparavant, le traitement consistait en une chirurgie radicale à type de colpohystérectomie avec conservation des ovaires, curage ganglionnaire suivi d'une reconstruction vaginale et ce quel que soit le stade (88).

Comme les taux de survie à 5 et 10 ans après traitement conservateur étaient comparables à ceux obtenus après chirurgie radicale, le traitement conservateur s'est imposé pour essayer de maintenir une possibilité de grossesse chez ces jeunes femmes. La chirurgie radicale était alors réservée aux tumeurs à fort potentiel de rechute (volume tumoral > 2 cm et infiltration en profondeur >3 mm) (88).

Différentes modalités peuvent être envisagées : la radiothérapie exclusive proposée par Gerbaulet à l'institut Gustave Roussy (après transposition ovarienne et lymphadénectomie pelvienne), montrait un taux de survie important à 2 ans (92,8 % pour les stades I et II et de 57 % pour les stades III et IV de la classification de FIGO).

La curiethérapie est une autre modalité de traitement qui peut être associée au traitement chirurgical conservateur.

La chimiothérapie est considérée quant à elle comme étant peu efficace (88).

5.2.4. Dépistage, surveillance et attitudes thérapeutiques vis à vis des anomalies cervico-vaginales et utérines

Les lésions cervicales justifient également la pratique d'un frottis tous les ans, selon la technique indiquée, avec ou sans biopsie, en colposcopie si nécessaire. Mais en raison de sténoses graves du col apparues après cryochirurgie ou électrocoagulation de lésions d'adénose, on considère désormais que tout traitement chirurgical des anomalies cervico-vaginales doit être évité (18).

Les traitements médicaux par hCG ou oestrogènes en cas d'insuffisance de glaire cervicale par exemple ne semblent que peu efficaces (28).

Les anomalies cervicales doivent conduire à rechercher une anomalie utérine dont l'association a été décrite dans 86 % des cas (48).

Il n'est pourtant pas nécessaire de pratiquer une hystérosalpingographie systématique. En effet, l'échographie pelvienne est le premier examen complémentaire à réaliser (28), de

préférence par un échographiste « chevronné » connaissant bien les malformations génitales, et plutôt en deuxième partie de cycle pour bénéficier du contraste offert par l'endomètre. Cependant, une femme jeune ayant un projet de grossesse à plus ou moins long terme peut bénéficier d'une hystérosalpingographie à visée pronostique qui permettra alors de planifier la surveillance de la grossesse.

Dans le cas d'utérus hypoplasique (31% des anomalies utérines), la chirurgie d'agrandissement de ces utérus a été proposée pour éviter les fausses couches tardives. Elle vise à restituer dans certains cas la morphologie normale de la cavité utérine en réduisant l'excédent de myomètre responsable de sa diminution de volume. Mais les résultats anatomiques semblent plus performants que les résultats fonctionnels (2).

5.2.5. Prise en charge des femmes exposées au diéthylstilbestrol *in utero* en âge de procréer et prise en charge de leur grossesse

Rappelons que près de 30 % des femmes exposées au D.E.S *in utero* ne sont pas enceintes après deux ans d'une relation régulière, alors que dans la population générale, cette proportion est de 10 à 15 %. Un soutien psychologique est donc nécessaire et doit être adapté à chaque patiente et à son entourage. De part ces difficultés, un certain nombre de femmes se tournent vers la procréation assistée (28).

En cas de trouble de l'ovulation, les inducteurs de l'ovulation sont indiqués mais les réponses sont diverses : soit extrêmement faibles, soit à l'inverse de type dystrophie ovarienne polykystique avec recrutement de multiples petits follicules très délicats à mener à maturation sans risque d'hyperstimulation ovarienne (28).

Souvent l'insémination intra-utérine et la fécondation *in vitro* restent les méthodes qui permettent aux femmes d'obtenir une grossesse (28). Les résultats sont cependant moins bons que dans la population générale. En effet, de part la mauvaise qualité fonctionnelle de l'utérus, le taux d'implantation reste faible, vouant à l'échec les transferts limités, et le danger d'une implantation multiple dans une cavité utérine hypoplasique (28).

En plus de cette difficulté à la nidation, ces femmes ont un risque de fausse-couche deux fois plus important (30 %) que dans la population générale (10 à 15 %) (82).

Le risque de grossesse extra-utérine est multiplié par 5 (5 à 10 % selon les études contre 1 à 2 % dans la population générale). En outre, le risque d'accouchement prématuré en particulier du deuxième trimestre est augmenté (50).

En pratique, il faut donc se comporter vis à vis de ces femmes comme devant des femmes ayant des grossesses à haut risque. Elles doivent donc être averties du risque accru de grossesse extra-utérine, d'avortement précoce et tardif et de prématurité (56).

En début de grossesse, lorsque le deuxième contrôle du taux d'hCG plasmatique est proche de 1000 UI, une échographie pelvienne intravaginale permet de vérifier dès le dixième jour de retard de règle si l'œuf est bien dans l'utérus.

Ensuite, une surveillance attentive du col pendant la grossesse est recommandée. Même en cas de béance du col, il n'y a pas d'indication de cerclage prophylactique (92).

La mise au repos doit être précoce (au plus tard fin du quatrième mois de grossesse) et en cas de contractions prématurées, il faut diriger la patiente vers une maternité équipée pour la prise en charge de grossesses à haut risque (56).

La surveillance d'une telle grossesse doit alors être la même que pour une grossesse gémellaire : examens hebdomadaires à partir du deuxième trimestre et mise au repos dès que le col se raccourcit ou s'ouvre (56).

De longues démarches ont été entreprises par l'association « D.E.S France » auprès des caisses primaires d'assurance maladie pour que les grossesses de ces femmes soient assimilées à des grossesses pathologiques en terme de remboursement des analyses médicales, des aides à domicile ou des hospitalisations à domicile, des soins et des investigations lors des traitements de la stérilité. Naturellement se pose également la question de la réparation financière aux préjudices subits.

5.3. Le diéthylstilbestrol et le système juridique

C'est sans doute en partie parce que les effets secondaires et leurs conséquences sont observés plus de 25 ans après l'arrêt de l'utilisation du diéthylstilbestrol pendant la grossesse, qu'il est difficile, pour une fille ou un fils, d'apporter la preuve concrète de la prise de cette substance par sa mère. En effet, si certaines femmes ont exceptionnellement conservé leurs ordonnances, la plupart d'entre elles ne peuvent se souvenir 20 à 30 ans plus tard du nom des médicaments qu'elles ont pris à cette époque pendant leur grossesse et encore moins de celui de la firme pharmaceutique en cause (13).

Les renseignements auprès du médecin prescripteur sont souvent difficiles à retrouver quand ils sont présents. Quant au pharmacien, il n'est tenu de garder ses archives que 10 ans. Nous n'avons donc plus trace de la plupart des prescriptions (13).

C'est pour cette raison que la justice rejetait dans un premier temps et faute de preuve, la plupart des assignations à l'encontre des laboratoires pharmaceutiques.

Les notions de causalité et de responsabilité concernant le D.E.S, toujours plus complexes au fur et à mesure que le temps passe et que l'on s'éloigne des faits, posaient de nouveaux défis aux systèmes juridiques (76).

Qui est ou était responsable ?

La jurisprudence reconnaissait la charge du fabricant car le seul fait de mettre sur le marché un produit défectueux suffit à constituer la faute du fabricant et à engager sa responsabilité. L'obligation de sécurité qui lui incombait était une véritable obligation de résultat (76).

Si en France un seul laboratoire possédait la quasi-totalité du marché, il était plus difficile d'assigner le ou les responsables aux Etats-Unis puisque plus de 200 firmes pharmaceutiques étaient concernées, et que différents génériques étaient présents sur le marché (annexe 1).

Afin que les filles exposées au D.E.S perçoivent réparation, le système juridique américain devait donc s'adapter en créant trois approches juridiques différentes utilisées dans les différents états du pays (76).

5.3.1. L'action concertée

Tout d'abord le « Concerted action » ou « Théorie de l'action concertée » (76) impliquait que tous ceux et celles qui avaient agi avec négligence en travaillant et en participant à un objectif commun étaient tenus pour responsables.

A New-York, cette théorie était soutenue dans la cause de Joyce Bichler contre le Laboratoire pharmaceutique Eli Lilly. Comme il lui était impossible de nommer avec précision la compagnie qui avait produit le médicament pris par sa mère, la cour concluait que Eli Lilly, alors à la tête du regroupement des différentes firmes pharmaceutiques pour la promotion du D.E.S, était responsable des dommages présentés et était condamnée à réparer les préjudices subis par la victime. Mais cette théorie n'était pas appliquée dans tous les états américains (76).

5.3.2. La responsabilité alternée

L'« Alternate liability » ou la « Théorie de la responsabilité alternée » (76) proposait aux firmes pharmaceutiques soit de prouver elles-mêmes qu'elles n'étaient pas responsables, soit de partager les frais encourus par la compensation. Le problème lié à cette approche était que plusieurs compagnies avaient produit du D.E.S et chacune d'entre elles avait une part du marché plus ou moins importante. C'est pour cette raison qu'était mis en place le « Market share liability ».

5.3.3. La responsabilité proportionnelle

Le « Market share liability » ou la « Théorie de la responsabilité proportionnelle à la part du marché » (76) était créée en Californie. Malheureusement, les registres de vente étaient souvent difficiles à retrouver et/ou à consulter, ce qui soulevaient d'importantes controverses (76).

En 1984 aux USA, plus de 1000 procès étaient en cours, aucun n'était engagé au Canada ou en France compte tenu de toutes les difficultés et les limites entourant les poursuites.

Se développaient alors les associations regroupant des mères, des filles et des fils exposés au Distilbène®. « DES action USA » et « DES action Canada » étaient créées en 1979 puis apparaissait « DES action Pays-Bas » en 1981. « DES action France » créée en octobre 1994, mettait en place en mars 1999 un conseil scientifique afin de réaliser un bilan des connaissances et proposer un protocole de prise en charge adaptée servant de référence aux médecins et aux patients.

L'histoire du D.E.S n'est malheureusement pas un incident isolé. Il existe un nombre important de substances dont les effets à long terme peuvent survenir après des dizaines d'années d'exposition (amiante, radiations...) et les mêmes problèmes d'identification des sources responsables des préjudices demeurent. Les systèmes juridiques et les gouvernements seront confrontés à des demandes de compensation toujours croissantes tout en sachant que les réelles solutions à ces problèmes ne sont probablement pas de nature juridique.

5.4. Diéthylstilbestrol : modèle pour une meilleure compréhension de l'impact sur l'homme des oestrogènes utilisés dans l'environnement

En 1977, Henry-Suchet (38) dénonçait déjà l'utilisation vétérinaire du D.E.S pour engraisser les animaux de boucherie. Depuis plusieurs années le D.E.S était administré aux ovins et bovins afin de faciliter leur croissance. Selon elle, ces viandes ainsi absorbées par l'homme apportaient une quantité non négligeable de D.E.S à l'organisme humain.

Récemment, Gupta (35) étudiait *in vivo* chez la souris les effets de certains composés ayant une activité oestrogénique appelés xéno-oestrogènes. Ces composés, en partie contenus dans les pesticides, certains composés plastiques et détergents, sont déversés dans l'environnement après utilisation. Deux de ces molécules ont été testées chez la souris : le bisphénol A et l'aroclor 1016.

Gupta démontrait que l'exposition de souris gestantes au bisphénol A provoquait les mêmes anomalies urinaires chez leurs descendants mâles que l'exposition de celles-ci au D.E.S. Gupta constatait un nombre plus important d'hypospadias chez les souris mâles exposées *in utero* ainsi qu'une diminution du poids de leur prostate par l'altération des récepteurs androgéniques prostatiques.

Ainsi, le bisphénol A et l'aroclor, substances présentes dans nos détergents et herbicides auraient la capacité d'interagir avec les récepteurs des hormones stéroïdiennes et par la même produire certains effets déjà constatés avec le D.E.S.

L'homme, en contact avec ces substances par l'intermédiaire de l'environnement, à des doses connues et acceptées par la FDA aux Etats-Unis, s'exposerait à un risque non négligeable. Selon Gupta, l'effet direct constaté sur la prostate, engendrerait des modifications non négligeables sur un organe important dans la fonction de reproduction chez l'homme (35).

CONCLUSION

Bien que le diéthylstilbestrol et ses analogues soient contre-indiqués chez la femme enceinte depuis 1977 en France, les conséquences maintenant largement observées chez les mères, les filles et les fils du Distilbène® s'expriment toujours en 2002. Le risque de transmission transgénérationnel au-delà de la deuxième génération n'est pas exclu.

L'histoire du Distilbène® doit donc servir d'exemple qu'il convient de ne pas répéter quant à l'utilisation de médicaments chez la femme enceinte et plus généralement chez l'homme.

Si les patients et les médecins exigent des laboratoires pharmaceutiques l'assurance de l'absence d'effet délétère d'un médicament corrélé à son efficacité clinique, ceci est encore plus vrai en matière de reproduction. Lors de tous les traitements de la grossesse, l'exposition de l'embryon ou du fœtus à des principes actifs ou à ses dérivés peuvent être susceptibles d'induire chez lui des effets indésirables.

Des données scientifiques et des approches rationnelles doivent donc toujours constituer la base de toute prescription. La pharmacovigilance ne sera alors plus un concentré de nos échecs mais le véritable soutien d'une recherche organisée avec les praticiens.

Beaucoup d'auteurs travaillent désormais sur le thème « pharmacovigilance et reproduction ». Ils insistent sur les exigences que nous devons avoir à l'égard de nos traitements. Notre code de déontologie précise d'ailleurs nos responsabilités et nos devoirs de prescripteur, à savoir : de limiter nos prescriptions à ce qui est nécessaire (Art. 9), de ne pas faire courir au malade un risque injustifié (Art.18), de ne pas proposer un remède insuffisamment éprouvé (Art.30) ainsi que d'entretenir et de perfectionner nos connaissances (Art. 16).

Tous les efforts doivent donc être entrepris pour que l'histoire du D.E.S ne se reproduise pas.

BIBLIOGRAPHIE



1. Anonyme.
Résultats de l'enquête sur le Distilbène.
M.G.E.N 1982 ; 68 : 10-1.
2. Aubriot FX, Chapron C, Dubuisson JB, Havroun JE.
Peut-on réparer les utérus « Distilbène » ?
Contracept Fertil Sex 1998 ; 26 : 598-604.
3. Auriche M.
Histoire du D.E.S.
La Revue Prescrire 1996 ; 16 : 571.
4. Barnes B, Colton T, Gundersen J, Noller KL, Tilley BC, Strama T, Townsend DE, Hatab P, O'Brien PC.
Fertility and outcome of pregnancy in women exposed *in utero* to diethylstilbestrol.
N Engl J Med 1980 ; 302 : 609-13.
5. Barrat J, Brocheriou C, Maria B, Darbois Y, Fagler C.
Adénocarcinome à cellules claires chez la jeune fille. A propos d'une observation personnelle.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 1975 ; 4 : 1093-122.
6. Barrat J, Leger D.
D.E.S or not D.E.S ?
Gynecologie 1986 ; 37 : 55-8.
7. Belaisch J.
L'exposition au diéthylstilbestrol pendant la vie intra-utérine.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 1983 ; 12 : 481-8.
8. Bibbo M, Gill W, Azizi F, Blough R, Fang V, Rosenfield R, Shumacher G, Sleeper K, Sonek M, Wied G.
Follow-up study of male and female offspring of DES-exposed mothers.
Obstet Gynecol 1977 ; 49 : 1-8.
9. Bibbo M, Haenszel WM, Wied GL, Hubby M, Herbst AL.
A twenty five year follow-up study of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy.
N Engl J Med 1978; 298: 765-7.

10. Blanc B, Delpero JR.
L'adénocarcinome à cellules claires du vagin.
In : Les enfants du Distilbène. Conséquences de l'exposition *in utero* au diéthylstilbestrol.
Paris, Arnette 1991 : 37-40.
11. Boubli L, D'Ercole C.
Les conséquences sur la fonction de reproduction.
In : Les enfants du Distilbène. Conséquences de l'exposition *in utero* au diéthylstilbestrol.
Paris, Arnette 1991 : 69-80.
12. Brackbill Y, Berendes HU.
Dangers of diethylstilbestrol: review of 1953 papers.
Lancet 1978 ; 2 : 520.
13. Cabau A.
Malformations utérines chez les filles exposées au distilbène pendant leur vie embryonnaire. Conséquences sur leur fécondité.
Contracept Fertil Sex 1982 ; 10 : 477-87.
14. Cabau A.
Conduite à tenir devant une fille exposée au diéthylstilbestrol *in utero*.
Revue de l'infirmière 1984 ; 16 : 25-8.
15. Cabau A.
Pour un dépistage systématique des 80 000 filles exposées au distilbène *in utero*.
Concours Med 1989 ; 111 : 847-9.
16. Cabau A, Lion O.
Accidents de la reproduction et stérilité chez les femmes exposées au D.E.S *in utero*.
Etude rétrospective portant sur 258 femmes exposées et 50 sœurs non exposées.
Contracept Fertil Sex 1996 ; 24 : 253-8.
17. Cahen F, Pons JC.
Entre mère et fille, le Distilbène : aspects psychologiques.
In : Les enfants du Distilbène. Conséquences de l'exposition *in utero* au diéthylstilbestrol.
Paris, Arnette 1991 : 95-105.
18. Cahill DJ, Fox R, Wardle PG.
Daughters of stilboestrol.
Br Med J 1991 ; 303 : 187.
19. Calle EE, Mervis CA, Thun MJ, Rodriguez C, Wingo PA, Heath CW.
Diethylstilbestrol and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of US women.
Am J Epidemiol 1996 ; 144 : 645-52.
20. Carlson JA, Morgan M, Boothby R, Rubin M.
Adenocarcinoma in diethylstilbestrol daughter exposed.
Gynecol Oncol 1989 ; 32 : 86-7.

21. Colton T, Greenberg ER, Noller K, Resseguie L, Van Bennekom C, Heeren T, Zhang Y.
Breast cancer in mothers prescribed diethylstilbestrol in pregnancy further follow-up.
J Am Med Assoc 1993 ; 269 : 2096-100.
22. Cousins L, Karp W, Lacey C, Lucas WE.
Reproductive outcomes of women exposed to diethylstilbestrol *in utero*.
Obstet Gynecol 1980 ; 56 : 1076.
23. Dargent D.
Le D.E.S syndrome. Quoi de neuf ?
Encycl Med Chir (Gynécologie 1) ; 85 -A10: 1-6.
24. Davis ME, Fugo NW.
Does administration of diethylstilbestrol to pregnant woman result in increased output of urinary pregnandiol?
Proc Soc Exper Biol Med 1948 ; 69 : 436-8.
25. Dieckmann WJ, Davis ME, Rynkiewicz LM, Pottinger RE.
Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value?
Am J Obstet Gynecol 1953 ; 66 : 1062-75.
26. Dodds EG, Goldberg L, Larson W.
Estrogenic activity of certain synthetic compounds.
Nature 1938 ; 141 : 247.
27. Drapier E.
Les troubles de la fertilité imputables à l'imprégnation par le diéthylstilbestrol pendant la vie intra-utérine.
Rev Fr Gynecol Obstet 1984 ; 79 : 297-305.
28. Epelboin S, Bulwa S.
Pharmacovigilance et reproduction : le mauvais exemple du Distilbène®.
Contracept Fertil Sex 1993 ; 21 : 658-72.
29. Escoffier-Lambiotte C.
Les enfants du distilbène :30 ans après...
Le Monde en date du 16 février 1983 :11.
30. Escoffier-Lambiotte C.
La commission nationale de pharmacovigilance entreprend une large campagne d'information sur le distilbène.
Le Monde en date du 10 mars 1983 :14.
31. Gill WB, Schumacher GFB, Bibbo M.
Pathological semen and anatomical abnormalities of the genital tract in human male subjects exposed to diethylstilbestrol *in utero*.
J Urol 1977 ; 117 : 477-80.

32. Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE.
Diethylstilbestrol revisited: a review of a long-term health effects.
Ann Intern Med 1995 ; 122 : 778-88.
33. Goldberg JM, Falcone T.
Effect of diethylstilbestrol on reproductive function.
Fertil Steril 1999; 72: 1-7.
34. Greenwald P, Barlow JJ, Nasca PC, Burnett WS.
Vaginal cancer after maternal treatment with synthetic oestrogens.
N Engl J Med 1951; 285: 390-2.
35. Gupta C.
Reproductive malformation of the male offspring maternal exposure to estrogenic chemicals.
Proc Soc Exp Biol Med 2000 ; 224 : 61-8.
36. Gustavson CR, Guvtavson JC, Noller KL, O'Brien PC, Melton LJ, Pumariega AJ.
Increased risk of profound weight loss among women exposed to diethylstilbestrol *in utero*.
Behav Neurol Biol 1991 ; 55 : 307-12.
37. Hatch EE, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, Noller KL, Kaufman RH.
Cancer risk in women exposed to diethylstilbestrol *in utero*.
J Am Med Assoc 1998 ; 280 : 630-4.
38. Henry-Suchet J, Charpentier E, Senèze J, Brux J.
Adénose vaginale : aspect colposcopique et histologique.
Rev Fr Gynecol 1977 ; 72 : 127-40.
39. Herbst AL, Scully RE.
Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of 7 cases including 6 clear cell carcinomas.
Cancer 1970 ; 25 : 745-57.
40. 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 ; 22 : 878-81.
41. Herbst AL, Cole P, Colton T, Robboy SJ, Scully RE.
Age-incidence and risk of diethylstilbestrol-related clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix.
Am J Obstet Gynecol 1977;128: 43-50.
42. Herbst AL.
Clear cell adenocarcinoma and the current status of DES-exposed females.
Cancer 1981 ; 48 : 484-8.

43. Herbst AL, Hubby MM, Azizi F, Makii MM.
Reproductive and gynecologic surgical experience in diethylstilbestrol-exposed daughters.
Am J Obstet Gynecol 1981 ; 141 : 1019-28.
44. Herbst AL.
Diethylstilbestrol and adenocarcinoma of the vagina.
Am J Obstet Gynecol 1999 ; 181 : 1576-8.
45. Hernandez-Diaz S.
Iatrogenic legacy from diethylstilbestrol exposure.
Lancet 2002; 359: 1081-2.
46. 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 : 709-15.
47. Katz DL, Frankenburg FR, Benowitz LI, Gilbert JM.
Psychosis and prenatal exposure to diethylstilbestrol.
Nerv Ment Dis 1987 ; 175 : 306-8.
48. Kaufman RH, Adam E, Binder GL, Gerthoffer E.
Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offspring exposed *in utero* to diethylstilbestrol.
Am J Obstet Gynecol 1980; 137: 299-308.
49. Kaufman RH, Adam E, Noller K.
Upper genital tract changes and infertility in diethylstilbestrol-exposed women.
Am J Obstet Gynecol 1986;154: 1312-8.
50. Kaufman RH, Adam E, Hatch EE, Noller K, Herbst AL.
Continued follow-up of pregnancy outcomes in diethylstilbestrol exposed offspring.
Obstet Gynecol 2000 ; 96 : 483-9.
51. Kaufmann RH, Adam E.
Findings in female offspring of women exposed *in utero* to diethylstilbestrol.
Obstet Gynecol 2002 ; 99 : 197-200.
52. Khouzami A, Delpero JR, Bladou F, Houvenaeguel G.
Papilloma virus human (HPV) et néoplasie intra-épithéliale (VaIN) chez les femmes exposées au D.E.S *in utero*.
In : Les enfants du Distilbène. Conséquences de l'exposition *in utero* au diéthylstilbestrol.
Paris, Arnette 1991 : 33-35.

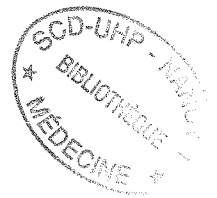
53. Labarthe D, Adam E, Noller KL, O'Brien PC, Robboy SJ, Robboy SJ, Tilley BC, Townsend D, Barnes AB, Kaufman RH, Decker DG, Fish CR, Herbst AL, Gundersen J, Kurland LT.
Design and preliminary observations of national cooperative diethylstilbestrol adenosis (DESAD) project.
Obstet Gynecol 1978 ; 51 : 453-8.
54. Langman J, Sadler TW.
Embryologie médicale.
Paris, Editions Pradel 2000:306-18.
55. Leary FJ, Resseguie LJ, Kurland LT, O'Brien PC, Emslander RF, Noller KL.
Males exposed *in utero* to diethylstilbestrol.
J Am Med Assoc 1984 ; 252 : 2984-9.
56. Maillard C.
Exposition au D.E.S *in utero* : quel suivi ?
Concours Med 2000 ; 122 : 2316-7.
57. Malinas Y.
Le diéthylstilbestrol 20 ans après.
La Pratique Médicale Quotidienne 1985 ; 199 : 7-10.
58. Marié A.
Un an après l'affaire du Distilbène: médecins et public ont su raison garder.
Le Quotidien du Médecin 1984 ; 3162 : 1.
59. Marsulos M, Tomatis L.
Diethylstilbestrol : Pharmacology, toxicology and carcinogenicity in humans.
Eur J Cancer 1992 ; 28A : 1182-9.
60. Marsulos M, Tomatis L.
Diethylstilbestrol : Pharmacology, toxicology and carcinogenicity in experimental animals.
Eur J Cancer 1993 ; 29A : 149-55.
61. Massad C, Entezani F, Massade L, Benahmed M, Olivennes F, Barouki R, Hamamah S.
How can chemical compounds alter human fertility?
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002 ; 100 : 127-37.
62. Melnick S, Cole P, Anderson D, Herbst AL.
Rates and risks of diethylstilbestrol related clear cell adenocarcinoma.
N Engl J Med 1987 ; 316 : 514-6.
63. Mc Farlane MJ, Feinstein AR, Horwitz RI.
Diethylstilbestrol and clear cell vaginal carcinoma : reappraisal of the epidemiologic evidence.
Am J Med 1986 ; 81 : 855-63.

64. Miller C, Degenhardt K, Sassoon DA.
Fetal exposure to DES results in de-regulation of Wnt 7a during uterine morphogenesis.
Nat Genet 1998 ; 20 : 228-30.
65. Minh HN, Smadja A, Gasnault JP.
De l'embryogenèse à la pathogénie des actions du diéthylstilbestrol sur le tractus génital féminin.
Presse Med 1993 ; 22 : 1052-7.
66. Mittendorf R, Williams MA.
Stilboestrol exposure *in utero* and risk of pre-eclampsia.
Lancet 1995 ; 345 : 265-6.
67. Noller KL, Fish CR.
Diethylstilbestrol usage: its interesting past, important present and questionable future.
Med Clin North Am 1974;58: 793-810.
68. Noller KL, Blair PH, O'Brien PC.
Increased occurrence of auto-immune disease among women exposed *in utero* to DES.
Fertil Steril 1988 ; 49 : 1080-92.
69. O'Brien PC, Noller KL, Robboy SJ, Barnes AB, Kaufman RH, Tilley BC.
Vaginal epithelial changes in young human enrolled in the National Cooperative Diethylstilbestrol Adenosis (DESAD) project.
Obstet Gynecol 1979; 43: 300-8.
70. Palmer JR, Anderson D, Helmrish SP, Herbst AL.
Risk factors for diethylstilbestrol associated clear cell adenocarcinoma.
Obstet Gynecol 2000 ; 95 : 814-20.
71. Pierre F.
Responsabilité médico-légale d'un cancer génital après exposition au diéthylstilbestrol.
La Gazette Médicale 1991 ; 24 : 9.
72. Pons JC, Goujard J, Derbanne C, Tournaire M.
Devenir des grossesses des patientes exposées *in utero* au diéthylstilbestrol.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 1988 ; 17 : 307-16.
73. Robboy SJ, Szypelbein WM, Goellner JR, Kaufman RH, Tapt PD, Richard RM, Gaffey TA, Prat J, Virata R, Hatab PA, Mc Gorry SP, Noller KL, Townsend D, Labarthe D, Barnes AB.
Dysplasia and cytologic findings in 4 589 young women enrolled in diethylstilbestrol-Adenosis (DESAD) Project.
Am J Obstet Gynecol 1981 ; 140 : 579-86.

74. Rozenbaum H.
Oestrogènes.
In : Pharmacologie clinique-Bases de la thérapeutique.
Giroud JP, Mathe G, Meyniel G.
Expansion scientifique française. 2^e édition
Paris 1988 : 2075-92.
75. Rumeau-Rouquette C, Goujard J, Huel G, Kaminski M.
Malformations congénitales. Risques périnataux. Enquête prospective.
Inserm Paris 1978 ;13 : 189-209.
76. Rymer TA.
The Diethylstilbestrol dilemma. Who should pay?
J Am Med Assoc 1984 ; 24 : 3228-9.
77. Sandberg EC, Christian JC.
DES exposed monozygotic twins discordant for cervico-vaginal clear cell
adenocarcinoma.
Am J Obstet Gynecol 1980 ; 137 : 220-7.
78. Saunders EJ.
Physical and psychologic problems associated with exposure to diethylstilbestrol.
Hosp Community Psychiatry 1988 ; 39 : 73-7.
79. Senekjian EK, Potkul RH, Frey K, Herbst AL.
Infertility following maternal administration: incidence study.
Am J Obstet Gynecol 1988 ; 158 : 493-8.
80. Sharp GB, Cole PC.
Vaginal bleeding and diethylstilbestrol exposure during pregnancy: relationship to
genital tract clear cell adenocarcinoma and vaginal adenosis in daughters.
Am J Obstet Gynecol 1990 ; 162 : 994-1001.
81. Smith OW, Mass B.
Diethylstilbestrol in the prevention and treatment of complications of pregnancy.
Am J Obstet Gynecol 1948 ; 56 : 821-34.
82. Spira A, Goujard J, Henrion R, Lemerle J, Robel P, Tchobroutsky C.
L'administration de diéthylstilbestrol (D.ES) pendant la grossesse, un problème de santé
publique.
Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique 1983 ; 31 : 249-272.
83. Spitz J.
Distilbène : fallait-il inquiéter ?
Le Généraliste 1983 ; 535 : 30-4.
84. Strohsnitter WC, Noller KL, Hoover RN, Robboy ST, Palmer JR, Titus-Ernstoff L,
Kaufman RH, Adam E, Herbst AL, Hatch EE.
Cancer risk in men exposed to diethylstilbestrol.
J Natl Cancer Inst 2001;2001: 545-51.

85. Subtil D, Truffert P, Vinatier D, Puech F, Querleu D, Crepin G.
Intérêts et limites des méta-analyses classiques ou cumulatives en gynécologie-obstétrique.
Thérapie 1994 ; 50 : 175-9.
86. Thorp JR JM, Fowler WC, Donerhoo R.
Antepartum and intrapartum events in women exposed *in utero* to diethylstilbestrol.
Obstet Gynecol 1990 ; 76 : 828-32.
87. Titus- Ernstoff L, Hatch EE, Hoover RN, Palmer J, Greenberg ER, Ricker W, Kaufman R, Noller K, Herbst AL, Colton T, Hartge P.
Long-term cancer risk in women given diethylstilbestrol (DES) during pregnancy.
Br J Cancer 2001 ; 84 : 126-33.
88. Touboul E, Lefranc JP, Deniaud-Alexandre E, Tranbaloc P.
Tumeurs du vagin et lésions apparentées.
Encycl Med Chir (Gynécologie 3); 530-A10 : 9-11.
89. Tournaire M, Lepercq J, Epelboin S.
The daughters of diethylstilbestrol. Lessons from an error.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997 ; 75 : 25-7.
90. Treffers PE, Hanselaar AG, Helmerhorst TJ, Koster ME, Leeuwen FE.
Consequences of diethylstilbestrol during pregnancy: 50 years later still a significant problem.
Ned Tijdschr Geneeskd 2001; 145: 675-80.
91. Treguer M.
L'affaire Distilbène.
La Revue Prescrire 1983 ; 3 : 15-26.
92. Trimble EL.
A guest editorial: update on diethylstilbestrol.
Obstet Gynecol Surv 2001 ; 56 : 187-9.
93. Van Erp EJM, Zalmstra HAM, Hanselaar AGJM, Van Hall EV.
La politique du diéthylstilbestrol (D.E.S) aux Pays-Bas.
Contracept Fertil Sex 1989 ; 17 : 517-21.
94. Venditelli F, Renaudie J, Baudet JH.
Exposition *in utero* au Diéthylstilbestrol.
La Gazette Médicale 1991 ; 98 : 17-21.
95. Vessey MP, Fairweather DU, Norman-Smith B, Buckley J.
A randomised double-blind controlled trial of the value of stilboestrol therapy in pregnancy: long term follow-up of mothers and their offspring.
Br J Obstet Gynecol 1983 ; 90 : 1007-17.

96. Vigy M.
Exposition *in utero* au Distilbène: un entretien avec J.C. PONS.
Concours Med 1993 ;115 : 265-7.
97. Ways SC, Mortola JF, Zvaifler NJ, Weiss RJ, Yen SS.
Alterations in immune responsiveness in women exposed to DES *in utero*.
Fertil Steril 1987 ; 48 : 193-7.
98. Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR, Hornsby PP, Herbst AL.
Fertility in men exposed prenatally to diethylstilbestrol.
N Engl J Med 1995 ; 332 : 1411-16.
99. Wingfield M.
The daughters of stilboestrol. Grown up now but still at risk.
Br Med J 1991 ; 302 : 1414-5.



ANNEXES

ANNEXE 1



Spécialités pharmaceutiques françaises et étrangères ayant comme principe actif le diéthylstilbestrol ou ses dérivés

Nom commercial	Pays	Laboratoire	Nom commercial	Pays	Laboratoire
AGOSTILBEN®	Rép Tchèque	Spofa	MILESTROL®	U.S.A	
ANTIGESTIL®	France	Uva	MONOMESTROL®	Pays-Bas	
APSTIL®	Grande Bretagne		OESTROGEN®	Autriche	Holzinger
BIOKERAL®	Suisse	Biokema	OESTROMON®	Allemagne	
CYCLEN®	Autriche	Auser	OESTROSTILBEN®	Suisse	Streuli
CYREN-A®	Allemagne Pays-Bas	Bayer Bayer	OSTREGENIN®	Turquie	Kimya
CYTONAL®	Allemagne	Berlin-Chemie	PABESTROL®	Grande-Bretagne	
DES®	U.S.A		PALESTROL®	Pays-Bas	
DESMA®	U.S.A	Tablicaps	PELESTROL®	U.S.A	Franklin
DIBESTIL®	U.S.A	Breon	PROSTILBENE®	Italie	ISM
DISCORVIN®	U.S.A	Amfre-Grant	ROBESTROL®	U.S.A	
DISFOSTILBEN®	Rép Tchèque	Spofa	SINTOVAR®	Espagne	Lefa
DISTILBENE®	Belgique France	Gerda UCB	ST-52®	France	Sarget
DOMESTROL®	Pays-Bas		STILBETIN®	U.S.A	Squibb
ESTILBIN®	Danemark	Dumex	STILBOL®	Suède	ACO
ESTRIL®	Italie	Maggioni- Winthrop	STILBOSTATIN®	Israël	Taro
ESTROMENIN®	Italie		STILPHOSTROL®	U.S.A	Miles Pharmaceuticals
ESTROSYN®	U.S.A		TAMPOVAGAN®	Grande-Bretagne	
FOSTROLIN®	Pologne	Polfa	VAGESTROL®	U.S.A	Norwich Eaton
HONVAN®	Allemagne Afrique du Sud Italie Grande-Bretagne Suisse Espagne Hong- Kong	Asta Medica Noristan Schering Asta Medica Asta Medica Funk Dyechem			
HONVOL®	Canada	Horner			
MENOSTILBEEN®	Pays-Bas				

ANNEXE 2

Monographie du dictionnaire Vidal (37^e édition) concernant le diéthylstilbestrol en 1961

DISTILBÈNE

LE PREMIER ET LE PLUS ACTIF DES ŒSTROGÈNES DE SYNTHÈSE

Composition :

Diéthylstilbœstrol et ses esters.

Propriétés thérapeutiques :

DISTILBÈNE est actif *per os*. A dose égale, activité et tolérance supérieures à celles des autres œstrogènes.

Indications et posologie :

Chez la femme.

1° A la puberté.

Infantilisme génital : 1 mg par jour pendant 15 à 20 jours par mois.

Aménorrhée primaire : 1 mg tous les 2 jours, 15 à 20 jours par mois.

Vulvo-vaginite : 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.

2° Durant l'activité génitale.

Hypoménorrhée : 1 mg par jour pendant les 20 premiers jours du cycle, ou 1 injection de 2,5 mg tous les 3 à 4 jours, 15 à 20 jours par mois.

Aménorrhée secondaire : 1 mg *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.

Dysménorrhée : 1 mg par jour ou 1 injection de 2 mg 5 tous les 3 ou 4 jours pendant les 20 premiers jours du cycle.

Frigidité-stérilité : 1 mg par jour ou 1 application vulvaire par jour pendant les 20 premiers jours du cycle.

Inhibition de la montée laiteuse immédiatement après l'accouchement : pendant 8 jours 4, 4, 3, 3, 2, 2, 1, 1 dragées à 5 mg par jour.

Hypogalactie : 0,1 à 0,2 mg par jour.

Hypoplasie et Ptose mammaire : 1 g de pommade par jour en application pendant les 20 premiers jours du cycle.

Avortement habituel : 25 mg en moyenne par jour, pendant toute la grossesse, jusqu'à 15 jours avant terme.

Technique des Smith à dose croissante pendant toute la grossesse.

Menace d'avortement : 5 à 10 mg toutes les heures jusqu'à arrêt des contractions.

3° Après ménopause.

Bouffées congestives et autres troubles de la ménopause ou de la castration : 1 mg par jour, 20 jours par mois.

Cancer du sein avec métastases : 5 mg trois fois par jour sans interruption ou 1 à 2 injections mensuelles de DISTILBÈNE-RETARD.

Rhumatismes séniles : 5 mg par jour au moins ou 2 injections mensuelles de DISTILBÈNE-RETARD.

Chez l'homme.

Orchite ourlienne : 5 mg par jour.

Adénome de la prostate : 10 mg par jour par cures de 10 jours (adaptées aux fonctions cliniques.)

Cancer de la prostate et métastases : 25 à 50 mg par jour, 15 jours par mois jusqu'à effet clinique ou 2 injections mensuelles de 100 mg de DISTILBÈNE-Retard. *Traitement d'entretien* : 3 mg par jour.

Présentations :

Boîte de 25 dragées.....	1 mg NF 0,95 + 0,12.	5 mg NF 1,53 + 0,12.	25 mg NF 2,47 + 0,12
— de 10 cônes gynécologiques.	5 mg NF 2,29 + 0,12.		
— de 10 suppos.....	25 mg NF 3,38 + 0,12.		
— de 6 ampoules.....	2,5 mg NF 2,38 + 0,12.		
Flacon multidose.....	5 cm ³ /50 mg NF 2,26 + 0,12.		
— de 10 cm ³ gouttes.....	NF 1,08 + 0,12.		
Tube de 20 g pommade à.....	5 % NF 1,45 + 0,12.		

Remboursé par la Sécurité Sociale et l'A. M. G. ; admis à l'A. P.

Nouvelle forme RETARD : Suspension injectable de difuroate de diéthylstilbœstrol.

Boîte de 1 ampoule 1 cm³ = 100 mg.

UCEPHA

24, rue des Ursulines — SAINT-DENIS (Seine). — (Tél. : PLaine 21-68.)

ANNEXE 3

Monographie du dictionnaire Vidal (53^e édition) concernant le diéthylstilbestrol en 1977

DISTILBÈNE

FORME et PRÉSENTATION : Comprimés dragéifiés : Boîtes de 25, dosés à 1 mg, 5 mg et 25 mg.

COMPOSITION :

Comprimés :	1 mg	5 mg	25 mg
Diéthylstilbœstrol	1 mg	5 mg	25 mg

Excipient : amidon, sucre blanc officinal, carbonate de calcium, talc, stéarate de magnésium.

Enrobage avec poudre de gomme arabique, talc, amidon, sucre blanc officinal, cire de carnauba.

Colorants : indigotine (1 mg), érythrosine (5 mg), indigotine + tartrazine (25 mg).

Chaque boîte contient . . . 25 mg 125 mg 625 mg
de diéthylstilbœstrol

PROPRIÉTÉS :

Celles des œstrogènes.

INDICATIONS :

- Chez la femme : aménorrhées, dysménorrhées, troubles de la ménopause naturelle ou chirurgicale, hémorragies utérines fonctionnelles, arrêt de la lactation, cancer du sein chez la femme ménopausée depuis plus de 5 ans.
- Chez l'homme : cancer de la prostate, orchite ourlienne.
- Dans les deux sexes : ostéoporose, ostéomalacie.

CONTRE-INDICATIONS :

- Grossesse.
- Syndromes d'hyperœstrogénie.
- Cancer gynécologique et mammaire chez la femme en période d'activité génitale.
- Fibromes et polypes utérins.
- Maladies thrombosantes.

PRÉCAUTION :

Ne pas employer de fortes doses au cours d'insuffisance cardiaque ou d'HTA.

ACTIONS INDÉSIRABLES :

Celles de l'œstrogénothérapie

- 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).

POSOLOGIE et MODE D'EMPLOI :

- Aménorrhées } 1 à 2 mg par jour
- Dysménorrhées } pendant 15 à 20 jours,
- Troubles de la ménopause : 1 à 2 mg par jour ou tous les 2 jours,
- Hémorragies utérines fonctionnelles : 2 à 5 mg par jour jusqu'à arrêt de l'hémorragie,
- Arrêt de la lactation : commencer à 20 mg par jour, diminuer de 5 mg tous les deux jours,
- Cancer du sein : traitement d'attaque à 100 mg par jour pendant 15 à 30 jours, diminuer progressivement les doses jusqu'au traitement d'entretien de 15 mg par jour,
- Cancer de la prostate : traitement d'attaque à 100 mg par jour pendant 25 à 30 jours, diminuer progressivement les doses jusqu'à 15 mg en général.
- Orchite ourlienne : 5 mg par jour pendant 10 jours,
- Ostéoporose, ostéomalacie : 1 à 3 mg par jour.

TABLEAU C.

VISAS : 21.469 b 3.917 (1 mg).
21.469 b 3.918 (5 mg).
21.469 b 11.726 (25 mg).

Commercialisé depuis 1951.

PRIX :

Distilbène 1 mg : 2,40 F + 0,30 S. H. P.
Distilbène 5 mg : 3,10 F + 0,30 S. H. P.
Distilbène 25 mg : 3,10 F + 0,30 S. H. P.
Remb. Séc. Soc. à 70 % - A. P. et Collect.

UCB-FRAYSSE

21, rue de Neuilly - 92003 NANTERRE
(Tél. : 769-29-87)

ANNEXE 4

Monographie du dictionnaire Vidal (78^e édition) concernant le diéthylstilbestrol en 2002

☆ DISTILBÈNE®

diéthylstilbestrol

FORMES/PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé à 1 mg (bleu) : Boîte de 26, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

p cp

Diéthylstilbestrol (DCI) 1 mg
Excipients : Noyau : stéarate de magnésium, lactose, cellulose microcristalline. Enrobage : cire d'abeille blanche, Sépifilm SC blanc (hypromellose, saccharose, dioxyde de titane), Sépisperse AS bleu (saccharose, benzoate de sodium, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, dioxyde de titane, laque aluminique d'indigotine).

DC INDICATIONS

Cancer de la prostate.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

1 comprimé 3 fois par jour.

CTJ : 1,66 €.

Cette posologie pourrait être ensuite ramenée à 1 mg par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Absolues :

- Chez la femme.
- Accidents thromboemboliques ou antécédents thromboemboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).
- Accidents thromboemboliques ou antécédents thromboemboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire) avec ou sans facteur déclenchant.
- Affections cardiovasculaires : hypertension artérielle, coronaropathies, valvulopathies, troubles du rythme thrombogènes.
- Pathologie oculaire d'origine vasculaire.
- Diabète compliqué de micro ou de macroangiopathie.
- Affections hépatiques sévères ou récentes.
- Connectivites.
- Porphyries.
- Femme enceinte (cf Grossesse/Allaitement).

Relatives :

- Tabagisme.
- Affections métaboliques : diabète non compliqué, hyperlipidémies (hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie).
- Obésité (indice de masse corporelle = poids/taillé² ≥ 30 kg/m²).
- Otosclérose.
- Insuffisance rénale.
- Inducteurs enzymatiques (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

Avant la prescription de ce traitement, il importe de rechercher systématiquement les facteurs de risque thromboembolique artériel et veineux et de prendre en compte les contre-indications ou précautions d'emploi.

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, signes cliniques de phlébite et d'embolie pulmonaire.

Précautions d'emploi :

Une surveillance attentive doit être exercée chez les patients présentant : épilepsie, migraine, asthme, antécédents vasculaires artériels familiaux et varices.

Un examen médical est nécessaire avant et en cours de traitement ; les contrôles porteront essentiellement sur : poids, tension artérielle, triglycéridémie, cholestérolémie et glycémie.

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Déconseillées :

- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsifs (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine) ; rifabutine ; rifampicine ; griséofulvine : diminution de l'efficacité de l'estrogène.

A prendre en compte :

- Ciclosporine : augmentation possible des taux circulants de ciclosporine, de la créatininémie et des transaminases. Mécanisme invoqué : diminution de l'élimination hépatique de la ciclosporine.

DC GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce médicament est formellement contre-indiqué chez la femme enceinte, car il peut entraîner dans la descendance :

- chez les garçons, des anomalies de l'appareil génital ;
- chez les filles en âge de procréer :
 - des adénoses et autres anomalies cervico-vaginales ;
 - des adénocarcinomes à cellules claires du vagin et du col (fréquence 1 %) ;
 - des anomalies utérines (utérus hypoplasiques et/ou en T), responsables de stérilité primaire ou d'accidents de la grossesse (l'augmentation de la fréquence de grossesses extra-utérines et d'avortements au cours du 2^e trimestre, par rapport à une population témoin, est en général révélatrice).

Lorsque l'interrogatoire ou les antécédents personnels ou familiaux peuvent faire suspecter l'exposition in utero au diéthylstilbestrol, la conduite à tenir est la suivante :

- l'adénose ne doit surtout pas être traitée, en raison des conséquences délétères provoquées par les divers types de traitement ; elle évolue spontanément vers la régression, voire la guérison, entre 20 et 30 ans ;
- le dépistage du cancer du col fait appel à un frottis nécessitant, outre l'examen cervical classique, une étude cytologique des 4 faces vaginales ;
- la grossesse sera tout particulièrement suivie : vérification de la situation intra-utérine de l'œuf, surveillance bimensuelle du col ; le repos et la réduction d'activité sont des facteurs essentiels dans la prévention des avortements tardifs et de la prématurité.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Accidents thromboemboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).
- Accidents thromboemboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire).
- Hypertension artérielle, coronaropathies.
- Hyperlipidémies (hypertriglycéridémie et/ou hypercholestérolémie), diabète, prise de poids.
- Céphalées banales ou céphalées importantes inhabituelles, migraines, vertiges, modification de la vision.
- Exacerbation d'une comitialité.
- Adénome hépatique, ictères cholestatiques, lithiase biliaire.
- Irritabilité, dépression, modification de la libido.
- Irritation oculaire par les lentilles de contact.
- Jambes lourdes.
- Gynécomastie, atrophie testiculaire, impuissance.



DC SURDOSAGE

L'ingestion accidentelle d'estrogènes à doses massives chez le jeune enfant n'entraîne pas d'effets indésirables inquiétants (nausées) et provoque chez la fillette une hémorragie de privation.

PP PHARMACODYNAMIE

Estrogène de synthèse (G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).

Équivalence estrogénique :

- 0,3 mg de diéthylstilbestrol a le même effet que 1 mg d'estrone.

- L'activité per os du diéthylstilbestrol est trois fois supérieure à celle du benzoate d'estradiol. Administrés per os, les estrogènes peuvent présenter des risques métaboliques et thromboemboliques : stimulation de la synthèse lors du premier passage hépatique de protéines synthétisées par le foie angiotensinogène, VLDL-triglycérides, altération des facteurs de la coagulation dans le sens d'une hypercoagulabilité.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

LISTE II

AMM 321 368.2 (1945/97).

Prix : 14,39 € (26 cp).

Remb Séc soc à 65 %. AP et Collect.

Laboratoires GERDA

6, rue Childebert. 69002 Lyon
Info médic : Tél : 04 72 77 69 19

VU

NANCY, le 16 avril 2002
Le Président de Thèse

NANCY, le 23 mai 2002
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Ph. JUDLIN

Professeur J. ROLAND

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 03 juin 2002

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur C. BURLET

RESUME DE LA THESE :

Le diéthylstilbestrol (Distilbène®) était le premier œstrogène de synthèse non stéroïdien à apparaître sur le marché français en 1950. Son utilisation s'imposait d'abord aux USA à la suite des travaux menés par Smith dans le cadre de la prévention de certaines complications de la grossesse.

Après 25 ans d'utilisation, Herbst découvrait que le diéthylstilbestrol était responsable d'adénocarcinomes vaginaux à cellules claires chez les filles exposées *in utero*. Après avoir retracé les principales étapes de « l'affaire Distilbène® » et rappelé les principales propriétés pharmacologiques de la molécule, l'ensemble des effets secondaires lié à l'utilisation du diéthylstilbestrol est abordé. Un cas clinique vient illustré ces propos en exposant une malformation utérine (utérus en T) chez une jeune femme consultant pour stérilité secondaire et ayant été exposée au diéthylstilbestrol *in utero*. Une augmentation du risque de cancer du sein chez les mères traitées pendant leur grossesse est en outre rapporté ainsi qu'un nombre accru de malformations uro-génitales chez les garçons exposés *in utero*.

L'ensemble de ces données a amené le corps médical et paramédical à préconiser une prise en charge gynécologique, obstétricale et médico-psychologique de la population exposée.

En 2002, soit 25 ans après l'interdiction de son utilisation chez la femme enceinte, de nouvelles données apparaissent et on parle pour la première fois d'une transmission transgénérationnelle des effets secondaires du médicament.

TITRE EN ANGLAIS :

Diethylstilbestrol : 2002 update.

THESE DE MEDECINE GENERALE – ANNEE 2002

MOTS CLEFS :

Diéthylstilbestrol, effets indésirables
Grossesse

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex