



HAL
open science

Le distilbène : état des lieux, 32 ans après

Charlotte Kowalski

► **To cite this version:**

Charlotte Kowalski. Le distilbène : état des lieux, 32 ans après. Médecine humaine et pathologie. 2010. hal-01886319

HAL Id: hal-01886319

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01886319v1>

Submitted on 2 Oct 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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>

Ecole de sage femme
A.FRUHINSHOLTZ
54000 NANCY

Le Distilbène :

Etat des lieux

32 ans après

Université Henri Poincaré
Nancy1

KOWALSKI Charlotte
Née le 24/04/1986
Promotion 2006-2010

SOMMAIRE

Préface	p03
Introduction	p04
Liste des abréviations	p05
<u>PARTIE I : Contenu théorique</u>	p07
<u>Chapitre 1</u> : L'histoire du Distilbène®	p08
<u>Chapitre 2</u> : Physiopathologie du DES syndrome	p12
<u>Chapitre 3</u> : Les complications obstétricales	p22
<u>PARTIE II : Etude des dossiers</u>	p30
II.1. But de mon étude	p31
II.2. La réalisation	p32
II.3. Les résultats et analyses	p38
<u>PARTIE III : conclusion de l'étude et la troisième génération</u>	p43
III.1. Conclusion de l'étude	p44
III.2. Quel avenir pour la troisième génération	p45
Conclusion	p51
Bibliographie	p52
Tables des matières	p55
Annexes	p58

PREFACE

C'est dans mon enfance, bien avant mes études de sage-femme, que j'ai découvert le Distilbène® pour la première fois. Je me souviens de cette femme, qui m'expliquait avec des mots d'enfant pourquoi elle n'arrivait pas à avoir un enfant.

Plus tard pendant mes études, j'ai mieux compris ce qu'elle m'expliquait, et ainsi compris sa situation.

Plusieurs questions se sont alors imposées à moi : pourquoi avons-nous prescrit ce produit ? Sur quelle théorie nous sommes nous basés ? Quelles conséquences pour ces femmes, pour leurs enfants et leurs petits enfants ? Comment prendre en charge de manière optimale ces femmes si particulières ?

C'est pour répondre à ces questions que j'ai choisi de travailler sur le Distilbène®, établissant ainsi un état des lieux 32 ans après...

INTRODUCTION

A l'aube des années 1950, certaines femmes en mal de procréation se sont vues conseiller par leurs médecins le traitement qui devait leur permettre d'assouvir leur envie de maternité. Non seulement ce traitement n'a pas eu l'effet escompté sur les mères, mais il a également provoqué des malformations sur l'appareil génital de la descendance.

L'objet de mon étude est donc de proposer un protocole de prise en charge pour les patientes utérus Distilbène® (DES).

J'ai donc choisi dans un premier temps d'étudier les différentes théories qui ont permis la prescription de ce produit.

Il m'a ensuite semblé important de comprendre les anomalies anatomiques induites par ce traitement, afin d'élaborer des théories sur la survenue d'accidents gravidiques. J'ai ensuite cherché à montrer l'exactitude ou la non exactitude de celles-ci.

LISTE DES ABREVIATIONS

DES : Diéthylstilbestrol

SA : Semaine d'Aménorrhée

MAP : Menace d'Accouchement Préaturé

AG : Age Gestationnel

ACC : Adénocarcinome à cellules claires

GEU : Grossesse Extra Utérine

FCS : Fausses Couches Spontanées

FCP : Fausses Couches Précoces

FCT : Fausses Couches Tardives

RR : Risque Relatif

OR : Ost Ratio

IC : Intervalle de Confiance

DA : Délivrance Artificielle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

HAD : Hospitalisation A Domicile

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

MAP : Menace d'Accouchement Préaturé

RPM : Rupture Préaturé des Membranes

APD : Analgésie PériDurale

PO : Per Os

TV : Toucher Vaginal

IAC : Insémination Artificielle avec sperme du Conjoint

PARTIE I : Contenu théorique

Chapitre 1 : L'histoire du Distilbène

I.1.1. Origine et théorie initiale

Le diethylstilbestrol (ou DES) est un œstrogène non stéroïdien synthétisé par Dodds, biochimiste du « department of biochemistry of the Middlesex hospital », en 1938 et commercialisé sous les noms de Distilbène® et Stilboestrol-Borne®. (annexe1)

Au départ utilisé dans les traitements des cancers hormono-dépendants de la prostate, il fut préconisé chez la femme enceinte dès 1946. D'abord utilisé dans un cadre préventif (accouchements prématurés, avortements tardifs ou à répétition, mortinatalité, complications tardives associées à un déficit en progestérone) et curatif (métrorragies et MAP) puis il fut utilisé chez les patientes diabétiques insulino-dépendantes, chez les patientes atteintes de toxémies gravidiques et même dans le traitement de certaines stérilités.

La théorie hormonale : les scientifiques de l'époque pensaient que les fausses couches avaient une cause hormonale. Le DES en remplaçant la synthèse trophoblastique des œstrogènes et de la progestérone pallierait au déficit. Smith et ses collaborateurs codifient ainsi le traitement composé de cures répétées à doses progressives de 5mg/j (à la 6^{ème} semaine) à 150mg/j (à la 35^{ème} semaine). [1] [2]

Dosage du DES en fonction de l'AG

semaine de grossesse	Dosage en mg/jour
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

I.1.2. Les polémiques et interdictions

I.1.2.1. Les polémiques

1953 : première remise en question du DES. Dieckman, Davis, Rynkiewick et Pottinger font paraître une étude dans l'*American Journal of Obstetric and Gynecology*, dans laquelle ils montrent que le Distilbène® n'est pas plus efficace qu'un placebo sur les menaces d'avortement et les grossesses menacées. Cette étude, pourtant particulièrement bien menée et structurée sur le plan épidémiologique (randomisation et double aveugle), est passée inaperçue et le Distilbène® a continué à être prescrit. Cette décision serait plus liée à des atouts commerciaux que médicaux. [4]

1970 : Herbst et Scully font paraître dans *Cancer* leur observation de sept cancers du vagin à cellules claires chez des jeunes filles de 15 à 22 ans issues de mères ayant reçu du DES. [5]

1971 : Herbst propose une étude portant sur huit cas de cancer du vagin versus une série témoin des 32 cas. Cette enquête cas témoin a permis de mettre en évidence que parmi les huit femmes atteintes, sept avaient été exposées au DES in utéro. [6]

1977 : Kaufman décrit des anomalies utérines présentes chez les patientes exposées. [7]

1978 : Brackbill et Dieckman reprennent le travail effectué en 1953 par Dieckman et ses collaborateurs et montrent que leurs conclusions loin d'être inexactes étaient même encore optimistes. En effet, non seulement le DES n'aurait aucune action bénéfique, mais il serait pourvoyeur d'avortements spontanés tardifs, d'accouchements prématurés et de morts néonatales. [8]

1981 : Herbst montre que les accidents gravidiques sont plus fréquents chez les patientes exposées. [9]

1998 : Herbst démontre que la stérilité est plus fréquente chez les filles DES.

1989 : le Ministère de la Solidarité, de la Santé et de la Protection sociale publie une

brochure réalisée avec le concours de spécialistes, distribuée gratuitement à tous les médecins généralistes, pédiatres et gynécologues-obstétriciens pour qu'ils prennent conscience de ce problème de santé publique que représentent les effets iatrogènes de la prise du DES pendant la grossesse.

1990 : pour la première fois en France, une jeune femme exposée in utero engage une action contre UCB Pharma (laboratoire belge qui a fabriqué et distribué le DES). Depuis, de nouvelles procédures ont été déposées devant le Tribunal de Grande Instance de Nanterre afin que soit reconnue la responsabilité civile d'UCB Pharma et qu'un expert soit nommé afin d'évaluer les préjudices et d'indemniser les victimes.

Octobre 1994 : création de l'association Réseau D.E.S France qui rassemble les personnes bénévoles concernées par le D.E.S, avec pour objectifs informer (pour organiser la prévention et établir le diagnostic précoce des complications), soutenir, coopérer avec les professionnels et les responsables de la santé, les groupes D.E.S.-action dans le monde et des associations partenaires, pour échanger et faire circuler les informations. Elle s'est dotée d'un conseil scientifique en mars 1999, notamment pour évaluer les connaissances et l'évolution des thérapeutiques.

I.1.2.2. Les interdictions

Suite à ces publications la FDA (*Food and Drug Administration*) décide d'interdire, en 1971, l'utilisation de ce produit dans les indications obstétricales pour lesquelles il était prescrit initialement. Un registre international des adénocarcinomes à cellules claires du vagin est alors mis en place par Herbst qui le supervise. La plupart des cas proviennent des Etats-Unis, du Canada, de l'Australie, du Mexique et de l'Europe de l'Ouest. Il comprend plus de 800 cas de femmes atteintes et parmi elles, deux tiers ont été exposés in utero.

La France ne participe pas à ce registre car le Distilbène®, en 1971, y est encore prescrit.

I.1.3. La situation française

1977 : on retrouve une contre-indication du DES dans le Vidal.

1984 : Pons confirme les résultats obtenus par Herbst 3 ans plus tôt (montrant une augmentation de la fréquence des accidents gravidiques chez les patientes exposées). [10]

Un calcul exact est impossible, seules les estimations sont envisageables. Il a donc été estimé qu'environ 200 000 femmes avaient reçu du DES pendant leur grossesse. De ces grossesses, seraient issus 160 000 enfants avec un ratio des sexes à 50% soit 80 000 filles et garçons. Le risque de l'adénocarcinome à cellules claires du vagin étant de 1/1000, on pourrait s'attendre à environ 80 cas. A l'heure actuelle, 50 ont été répertoriés, on peut donc s'attendre à 30 cas supplémentaires d'ici 2015 (date de fin de la période de fécondité des dernières patientes nées d'une exposition au DES). (Annexe 2)

Chapitre 2 : Physiopathologie du DES syndrome

I.2.1. Physiopathologie des patientes exposées au DES, la 1^{ère} génération

Les patientes ayant reçu du Distilbène® in vivo ont, en vieillissant un risque accru de développer un cancer du sein, sans surcroît de cancer ovarien ou endométrial. Une atteinte d'autres organes n'est pas exclue. [11]

I.2.2. Physiopathologie des patientes exposées au DES *in utero*, la 2^{ème} génération

I.2.2.1. Rappels embryologiques

Les organismes en cours de développement sont particulièrement vulnérables. Cette vulnérabilité est la conséquence d'une prolifération cellulaire rapide, d'une différenciation associée à des phénomènes de migration. Le DES passe la barrière placentaire et induit des anomalies génitales sur le fœtus en développement, c'est donc une substance tératogène.

L'embryogénèse de l'appareil génital féminin peut être schématisée en 4 phases

De 6 à 9 semaines : ébauche et progression des canaux de Müller

De 9 à 10 semaines : fusion des canaux de Müller

De 10 à 13 semaines : résorption de la cloison intermullérienne et formation de l'utérus qui se poursuivra jusqu'à la 16^{ème} semaine

De 14 à 20 semaines : formation du vagin.

Ce rappel embryologique nous permet donc de comprendre le positionnement des lésions chez les filles DES en fonction de l'âge de la grossesse au moment de l'exposition (effet temps).

Prévalence des différentes anomalies en fonction de la période d'exposition anténatale

début d'exposition	anomalies utérines	anomalies cervicales	adénoses vaginales
avant 12SA	71%	75%	64%
13 à 18 SA	62%	62%	87%
après 19SA	40%	40%	20%

[12]

I.2.2.2. Expérimentation animale

Les études ont porté sur le macaque, le rat et la souris chez lesquels on retrouve les lésions bénignes observées en clinique humaine. Des tumeurs ovariennes ont été signalées dans l'expérimentation animale. Cette donnée n'est pour l'instant pas retrouvée chez les patientes mais celles-ci sont relativement jeunes, il est donc nécessaire de poursuivre le suivi au long court avant de conclure.

Une grande partie des travaux ont été réalisés chez des souris CD-1 exposées entre le neuvième et seizième jour de grossesse et à des doses variant de 0,01 à 100 microgrammes (correspondant aux doses de thérapeutiques humaines) avec un suivi sur 18 mois.

Différents types d'anomalies mises en évidence chez l'animal et dans l'espèce humaine

	Mâle	Femelle
Reproduction	infertilité, oligospermie	infertilité, complications obstétricales
Malformations	microphalus, hypospadias, cryptorchidie, hypoplasie testiculaire, féminisation	utérines, tubaires, cervicales
Anomalies cellulaires	tumeurs testiculaires, kystes epididymaires, lésions prostatiques	proliférations épithéliales, adénose, ACC

[13]

Retrouvé dans l'espèce humaine

I.2.2.3. Les « fils DES »

D'après Belaisch, l'action du DES ne porterait pas uniquement sur les structures mullériennes mais également sur les canaux de Wolff.

Chez les macaques, sont décrits des kystes épидидymaires, des testicules ectopiques fibreux ou hypoplasiques, des anomalies des ampoules déférentielles et des noyaux prostatiques.

[14]

Dans une autre étude, Maclahan décrit chez la souris une stérilité chez 60% des mâles. En 1979, il décrit chez les souris mâles exposées in utero : 25% de cryptorchidie, 33% des kystes

épididymaires, des testicules hypoplasiques, une absence de vésicule séminale, une agénésie prostatique la présence ou la persistance des canaux de Müller ou un pseudo hermaphrodisme. [15]

Les modèles expérimentaux mettent en évidence un sur-risque de tumeurs testiculaires après exposition au DES mais cela reste encore controversé et un suivi à long terme pour ces hommes est également nécessaire.

En 1995, Wilcox mène une étude cas-témoins concernant 253 hommes exposés in utero versus 241 témoins. Il apparaît que les hommes exposés présentent un taux de malformations (kystes épидидymaires et hypoplasies testiculaires) plus important, 15% versus 5%. Il remarque également que les malformations sont deux fois plus fréquentes lorsque l'exposition était antérieure à 11SA. [16]

I.2.2.4. Les anomalies cervico-vaginales

I.2.2.4.1. Adénose cervico-vaginale

Cette anomalie se caractérise par la présence anormale d'un épithélium glandulaire normalement endocervical au niveau exocervical ou vaginal (partie supérieure). On parle alors d'épithélium glandulaire ectopique.

En cas d'exposition in utero, la prévalence sur les femmes issues de ces grossesses, est de 30% alors que dans le cas contraire on note une fréquence de 1%. Cette anomalie est liée à la précocité du traitement (effet temps) et non à la dose prescrite.

Une étude menée par Herbst sur 133 patientes, montre que l'adénose cervico-vaginale est retrouvée chez les filles DES exposées entre la 6^{ème} et la 17^{ème} semaine.

Le diagnostic est peu évident, car l'adénose est généralement asymptomatique, mais peut se manifester par des leucorrhées. Le diagnostic est essentiellement coloscopique.

Cette anomalie évolue de différentes façons :

La régression : le plus souvent, dont le pourcentage varie, selon les auteurs, de 29% [17] à 75% [18] et ceci de 3 à 5 ans après la pose diagnostic initial

La disparition : possible dans 32% des cas, 4 à 5 ans après le diagnostic initial. [19]

La dysplasie : assez fréquente, en 1984, Robboy réalise une étude portant sur 3980 patientes, il retrouve 15,7% de dysplasies chez les patientes ayant été exposées au DES in utero contre 7,9% chez les sujets témoins. [20]

L'adénocarcinome à cellules claires : aucune étude n'a jusqu'à présent établi un lien formel entre ces deux anomalies. De plus, la différence de fréquence (30% pour l'adénose contre 1/1000 pour l'adénocarcinome à cellules claires) ne plaide pas en faveur de cette filiation.

I.2.2.4.2. Les anomalies cervico-vaginales structurales

Il s'agit d'anomalies structurales touchant l'aspect même du col ou du vagin.

Selon les auteurs, ces anomalies seraient observées dans 22 à 58% chez les patientes exposées *in utero*, associées ou non à l'adénose en cas d'exposition au DES après 20 semaines de grossesse. [21][22][23]

Différents aspects peuvent être décrits :

L'hypoplasie cervicale avec aspect de petit col conique

Le *cervico vaginal hood* d'Antonioli réalisant un sillon circulaire séparant la partie interne du col et une collerette périphérique du col utérin

L'aspect en casquette d'aviateur de Herbst qui réalise une protubérance de la lèvre antérieure 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, en T ou en Y

Le diaphragme cervical partiel (repli du vagin cachant une partie latérale du col)

Le diaphragme circulaire qui réalise une sorte de fourreau d'où fait saillie le col (aspect de pseudo polype)

Le bourrelet vaginal

I.2.2.5 L'adénocarcinome à cellules claires

Le rôle du DES dans cette pathologie est évoqué par Herbst en 1970, lors d'une étude cas témoins portant sur huit cas d'ACC parmi lesquelles sept avaient été exposés au DES in utero.

Un registre est alors mis en place en 1972. En 1987, il publie une nouvelle mise à jour portant sur 519 patientes parmi lesquelles 60% exposées au DES, 12% exposées à d'autres hormones de substitution.

Tableau présentant le nombre de malades porteuses d'une ACC selon l'exposition au DES et selon les auteurs

Auteur	Exposées au DES	Non-exposées au DES
Herbst	7	1
Greenwald	6	0
Henderson	6	1

L'ACC est à évoquer devant l'apparition de métrorragies, leucorrhées sans caractère spécifique ou suite à l'apparition de dyspareunies.

Un ACC se présente classiquement sous la forme d'une tumeur de volume variable, du tiers supérieur du vagin le plus souvent à la face postérieure, débordant dans 50% des cas sur le col. Leur diagnostic est fait dans 70% à un stade débutant contre moins de 10% à un stade avancé. Malheureusement 15 à 20% des stades I et 30 à 50% des stades II présentent déjà des métastases dans les ganglions lymphatiques. [24]

Les stades d'évolution d'une ACC

0	Carcinome pré-invasif (carcinome in situ)
I	Tumeur limitée à la paroi du vagin
II	Tumeur atteignant les tissus sous-vaginaux mais sans s'étendre à la paroi du pelvis : Subdivisée en II a (sans envahissement des ligaments du col utérin), et II b (avec envahissement des ligaments du col utérin).
III	Tumeur s'étendant à la paroi du pelvis.
IV a	Tumeur s'étendant à la muqueuse de la vessie et/ou du rectum, et/ou s'étendant au delà du pelvis.
IV b	Dissémination dans des organes éloignés (métastases).

Le pronostic d'un ACC chez les patientes exposées in utero est généralement favorable, avec 80% de rémission à cinq ans tous stades confondus et 90% pour les stades 1. Ceci autorise un traitement visant à sauvegarder les ovaires et leur fonction ainsi que l'utérus.

Le taux de survie à cinq ans :

90% pour le stade 1

76% pour le stade 2

30% pour le stade 3

20% pour le stade 4 [24]

La fréquence des rechutes est estimée à 28%.

I.2.2.6. Les anomalies utérines et annexielles

1977 : Kaufman attire l'attention sur les lésions utérines des femmes exposées au DES in utero. En 1981, sont décrites par Decherney des anomalies tubaires pouvant expliquer la survenue d'une stérilité ou d'une GEU. [25][26]

I.2.2.6.1. Les anomalies utérines

La fréquence de ces anomalies est estimée à 70% selon Kaufmann, d'après l'observation de 267 hystérogaphies. [27]

Il semblerait que ce risque soit lié à la précocité du traitement (effet temps) et non à la dose absorbée par la patiente (effet dose), ainsi Kaufman trouve 73% d'anomalies pour un traitement débuté avant la 12^{ème} SA, 66% entre 13 et 18 et 45% après 19 SA.

Fréquence des anomalies utérines associées ou non aux anomalies du vagin et du col

	Anomalies du vagin	Pas d'anomalie du vagin	Anomalies du col	Pas d'anomalie du col
Anomalies utérines (%)	82%	44%	86%	56%

Ce tableau a été réalisé d'après l'étude de Kaufmann, et nous permet de déduire que les anomalies utérines sont plus fréquemment associées à des anomalies du vagin et du col.

Les anomalies de taille : l'hypoplasie utérine (isolée dans 13%)

Elle se définit par un rétrécissement de la distance entre les deux cornes utérines (inférieur à quatre centimètres) et une inversion du rapport longueur du corps utérin/ longueur du col utérin (normalement supérieur à un). Dans certains cas très extrêmes on parle d'hypotrophie utérine, lorsque la distance entre l'orifice interne et le fond utérin est inférieure à 2,5cm).

A. Haney a montré que seule la distance orifice interne-fond utérin était diminuée et en avait conclu que la surface totale de l'endomètre n'était pas diminuée. [28]

Curieusement les études des effets du DES sur le cycle menstruel montrent une diminution de la durée des règles et de la quantité du flux qui pourrait s'expliquer par une diminution de la muqueuse.

Viscomi, en 1980, réalise une étude échographique chez 18 patientes exposées in utero comparée à 20 femmes témoins non exposées. Pour chacune, il mesure la longueur (L), la largeur (W), l'épaisseur (D) permettant ainsi de calculer un volume global. Voici les résultats obtenus :

	Groupe "normal" (n=20)	Groupe DES (n = 18)
Longueur utérine	8,1 cm +/- 0,77	6,8 cm +/- 0,4
Largeur utérine	5,1 cm +/- 2,75	4,6 cm +/- 1,9
Épaisseur utérine	4,3 cm +/- 1,10	3,1 cm +/- 0,6
Volume utérin	90cm³ +/- 22	49,4cm³ +/- 25,5

[29]

On peut donc conclure que le volume utérin global est réduit aux dépens du corps mais la surface de la cavité ne serait pas réduite.

Les anomalies de formes

Plusieurs types ont été décrits, reposant essentiellement sur des anomalies de la fusion des canaux de Müller.

On retrouve le plus fréquemment :

Utérus en T (19 à 50%)

Dilatation de l'utérus au dessus de l'isthme, avec aspect rétréci de l'isthme (4 à 11%)

Distension des cornes utérines (en forme de bulbes)

Aspect rétréci et annulaire des cornes utérines

Aspect irrégulier des bords de la cavité

Utérus bicorne bicervical

Présence de synéchies des bords de la cavité

Le plus souvent diverses anomalies sont associées sur le même utérus :

Utérus en T et hypoplasie : 31%

Utérus en T avec rétrécissement de l'isthme, dilatation du dessus de l'isthme, aspect irrégulier des bords, distension des cornes utérines, rétrécissement des cornes utérines : 13 à 33%

[30] [31] [32]

I.2.2.6.2. Les anomalies annexielles

Decherney a décrit chez 16 patientes des anomalies de la partie distale de la trompe (ampoule tubaire) : une paroi amincie, une hypoplasie du pavillon, des phimosis, associés à divers kystes péri tubaires [33]

Belaïsch décrit grâce à l'hystérosalpingographie des trompes «étirées» vers le bas. Ces anomalies pourraient être à l'origine des GEU.

Herbst décrit une plus grande fréquence des infections génitales hautes (salpingites), 10 versus 2. [34]

Herbst décrit également des tumeurs annexielles : 12 versus 1 comprenant un cancer ovarien, deux tumeurs bénignes et neuf tumeurs para ovariennes. [34]

Chapitre 3 : Les complications obstétricales

I.3.1. Les grossesses extra-utérines

L'exposition au DES in utero entraîne un moins bon fonctionnement des trompes, expliquant l'arrêt de progression de l'œuf et le développement d'une GEU. Ce phénomène est observé dans environ 5% des grossesses soit 6 fois plus souvent qu'en l'absence d'exposition. En effet, si on combine les résultats obtenus par Herbst [35], Barnes, Kaufman [36], Sandberg [37], on observe que le risque relatif d'une grossesse ectopique est de 1/24 contre 1/141 en l'absence d'exposition.

Il est important de reconnaître ces grossesses le plus tôt possible afin d'éviter les complications classiques : rupture de trompes et hémorragie interne

I.3.2. Les fausses couches spontanées

I.3.2.1. Les fausses couches précoces

Elles se caractérisent par un arrêt de l'évolution de la grossesse au premier trimestre. Leur nombre, 25%, est plus élevé après une exposition au DES, lié à des anomalies de la structure et de la vascularisation de l'utérus. Sandberg fait une étude comprenant 281 cas de femmes exposées au DES in utero contre 84 femmes témoins et retrouve un taux de 24% de fausses couches versus 7% chez les témoins soit environ 3,5 fois plus. [37]

Kaufman met en évidence une incidence péjorative des contours irréguliers de la cavité utérine ($p < 0,05$).

I.3.2.2. Les fausses couches tardives

On parle de FCT après 15SA et jusqu'à 22 SA (date de viabilité selon l'OMS).

Cet accident se produit en moyenne dans 8% des grossesses chez les patientes exposées in utero, soit 10 fois plus que dans la population non exposée, et peut être expliqué par une réduction des dimensions de la cavité utérine, une diminution de la résistance du col, souvent hypoplasique.

Une étude sur questionnaire réalisée chez 1683 patientes exposées montre des FCT dans 6,3% versus 1,6% en l'absence d'exposition avec un RR de 4,25.

I.3.3. La prématurité

Selon l'OMS, on appelle accouchement prématuré toute naissance survenant entre la 22^{ème} et la 36^{ème} SA révolue.

L'étiologie de cette prématurité fait poser le problème d'une incompétence cervicale diversement appréciée selon les auteurs et leurs études, c'est pourquoi d'après Cousins il s'agirait d'une augmentation du muscle lisse [38], alors que d'après Ludmir il s'agirait d'une diminution du contingent collagène associée à une désorganisation de ces fibres [39].

Cette dernière notion, évoquée par Ludmir, avait permis de proposer une étude prospective évaluant le terme des grossesses chez ces patientes avec un cerclage. De bons résultats ont été obtenus : 88% des grossesses menées à terme avec un cerclage prophylactique contre 70% en l'absence de cerclage.

I.3.4. Autres accidents gravidiques

I.3.4.1. L'hypotrophie

Une différence de poids de naissance moyenne de 153g est notée. Les enfants de la population DES pèsent en moyenne 3080gr à terme contre 3236gr pour la population témoin.

I.3.4.2. L'hémorragie de la délivrance

On note une augmentation des hémorragies de la délivrance, surtout supérieures à un litre, chez les patientes DES avec un OR=1,89. La différence est moins significative pour les hémorragies inférieures à un litre avec un OR=1,28. Une étude cas témoins contenant 484 patientes utérus Distilbène® et 967 témoins a montré pour une hémorragie inférieure à un litre un taux de 11,98% versus 9,62% et pour une hémorragie supérieure à un litre un taux de 2,89% versus 1,55%.

I.3.4.3. Les anomalies placentaires ou amniotiques

Les augmentations des risques de placenta prævia, d'oligoamnios ou d'anamnios ne sont pas significatives. Deux cas de placenta percreta ont été décrits.

EN RESUME : on constate

FCP : 16 à 37% en cas d'exposition versus 9 à 16% en l'absence

FCT : 4 à 14% en cas d'exposition versus 0,5 à 1,6% en l'absence

GEU : 5 à 15% en cas d'exposition versus <2% en l'absence

Prématurité : 11 à 32% en cas d'exposition versus <7% en l'absence

Pré-éclampsie : OR 2,4 ; IC 95%

Hémorragie de la délivrance associée à une DA : 44% en cas d'exposition versus 18% en l'absence

Rupture utérine sur utérus Distilbène® non cicatriciel : 3 cas décrits

Placenta percreta : 2 cas décrits

	FCP		FCT		GEU		Prématurité		Hémorragie délivrance associée à DA	
pas d'exposition au DES	9 à 16%		0,5 à 1,6%		<2%		<7%		18%	
Coeff multiplicateur		*2		*8,5		*7,5		*4,6		*2,4
Exposition au DES	16 à 37%		4 à 14%		5 à 15%		11 à 32%		44%	

On peut également établir des liens entre les différentes malformations induites par le DES et le type de complications obstétricales observées.

incidence	DES avec anomalies		tous les DES	Témoins
	vagin col	utérus		
GEU	6,30%	7,60%	4,40%	0,50%
Prématurité	7,50%	38%	13%	2%
FCS (FCP+FCT)	19%	36%	23%	13%

[40]

I.3.5. Les thérapeutiques

I.3.5 .1. Le cerclage

Technique chirurgicale, réalisée par voie vaginale ou dans de rare cas par voie haute abdominale ou par coelioscopie, sous brève AG, qui a pour but de renforcer la résistance du col par le biais d'un fil passé autour de lui et éviter son ouverture. Il peut être réalisé au premier trimestre à titre préventif ou au deuxième trimestre en cas de raccourcissement ou d'ouverture du col.

En cas d'exposition au DES, les attitudes sont variables.

Ludmir proposait de le pratiquer pour toutes les patientes exposées in utero, d'autres s'il y a des antécédents d'accidents, enfin certains choisissaient une attitude intermédiaire en l'appliquant éventuellement dès la 1^{ère} grossesse en cas de col ou de corps utérin de petite taille.

Pour Kaufman, son utilisation en prophylaxie n'améliore pas le pronostic obstétrical.

En 2005, une étude française sur 20 cerclages n'a pas permis de mettre en évidence la pertinence du cerclage prophylactique dans la prévention des pertes fœtales. [41]

I.3.5.2. Le traitement médicamenteux

La vascularisation des utérus DES n'est pas identique à la vascularisation des utérus non exposés, et leur index de pulsatilité est supérieur. Deux hypothèses sont émises : une anomalie histologique des artères utérines induite par le DES ou une insensibilité par défaut de récepteur à l'action vasodilatatrice de l'œstradiol, traduisant une diminution des flux sanguins nécessaires à une bonne implantation embryonnaire. [42]

L'administration de l'aspirine diminuerait les complications vasculaires mais il n'existe pas de certitude sur l'intérêt du traitement.

I.3.5.3. Le repos

Il a pour but de réduire les risques de FCS et de prématurité.

Il peut être préconisé à partir du 2^{ème} trimestre, date qui correspond au début des tensions sur l'utérus avec sollicitation du col. Il peut aller d'une réduction du temps de travail à un repos strict au lit, voire à l'hospitalisation en maternité ou à domicile (HAD), et dans ce cas une sage femme libérale assurera le suivi.

Les contraintes et les inquiétudes entraînées par ces situations constituent une épreuve très lourde pour ces femmes qui ont besoin de soutien de la part de l'entourage, de l'équipe médicale et psychologique.

I.3.5.4. L'hystéroplastie d'agrandissement

L'hystéroplastie d'agrandissement est une intervention chirurgicale délicate, ayant pour but de restaurer une taille et forme de la cavité utérine proche de celles d'un utérus normal, afin d'améliorer le pronostic obstétrical.

Du myomètre en excès entraîne un anneau de striction ou un aspect d'éperon sous cornuaux, réduisant ainsi la taille de la cavité utérine. On comprend donc qu'en incisant le myomètre on augmente le volume.

Comme toute intervention chirurgicale, elle nécessite un bilan préopératoire contenant une hystérogaphie qui permettra d'apprécier la taille et la forme de l'utérus ; une échographie permettant d'évaluer l'épaisseur du myomètre et de l'endomètre et enfin une hystéroscopie permettant de visualiser les strictions, les irrégularités des bords ou les ostia en cas d'utérus « T ».

Elle est réalisée en phase folliculaire, après les règles, car l'épaisseur du myomètre est minimale. On incise (sous contrôle visuelle) le myomètre latéral partant de la corne en regard de l'ostium et progressant perpendiculairement à la paroi utérine vers l'isthme mais sans l'atteindre. On pratique le même procédé du côté opposé. Lorsque le fond est arqué des incisions horizontales dans le fond utérin seront pratiquées.

L'objectif est d'obtenir une cavité triangulaire avec un alignement des ostia.

Une hystérographie de contrôle sera réalisée deux mois après l'intervention.

Il ne faut pas oublier que ces cicatrices endométriales et myométriales fragilisent les utérus et potentialisent les risques de ruptures utérines pendant le travail.

PARTIE II : Etude de dossiers

II.1. But de mon étude

En France, il a fallu attendre 1977 pour que le Vidal contre indique le DES aux femmes enceintes à risque (son indication première). Si on considère que cette indication a été suivie dès sa notification dans le Vidal, les dernières femmes exposées in utero seraient âgées de 32ans. Or de nos jours, il est très courant que les femmes aient une grossesse à cet âge.

Il me semble donc important d'étudier la survenue d'accidents obstétricaux décrits en salle de naissance à Nancy entre 1997 et 2009, afin d'adapter une conduite à tenir propre à ces patientes.

Plusieurs hypothèses se sont imposées à moi avant de déterminer les accidents que j'allais rechercher.

Tout d'abord, on sait que globalement le Distilbène® a eu comme principal effet les malformations utérines à type d'utérus en T, hypoplasique. Devant une muqueuse hypoplasique, on peut être amené à penser que l'implantation placentaire ne sera pas optimale avec des retentissements fœtaux à type de retard de croissance intra utérin, amniotiques à type d'oligoamnios, voire l'induction de pathologies induites par une mauvaise invasion trophoblastique la pré-éclampsie par exemple.

Ma seconde hypothèse de départ était que si la muqueuse est hypoplasique, il était probable que le myomètre le soit également, je pensais donc être face à des femmes dont la dynamique utérine serait mauvaise et plus à risque de rupture utérine conséquence de la fragilité de celle-ci. Or on a vu que la réduction de la cavité utérine était souvent conséquence d'un excès de myomètre provoquant un anneau de striction, mon hypothèse de fragilité utérine est donc fausse.

De plus, la cavité utérine est anormalement rétrécie et malformative, on peut donc être amené à penser que ces patientes sont plus à risque d'hémorragie de la délivrance due à une hypertonie utérine responsable d'un enchatonnement, à des anomalies d'insertion placentaire (quelques cas décrits).

Enfin, tous ces éléments malformatifs peuvent nous amener à penser que ces patientes auront des difficultés à mener à terme leurs grossesses.

Toutes ces hypothèses de départ m'ont donc amenée à étudier les accidents obstétricaux suivants :

- Les anomalies de dynamique utérine pendant le travail
- Les hémorragies de la délivrance du premier ou deuxième temps
- La menace d'accouchement prématuré et la prématurité
- L'incapacité placentaire : les anomalies amniotiques, l'hypotrophie, les pathologies induites

II.2. Réalisation de l'étude

II.2.1. Démarche administrative

Il a fallu dans un premier temps identifier les patientes présentant un utérus dit Distilbène® et ayant accouché à la MRAP entre 1997 et 2009.

Pour cela, il m'a fallu remplir une feuille d'autorisation d'étude de dossiers dans le cadre d'un travail pédagogique. Ce document a été cosigné par Mme Pichon (tutrice du mémoire) et le Dr Zaccabri (expert du mémoire). J'ai donc ensuite fait appel au DIM, qui m'a sorti la liste des patientes présentant un utérus malformatif ayant accouché dans les dates convenues. Nous avons ainsi obtenu 197 patientes pour lesquelles il a fallu étudier les lettres de sortie afin de sélectionner les patientes présentant un utérus Distilbène®.

Les dossiers ont ensuite été étudiés à l'aide de la grille de recueil élaborée grâce aux hypothèses posées au préalable. (Annexe 2)

Justification des items :

- Nom, prénom, date de naissance : Il est à noter que les fiches sont anonymisées par la suite.
- Taille, poids et BMI : il me semble important d'indiquer l'indice de masse corporel des patientes, car nous savons que les patientes en surpoids ou obèses sont plus à risques de césarienne et plus à risque de développer un diabète gestationnel, de l'hypertension

artérielle. Or ces pathologies ont elles-mêmes des conséquences fœtales (macrosomie pour le DG et RCIU pour l'HTA) mais également des conséquences amniotiques (hydramnios pour DG et oligoamnios pour l'HTA). De même nous savons que les patientes en état de maigreur sont plus à risque de MAP.

- La toxicomanie : on sait que les drogues influent sur le développement fœtal, et on est souvent face à des RCIU. De même on sait qu'elles influent péjorativement sur l'accouchement à terme.
- La notion d'infection : les infections sont des causes de MAP, de RPM pouvant entraîner des accouchements prématurés.
- Les complications amniotiques : l'hydramnios est une augmentation de la quantité de liquide amniotique provoquant ainsi une sur distension utérine pouvant être à l'origine d'anomalies de la dynamique utérine et de risque d'hémorragie de la délivrance.
- Le terme : en effet, nous partons de l'hypothèse que ces patientes sont plus à risques d'accoucher prématurément en raison de l'insuffisance de la cavité utérine.
- La dynamique utérine : la réduction de la cavité étant généralement due à un excès de myomètre responsable d'un anneau de striction, on peut s'attendre à des anomalies de la dynamique utérine : hypercinésie due à la quantité excessive de muscle ou hypocinésie car il ne faut pas confondre quantité et qualité et qu'un excès de myomètre n'induit pas un excès de contractilité.
- Le déroulement de l'accouchement : le mode d'expulsion induit la suite de l'accouchement. En effet, lors d'une césarienne par exemple la DA-RU est incluse dans le geste, de plus le diagnostic d'hémorragie de la délivrance ne se fait pas au même stade. Si pour un accouchement VB, on parle d'hémorragie à partir de 500cc de pertes, pour la césarienne la limite est fixée à 1000cc. Le mode d'expulsion paraît donc déterminant.
- Le déroulement de la délivrance et la quantification des pertes : l'hypothèse de départ est que ces patientes sont plus à risques d'hémorragie et notamment du deuxième temps.
- Le poids de naissance : en effet, nous partons de l'hypothèse que l'invasion placentaire étant médiocre, les poids des enfants seront en dessous de la norme pour leur AG.

II.2.2. Les patientes

Cas n°1

Mme R, 37 ans qui a présenté une grossesse gémellaire bi chorale, bi amniotique en 2002 suite à sa sixième insémination artificielle avec sperme du conjoint pour une infertilité primaire. Dans ses antécédents, on note un IMC à 18,6 (dans les limites de la normale), aucune addiction déclarée.

Dans ses antécédents obstétricaux Mme R est primigeste

Le suivi échographique montre un anamnios, une agénésie rénale, un grêle hyperéchogène de grade 3 chez J1, aboutissant à une amniocentèse diagnostiquant un syndrome de Potter chez J1.

Une demande d'interruption médicale de grossesse est effectuée par les parents et acceptée par le CPDP. La patiente est hospitalisée pour IMG avec embolisation à 19SA, puis protocole Cytotec® qui échoue et la patiente ressort. L'expulsion de J1 s'effectue 3 semaines plus tard, un cerclage prophylactique pour J2 est réalisé. Malgré une antibioprophylaxie rigoureuse, la patiente rompt dans un contexte infectieux. Le cerclage est retiré et la patiente est césarisée à 24 SA pour dystocie dynamique, et présentation du siège complet, donnant naissance à un enfant de 600g transféré en réanimation néonatale.

Lors de la délivrance artificielle, le placenta est décrit comme très adhérent, adhérence pouvant être conséquence de l'infection, mais pas qualifié de placenta accreta.

Cas n°2

Mme A, 38 ans, qui a présenté trois grossesses spontanées en 2001, 2003 et 2009.

Première grossesse en 2001 :

Mme A, 29 ans, primigeste nullipare.

Dans ses antécédents, on ne note aucune addiction déclarée, un IMC à 22,6 (dans la normale), une allergie à la pénicilline découverte pendant cette grossesse.

La grossesse est incidentée par une menace d'accouchement prématuré modérée à 31 SA bien jugulée par du repos, et une intolérance au glucose qui a nécessité un régime.

La patiente est admise en salle de naissance à TD+1jour pour RSM. Le travail est incidenté par une hypotension artérielle au moment de la pause de la péridurale, nécessitant un bolus d'Epinéphrine®, et par la révélation d'une allergie à la pénicilline lors de l'antibioprophylaxie en lien avec une rupture supérieure à 12h.

L'expulsion se fait par voie basse avec l'aide d'un forceps de Tarnier pour efforts expulsifs inefficaces après 30 minutes d'essai de poussée, aboutissant à la naissance d'une fille, pesant 3390 g. La délivrance est dirigée et complète, mais une hémorragie du deuxième temps est décrite, sans valeur quantitative, qui cesse avec l'administration de Syntocinon® et un massage utérin.

Les suites de couches sont incidentées par une anémie révélée par une numération formule (Hg : 8,7g/dl) traitée par du Tardyféron 80 ® et de la Spéciafoldine®.

Deuxième grossesse en 2003 :

Mme A, 31 ans, deuxième geste primipare.

Dans ses antécédents, on note un IMC à 25,6 plaçant la patiente en surpoids.

La grossesse est de déroulement strictement normal, sans incident notable.

La patiente est admise en salle de naissance à TD+1jour pour travail spontané. Le travail est incidenté par la découverte d'un liquide amniotique méconial à la rupture des membranes, associé à un RCF micro oscillant.

L'expulsion s'effectue par voie basse spontanée. L'enfant est aspiré à la vulve. Un cordon serré est découvert et sectionné, celui-ci pourrait expliquer le liquide et le rythme pendant le travail. La patiente donne naissance à un garçon pesant 3850 g et présentant une bonne adaptation cardiorespiratoire. La délivrance est dirigée et complète, les pertes sont qualifiées de normales.

Les suites de couches sont incidentées par une hyperthermie dont les investigations ne révèlent qu'un prélèvement vaginal positif à l'E. Coli et à entérocoques, traité par érythromycine et Oroken®.

Troisième grossesse en 2009 :

Mme A, 38 ans, sixième geste, troisième pare.

Dans ses antécédents généraux, on note un IMC à 26,7 plaçant la patiente en surpoids.

Dans ses antécédents obstétricaux, on note une grossesse arrêtée nécessitant un curetage sous anesthésie générale en 2007, puis une fausse couche en 2007 et une en 2008. Il est à noter que cette grossesse est spontanée.

Dans le cadre du suivi de grossesse, on propose à la patiente une amniocentèse pour âge maternel et résultat des marqueurs sériques plaçant la patiente dans un groupe à risque d'avoir un enfant atteint de trisomie 21. Celle-ci révèle un caryotype normal.

La patiente est admise en salle de naissance à 40SA+1jour pour travail spontané aboutissant très rapidement et sans incident à la naissance par voie basse d'un garçon de 4060g. La délivrance est dirigée et complète. Un saignement difficile à juguler est décrit, sans valeur quantitative, de résolution spontanée après la suture périnéale effectuée par le médecin.

Les suites de couches sont strictement normales.

Cas n°3

Mme M, 41 ans, qui a présenté 2 grossesses en 1996 et 2002.

Première grossesse en 1996 :

Mme M, 28 ans, primigeste, nullipare.

Nous avons très peu d'éléments sur cette grossesse car la patiente a été suivie et a accouché à l'extérieur. Dans ce cas-ci, nous sommes donc face à un double biais d'inclusion car mon étude

est basée sur les patientes ayant accouché à la maternité régionale et dans la période 1997-2009. Cette grossesse est donc exclue de mon étude.

Deuxième grossesse en 2002 :

Mme M, 34 ans, deuxième geste, primipare.

Dans ses antécédents généraux, on note un IMC à 18,35 (dans les limites de la normale), aucune addiction déclarée.

Dans ses antécédents chirurgicaux, on note une hystéroplastie d'agrandissement en 2001.

Dans ses antécédents obstétricaux, on note une grossesse incidentée par une menace d'accouchement sévère à 30SA aboutissant à un accouchement prématuré à 32 SA suite à une rupture prématurée des membranes.

La grossesse est incidentée par un diabète gestationnel traité par insuline (on a donc un risque de macrosomie fœtale), par une MAP sévère qui a nécessité une cure de Tractocile® puis un relai Adalate® PO ainsi qu'un cerclage prophylactique.

La patiente est césarisée à 32SA, pour syndrome infectieux malgré l'antibioprophylaxie, donnant naissance à un enfant de 1990g. Une délivrance artificielle et révision utérine, est réalisée suite au geste.

Les suites de couches sont sans particularité.

Cas n°4

Mme P, 39 ans, qui a présenté une grossesse suite à une stimulation au Gonal F®.

Dans ses antécédents, on note un IMC à 32,1, plaçant la patiente en obésité, donc plus à risque de césarienne et de complications pendant la grossesse (DG, HTA...)

La grossesse est incidentée par un DG sous quatre injections d'insuline mal équilibré (on peut donc craindre une macrosomie fœtale), par une hypothyroïdie traitée par Levothyrox®, et par une MAP sévère à 28SA traitée par Tractocile® et relai Adalate® PO.

La patiente est admise en salle de naissance à 34SA pour travail spontané dans le cadre d'une RPM dans un contexte d'infection vaginale traitée par Clamoxyl®. L'expulsion s'effectue par voie basse spontanée aboutissant à la naissance d'un enfant de 2600g. Ce poids peut être expliqué par le diabète gestationnel mal équilibré. La délivrance est naturelle et complète.

Les suites de couches sont physiologiques.

Cas n°5

Mme Ro, 39 ans.

Dans ses antécédents, on note que le poids de la patiente n'est pas indiqué, on ne peut donc pas indiquer son IMC, aucune addiction n'est déclarée par la patiente.

La grossesse est incidentée par un hydramnios résultant d'une dysplasie thoracique fœtale, et par une MAP bien jugulée par l'Adalate® 20LP.

La patiente est admise en salle de naissance à 38SA pour déclenchement dans le cadre d'une indication fœtale. Le déclenchement aboutit à l'expulsion voie basse d'un enfant de 2560g, qui sera transféré en réanimation néonatale. La délivrance est naturelle et complète.

Les suites de couches sont physiologiques.

II.3. Mes résultats et analyses

II.3.1. L'hypothèse d'incapacité placentaire

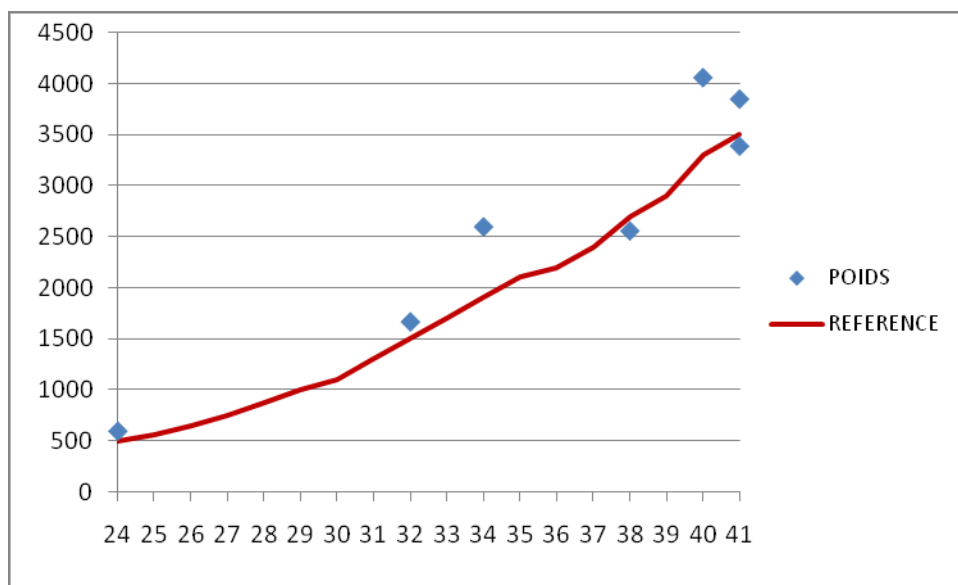
L'hypotrophie

J'ai été face à 5 patientes qui ont présenté 8 grossesses. Or nous avons vu dans le cas n°3 que nous ne pouvions pas étudier la première grossesse de Mme M car nous étions face à un biais d'inclusion. Nous avons donc sept poids de naissance à étudier en les corrélant à l'AG.

Voici les résultats obtenus sous forme d'un tableau

AG	24	32	34	38	40	41	41
Poids	600	1670	2600	2560	4060	3850	3390

Pour permettre de visualiser au mieux et de comparer les résultats, j'ai choisi d'élaborer deux séries de graphique, l'une représentée par un graphique en ligne qui indique les poids de références en fonction de l'AG, et l'autre en points indiquant les poids obtenus par l'étude des dossiers.



Lorsque nous regardons ce graphique, il apparaît que les poids de naissance des enfants sont très proches des poids de référence voire très nettement au-dessus. Différents éléments peuvent influencer le poids de naissance des enfants.

Dans notre étude nous avons mis en évidence les différentes pathologies pouvant influencer sur le poids de naissance. Dans les cas n°3 et 4 les patientes ont développé un diabète gestationnel traité respectivement par une et quatre injections d'insuline. La patiente du cas n°4 a accouché à 34 SA, or lorsqu'on observe la courbe, il apparaît que le poids de l'enfant est très nettement au-dessus de sa valeur référence, ce qui peut être expliqué par le diabète gestationnel non équilibré de sa mère. La patiente du cas n°3 a quant à elle accouché à 32 SA, en observant

le graphique on peut remarquer que le poids de naissance est proche du poids de référence, on peut donc conclure que son diabète bien équilibré par une injection d'insuline a eu peu d'effet sur le fœtus.

Cette étude me permet d'invalider mon hypothèse de départ. Toutefois, il est important de rappeler qu'une étude sur cinq cas ne permet pas d'établir des conclusions à la population générale. Mon hypothèse n'est pas validée sur cette étude mais sur une population plus nombreuse et donc plus significative, il serait intéressant de la renouveler.

Les anomalies amniotiques

Parmi les 5 patientes, nous avons retrouvé une anomalie amniotique chez deux patientes. En effet, dans le cas n°1, on a retrouvé un anamnios sur J1 expliqué par une anomalie fœtale, le syndrome de Potter, diagnostiqué en anténatal et confirmé par la foetotopsie, et dans le cas n°5, on a retrouvé un hydramnios, conséquence d'une dysplasie pulmonaire fœtale.

Je ne peux donc pas conclure sur un retentissement amniotique dans mon étude.

Les pathologies induites par des défauts de vascularisation

Dans mon étude, aucune de ces pathologies n'était retrouvée. Toutes les patientes étaient normotendues avec une protéinurie négative.

II.3.2. La menace d'accouchement prématuré et la prématurité

La MAP est l'association de modifications cervicales associées à des contractions utérines plus ou moins ressenties par la patiente. Cette étude m'a permis d'étudier cinq cas de patientes. Parmi les sept grossesses étudiées, cinq ont été incidentées par une MAP plus ou moins sévère.

On considère comme accouchement prématuré toute naissance antérieure au terme de 37SA. Il m'est apparu que sur les cinq grossesses incidentées par une MAP, trois ont abouti à un accouchement prématuré.

Le but est de montrer que la MAP est la conséquence d'une incompétence cervicale. Il faut donc éliminer les causes de MAP : sur distension utérine, syndrome infectieux...

Or parmi les sept grossesses étudiées, cinq ont été incidentées par une MAP aboutissant à trois accouchements prématurés. Il apparaît très nettement dans le cas n°1 que la patiente a accouché prématurément dans un contexte infectieux sur cerclage prophylactique. Pour cette patiente il est donc difficile de conclure.

II.3.3. L'hémorragie de la délivrance

Le diagnostic d'hémorragie de la délivrance ne peut être établi qu'en corrélation avec le mode d'expulsion. En effet, si pour un accouchement voie basse on parle d'hémorragie de la délivrance à partir de 500cc de pertes sanguines, cette valeur est de 1000cc en cas de césarienne.

Parmi les sept grossesses étudiées, j'ai retrouvé une patiente ayant eu une hémorragie de la délivrance à deux reprises sur sa première et troisième grossesse, c'est-à-dire que 28,6% des grossesses ont abouti à une hémorragie de la délivrance. (Cas n°2)

L'inconvénient est que je n'ai pas de données quantitatives sur les pertes, donc difficile d'apprécier si il s'agit réellement d'une hémorragie de la délivrance.

II.3.4. Les anomalies de dynamique utérine

L'étude des thérapeutiques utilisées, des comptes rendus établis par le personnel soignant, des monitorings fœtaux m'a permis de mettre en évidence un seul cas d'hypotonie utérine soit 14,3% des grossesses. Il est malgré tout difficile de conclure car l'utilisation du Syntocinon® est courante et masque les hypotonies utérines. De plus, la plupart des patientes ont eu accès à l'APD, or on sait que l'APD ralentit le travail.

PARTIE III :

Conclusion de l'étude et la troisième génération

III.1. Conclusion de mon étude

Par cette étude je voulais mettre en évidence la présence d'anomalies obstétricales chez les patientes utérus Distilbène® afin de proposer une prise en charge optimale pendant la grossesse et au moment de l'accouchement.

III.1.1. Pendant la grossesse

Il apparaît que ces patientes sont à haut risque d'accouchement prématuré lié à une incompetence cervicale, une cavité utérine peu malléable, il me semblerait donc judicieux, pour ces femmes, d'effectuer un TV à chaque consultation. En effet, le TV fait normalement partie intégrante de l'examen obstétrical des patientes, or, certains praticiens ne le réalisent dans le début de grossesse que sur signes d'appel. L'utérus DES semble être un signe d'appel pertinent. Si un doute subsiste, une échographie par voie vaginale pour mesurer le col et notamment le col efficace me semble justifiée.

De plus, si la plupart de ces femmes n'atteint pas le huitième mois, il peut être utile que ces femmes aient leur consultation anesthésique de manière antérieure aux autres.

De la même manière le prélèvement vaginal dit du neuvième mois pourrait être réalisé plus tôt et réitéré plus tard dans la grossesse si le terme approche.

III.1.2. Pendant le travail et l'accouchement

L'analgésie péridurale

Lors de prise en charge en salle de naissance, il me semble judicieux que ces patientes aient une APD, car elles sont plus à risque de césarienne. En effet, une anesthésie générale est toujours délétère pour l'enfant à naître car la morphine injectée à la mère passe la barrière placentaire et induit des détresses respiratoires chez le nouveau-né.

De plus, nous avons pu constater que ces femmes étaient à risques d'hémorragie de la délivrance. Dans le cas de mes patientes les saignements ont été bien jugulés par des massages et l'utilisation de Syntocinon®. Mais nous savons que lorsque le saignement ne se juggle pas le médecin ou la sage-femme peuvent être amenés à effectuer un geste endo-utérin. La présence d'une APD fonctionnelle facilitera la prise en charge rapide.

Enfin, même si mon étude n'en a pas retrouvé, il a été montré quelques cas de rupture utérine spontanée qui constitue une urgence obstétricale majeure nécessitant un passage au bloc opératoire pour extraction fœtale. Là encore on comprend l'intérêt d'une APD fonctionnelle.

La délivrance dirigée

La délivrance dite dirigée est le processus qui consiste à injecter en intraveineuse rapide cinq unités de Syntocinon® au moment du dégagement de l'épaule antérieure fœtale. Il a été prouvé que la délivrance dirigée réduisait le risque d'hémorragie de la délivrance. Or dans certains centres, celle-ci n'est pas systématique. Il me semble judicieux que pour ces patientes elle le soit.

La présence du sac de recueil

Dans les pratiques antérieures, le diagnostic d'hémorragie de la délivrance était posé devant l'appréciation du praticien. Or, il a été prouvé que les appréciations étaient bien souvent exagérées face à la réalité des choses. De nos jours, seul le sac de recueil permet une quantification objective des pertes dans la mesure où il est utilisé correctement.

III.2. Quel avenir pour la troisième génération ?

On appelle troisième génération les petites-filles ou petits –fils des femmes ayant pris du DES pendant leurs grossesses.

De nos jours, seules sont décrites les anomalies concernant la deuxième génération, comme nous avons pu le voir dans la première partie. En effet, compte tenu du décalage générationnel, la troisième génération commence seulement à atteindre l'âge où des anomalies de fertilité pourraient être observées.

Le mécanisme d'action du DES en particulier ses effets tératogènes et cancérogènes ne sont pas encore bien expliqués. Les premières théories étaient qu'il entraînait un remaniement cellulaire, épisodique, isolé au fœtus exposé. Or, cette théorie recule de plus en plus au bénéfice d'une théorie basée sur un remaniement d'ADN qui exposerait donc la troisième génération à un risque certain.

La vigilance des chercheurs a été stimulée par les résultats d'une expérimentation menée chez les souris.

La reproduction chez cet animal obéit à des mécanismes très différents de ceux de l'espèce humaine mais les souris ont 2 qualités expérimentales majeures : on peut s'en procurer beaucoup avec un petit budget et elles se reproduisent très vite. On peut donc obtenir facilement beaucoup de souris de 3ème génération. En laboratoire, les chercheurs ont ainsi comparé les souris de 3ème génération descendantes de 2 lots de souris, les unes recevant du DES après fécondation, les autres non. Chez les souris femelles de 3ème génération DES, les biologistes ont observé une fréquence accrue des cancers utérins, de kystes de l'ovaire.

Chez les souris mâles de 3ème génération DES, il y avait une fréquence accrue d'anomalies de l'appareil génital.

Transposer ces résultats aux humains serait fallacieux car il est fréquent que des anomalies de reproduction provoquées expérimentalement chez les souris ne soient pas observées chez les humains. Cependant, cette expérience a eu le mérite d'attirer l'attention sur l'intérêt de se poser des questions sur la 3ème génération issue de « mères DES ».

III.2.1. Les filles de 3ème génération DES

Trois études issues des études précédemment citées en partie, ont recherché les troubles de la reproduction chez les filles appartenant à la troisième génération.

Ainsi, à partir de l'étude réalisée en double aveugle dans les années 1950, qui évaluait le taux de fausses couches entre un groupe de femmes traitées avec du DES et l'autre avec un placebo, Wilcox a retrouvé 75 petites filles (29 de mères exposées au DES et 46 de mères non exposées) et a comparé l'âge de survenue des premières règles. Il apparaît qu'il est sensiblement le même, 12,1 ans versus 12,3 ans pour les petites filles de mères non exposées. [44]

Précédemment, Kaufmann avait réalisé, chez 28 filles issues de mères exposées un examen gynécologique complet (examen clinique, FCV, colposcopie, examen des seins) et l'avait comparé à celui de leur mère au moment de l'entrée dans l'étude. L'âge des premières règles n'était pas différent, et aucunes modifications cervicales et/ou vaginales caractéristiques n'étaient retrouvées chez la troisième génération. [45]

Enfin, une troisième équipe a étudié par questionnaire la présence de cycles irréguliers et d'infertilité sur une cohorte réunissant 463 filles de mères exposées in utero contre 330 filles de mères non exposées. Il apparaît que l'âge moyen des premières règles n'est pas significativement modifié. En revanche l'âge auquel les cycles se régularisent est significativement plus élevé chez les filles de mères exposées 16,2 versus 15,8 ; deux fois plus de petites filles DES disent avoir connu une période d'infertilité, et quatre fois plus pour la tranche d'âge supérieur à 30 ans. Il apparaît aussi que les filles de mères exposées ont en moyenne moins d'enfants vivants que les témoins (1,6 versus 1,9). Aucune différence n'est retrouvée en ce qui concerne la survenue de FCS. [46]

III.2.2. Les garçons de 3ème génération DES

En 2002, aux Pays-Bas, l'équipe de H. Klip a publié les résultats préliminaires obtenus en observant les 8934 fils des 16.284 mères participant à la cohorte « Oméga ». Cette cohorte regroupait des femmes ayant des problèmes de fertilité.

Les médecins ont trouvé 4 hypospadias chez les 205 fils de 3ème génération DES (2% des fils) et 8 hypospadias chez les 8.729 autres fils (0,1%). [47]

Les chercheurs en ont conclu que le risque d'hypospadias reste rare chez les fils de 3ème génération DES mais qu'il est probablement beaucoup plus élevé que chez les autres garçons.

Au cours des dernières années, plusieurs enquêtes approfondies ont abouti à des conclusions plutôt rassurantes. Ainsi, par exemple, à Boston (Massachusetts, USA), l'équipe de JR Palmer a comparé la fréquence des hypospadias chez les garçons de 3916 « filles DES » et ceux de 1746 autres mères. Il a trouvé des hypospadias chez 10 garçons de 3ème génération DES et 3 chez les autres garçons, ce qui lui a permis de conclure que le risque d'hypospadias n'est que très faiblement augmenté chez les garçons de 3ème génération DES (1,7 fois plus fréquent). [48]

Aux Pays-Bas, les facteurs de risque d'avoir un hypospadias ont été analysés à Nimègue par les statisticiens de l'équipe de MM Brouwer. En étudiant tous les dossiers hospitaliers de la région, ils ont trouvé 583 cas d'hypospadias. Ils ont ensuite sélectionné un échantillon-témoin de 251 personnes de sexe masculin. En comparant les 2 groupes, ils ont étudié le facteur de risque le plus fréquent : une prédisposition génétique. En effet, le risque est multiplié par 9 environ quand le père du garçon a lui aussi un hypospadias. [49]

Le second facteur de risque est lié à une insuffisance placentaire pendant la grossesse, cette insuffisance étant surtout liée à une anémie ou au tabagisme. Pour ce second facteur de risque, la fréquence des hypospadias est multipliée par 2 environ.

Enfin, le troisième facteur de risque d'hypospadias est dû à l'exposition de la mère à une substance capable d'interférer avec les hormones naturelles, le DES notamment. Le risque d'hypospadias est également multiplié par 2 environ.

Enfin, en 2005, JC Pons a trouvé dans une étude portant sur 240 garçons nés entre 1993 et 2002 dans une maternité de Paris, d'une mère exposée in utero, comparé à 17.393 garçons sans exposition, une augmentation du taux d'hypospadias de 1,23% contre 0,25%. [50]

On peut donc en conclure provisoirement que le risque d'hypospadias est modérément accru chez les garçons de 3ème génération DES. Cependant cette anomalie ne concerne qu'un petit nombre de ces garçons (moins de 2%).

III.2.3. Les anomalies de l'œsophage ?

Très récemment, une équipe hollandaise de chirurgie pédiatrique menant une enquête sur les causes possibles des malformations congénitales graves de l'œsophage a constaté qu'il était difficile d'expliquer ces malformations par une anomalie génétique précise. Ils sont donc partis à la recherche d'autres causes. Ainsi, ils ont cherché si le DES pouvait avoir une influence.

Ils ont examiné les dossiers de 8.848 enfants du nord des Pays-Bas inscrits dans le registre EUROCAT des porteurs de malformations congénitales. Ils ont ensuite recherché qui, parmi eux, avait comme mère une « fille DES ». Ils ont alors constaté que 4 des 117 enfants porteurs de malformations graves de l'œsophage descendent d'une « fille DES », (soit 3,4%), alors que, chez les 8.731 autres porteurs de malformations, 32 sont les enfants d'une « fille DES », (soit 0,37%).

Ces résultats demandent à être confirmés car, selon les experts de ce type d'étude, les possibilités d'erreurs sont nombreuses.

Cependant, si ces résultats sont confirmés, cela signifierait que, chez les enfants nés d'une « fille DES », le risque d'être porteur d'une malformation grave de l'œsophage est multiplié par

10. Un tel constat prouverait alors que le DES pourrait avoir des effets extra-génitaux sur la 3^e génération.

Au total, pour la troisième génération et avec un recul maintenant important, les anomalies observées sont rares. Une inquiétude à ce sujet est souvent exprimée dans les familles DES. A ce jour, les informations que nous avons permettent d'être rassurant.

Ceci n'empêche pas de rester vigilant et de poursuivre les recherches. En effet rappelons-nous du cas n°1 : Mme R primigeste nullipare débuté une grossesse gémellaire bi chorale bi amniotique après sa sixième IAC. Une IMG était réalisé sur J1 pour syndrome de Potter.

Le syndrome de Potter se caractérise par une agénésie rénale bilatérale entraînant la mort de nouveau-né généralement de sexe masculin. Il s'accompagne d'un faciès particulier : front large, hypertélorisme, épicanthus, nez plat et élargi, oreilles bas implantées, menton fuyant, et parfois d'une hypoplasie pulmonaire voire des gonades.

Or la foetotopsie du fœtus féminin a révélé une hypoplasie utérine non expliquée par le médecin. Dans les antécédents notables de cet enfant, seule une exposition au DES par sa grand-mère était retrouvée. Ce cas nous invite donc à poursuivre les investigations sur cette génération.

CONCLUSION

Ce travail de réflexion m'a permis de mettre en évidence les anomalies anatomiques consécutives du DES syndrome et de montrer les conséquences sur les différentes générations.

Si la première génération n'a subi que l'effet cancérigène, il en est tout autre pour la seconde qui a également subi les effets tératogènes responsables des pathologies obstétricales décrites. On a pu montrer que pour ces femmes, au-delà du risque d'adénocarcinome à cellules claires, on retrouvait des malformations tubaires, cervicales et utérines, compromettant d'une part la survenue d'une grossesse, mais d'autre part la pérennité de celles-ci.

J'ai ainsi pu mettre en évidence dans mon étude, une survenue de menace d'accouchement prématuré et d'accouchement prématuré supérieur au taux retrouvé dans la littérature.

Quand est-il pour la troisième génération, qu'on imagine indemne de toutes conséquences ? La recherche scientifique s'oppose aux craintes des filles DES devenues mères, et les recherches sur cette population ne font que commencer. En effet, le décalage générationnel est tel qu'actuellement c'est l'expérimentation animale qui prime, expérimentation animale parfois peu représentative de la réalité chez l'Homme.

Il faut surveiller cette troisième génération, et pourquoi ne pas réitérer une telle étude dans 30 ans...

BIBLIOGRAPHIE

Ouvrages et périodiques :

- [1] Smith .*Diethylstilbestrol in the production and treatment of complications of pregnancy*. Am J Obst Gynecol 56: 821-6 (1948)
- [2] Smith .*The influence of diethylstilbestrol on the progress and out com of pregnancy based on a comparaisn of treated with untreated primigravias*. Am J Obst Gynecol 58:994-1002 (1949)
- [3] Smith. *Diethylstilbestrol in the prevention and treatment of complications of pregnancy*. Am J Osbtet Gynecol 56:821-34
- [4] *Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value?* Am J Obst Gynecol 66:1002-8
- [5] Herbst Al, Scully. *Adenocarcinmia of the vagina in adolescence*. Cancer 25 :745-57
- [6] Herbst AL, Ufelder H, Poskanzer DC. *Adenocarcinoma of the vagina association of maternal stilboestrol therapy with tumor apparence in young women*. N Engl J Med 284: 878-81
- [7] Kaufman RH, Binder GL. *Upper genital tract changer associated with exposure in utero to diethylstilbestrol*. Am J Obst Gynecol 228:51-9
- [8] brackbill Y, Berendes HV. *Danger of diethylstilbestrol: review of 1953 paper*. Lancet 2:520_
- [9] Herbst. *Reproductive and gynecologic surgical experience in diethylstilbestrol exposed daughters*. Am J Obst Gynecol 141:1019-28
- [10] Pons. *Devenir des grossesses des patients exposées in utero au diethylstilbestrol*. J Gynéco Biol Reprod 17 :307-16
- [11] Troisi R et al (2007) *cancer risk in women prenatally exposed to DES*. Int J Cancer 12:356-60
- [12] Kaufman RH (1977).Am J Obstet Gynecol 128 :51-9
- [13]Blanc B, Bretelle F, Agostini A (2008). *Le distilbene 30 ans après*. Page 6
- [14] Thompson RS, Hess DL, Binkerd PE et al (1981). *The effect of prenatal DES exposure on the geniatalia of pubertal macaca mulatta II male of spring*.J Reprod Med 26:309-16
- [15] Maclahan JA (1979)*Transplacental effects of DES in mice*. Nat Cancer Inst Monogr 51:67-22
- [16] Wilcox A J, Baird D, Weinberg CR, Hornby PP, Herbst AL (1995). *La fertilité des homes exposés in utero au distilbène*. N Engl J Med 332 : 1411-6
- [17] Noller K.L. *Maturation of vaginal and cervical epithelium in women exposed in utero to DES*. Am J Obstet Gynecol 1983, 146, 279
- [18] Antonioli D.A. *Natural history of DES associated genital lesions: cervical ectopy and cervico-vaginal hood*. Am J Obstet Gynecol 1980
- [19] Herbst. *Reproductive and gynaecologic surgical experience in diethylstilbestrol exposed daughters*. Am J Obstet Gynecol 1081, 141(8), 1019-1028
- [20] Robboy. *Increased incidence of cervical and vaginal dysplasia in 3980 des exposed young women*. JAMA 1984,252,2979-2983
- [21] Lemaire B. *L'adénose cervico-vaginale post-DES. Les enfants du Distilbène*. P11-24. Ed Arnette Paris 1991.
- [22] Belaïsch J. *L'exposition au Diéthylstilbestrol pendant la vie intra-utérine*.

Implications thérapeutiques. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1983 12(5) 481-488

[23] Buresi I, Ledee N. La patiente exposée in utero au Distilbène (Résumé de la journée d'enseignement du 15 mai 1992, hôpital Antoine-Béclère, Clamart). *La lettre du gynécologue* 1993, 179, 9-11

[24] LEFRANC J.P. & Coll. Tumeurs du vagin et lésions apparentées. *Encyclopédie Med. Chir. Gyn.* 1991, III, 530 A10.

[25] KAUFMAN R.H. & Coll. *Upper genital tract changes associated with exposure in utero to diethylstilbestrol. Am. J. Obstet. Gynecol.* 1977, 128, 51-59

[26] DECHERNEY A. & Coll. *Structure and function of the fallopian tubes following exposure to DES during gestation. Fertil. Steril.* 1981, 136, 741-745.

[27] KAUFMAN R.H. & Coll. *Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offspring exposed in utero to DES. Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988, 148(7), 973-981.

[28] HANEY A.F. & Coll. *Diethylstilbestrol induced upper genital tract abnormalities. Fertil. Steril.* 1979, 31, 142-146.

[29] VISCOMI G.N. & Coll. *Ultrasound detection of uterine abnormalities after diethylstilbestrol (DES) exposure. Radiology* 1980, 136, 733-735.

[30] BLANC B. Les lésions utérines et annexielles. *In Les enfants du Distilbene.* p51-60. (Ed. Arnette. Paris. 1991)

[31] BURESI I., LEDEE. N. La patiente exposée in utero au Distilbene. (Résumé de la journée d'enseignement du 15 Mai 1992, Hôpital Antoine Béclère, Clamart). *La lettre du Gynécologue* 1993, 179, 9-11.

[32] KAUFMAN R.H. & Coll. *Upper genital tract changes and infertility in diethylstilbestrol-exposed women. Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986, 154, 1312-1318.

[33] Decharnez A, Cholst I, Naftolin F (1981). Structure and function of the fallopian tubes following exposure to DES during gestation. *Fertil Steril* 36: 741-5

[34] Herbst A, Hubby M, Blough R et al (1980). *A comparison of pregnancy experience in DES exposed and unexposed daughters.* J Reprod Med 24:62-9

[35] Herbst AI, Hubby MM, Azizi F et al. (1988) *Reproductive and gynecologic surgical experience in DES exposed daughters.* Am J Obstet Gynecol 141:1018-9

[36] Kaufman RH, Noller K, Adam E et al (1984). *Upper genital tract and pregnancy outcome in DES exposed progeny.* Am J Obstet Gynecol 148:973-84

[37] Sandberg EC, Riffle NL, Higdon J et al (1981). *Pregnancy outcome in women exposed to DES in utero.* Am J Obstet Gynecol 140:194

[38] Boubli L, Ercol C. les conséquences sur la fonction de reproduction. In Blanc B. les enfants du distilbène. Arnette, Paris, p69-80

[39] Ludmir j, Landon MB, Gagge SG et al (1988). Evolution de la grossesse chez les patientes exposées in utero au DES. J Gyneco Obstet Biol Reprod 17 :307-16

[40] Swan SH (2000). *Intra uterine exposure to DES : long terme effects in humans.* APMIS 108:793-804

[41] Raynal P, Le Meaux JP, Epelboin S et al (2005). *Early prophylactic cervical cerclage for hypoplastic cervix following exposure to DES in utero.* J Gynecol Obstet Biol Reprod 34: 572-80

[42] Blanc B : Le distilbène 30 ans après.

[43] Herbst A.L., Hubby M.M., Azizi F., Makii N.M. *Reproductive and gynecologic surgical experience in diethylstilbestrol exposed daughters. Am. J. Obstet. Gynecol.* 1981, 141(8), 1019-102

Thèse :

Walter-Kull Agnès : le diéthylstilbestrol : mise au point des connaissances en 2002-108p
Th : Med : Nancy : 2002

Mémoires :

Mascitti Elodie : Les « filles D.E.S ». 88p. 2003

Pasquereau Claire : le Distilbène ou une hérédité lourde à porter ? 46p. 1994

Sites internet :

www.des-france.org

TABLE DES MATIERES

Préface	p03
Introduction	p04
Liste des abréviations	p05
<u>PARTIE I : Contenu théorique</u>	p07
<u>Chapitre 1</u> : L'histoire du Distilbène®	p08
I.1.1. Origine et théorie initiale	p08
I.1.2. Les polémiques et interdictions	p09
I.1.2.1. Les polémiques	p09
I.1.2.2. Les interdictions	p11
I.1.3. La situation française	p11
<u>Chapitre 2</u> : Physiopathologie du DES syndrome	p12
I.2.1. Physiopathologie des patientes exposées au DES, la 1 ^{ère} génération	p12
I.2.2. Physiopathologie des patientes exposées au DES <i>in utero</i> , la 2 ^{ème} génération	p12
I.2.2.1. Rappels embryologiques	p12
I.2.2.2. Expérimentation animale	p13
I.2.2.3. Les « fils DES »	p14
I.2.2.4. Les anomalies cervico-vaginales	p15
I.2.2.4.1. Adénose cervico-vaginale	p15
I.2.2.4.2. Les anomalies cervico-vaginales structurales	p16
I.2.2.5. L'adénocarcinome à cellules claires	p17
I.2.2.6. Les anomalies utérines et annexielles	p19
I.2.2.6.1. Les anomalies utérines	p19
I.2.2.6.2. Les anomalies annexielles	p21
<u>Chapitre 3</u> : Les complications obstétricales	p22

I.3.1. Les grossesses extra-utérines	p22
I.3.2. Les fausses couches spontanées	p23
I.3.2.1. Les fausses couches précoces	p23
I.3.2.2. Les fausses couches tardives	p23
I.3.3. La prématurité	p23
I.3.4. Autres accidents gravidiques	p24
I.3.4.1. L'hypotrophie	p24
I.3.4.2. L'hémorragie de la délivrance	p24
I.3.4.3. Les anomalies placentaires ou amniotiques	p24
I.3.5. Les thérapeutiques	p26
I.3.5.1. Le cerclage	p26
I.3.5.2. Les traitements médicaux	p26
I.3.5.3. Le repos	p27
I.3.5.4. L'hystéroplastie d'agrandissement	p27
<u>PARTIE II : Etude des dossiers</u>	p30
II.1. But de mon étude	p31
II.2. La réalisation	p32
II.2.1. Démarche administrative	p32
II.2.2. Les patientes	p34
II.3. Les résultats et analyses	p38
II.3.1. L'hypothèse d'incapacité placentaire	p38
II.3.2. La menace d'accouchement prématuré et la prématurité	p40
II.3.3. L'hémorragie de la délivrance	p41
II.3.4. Les anomalies de la dynamique utérine	p41
<u>PARTIE III : conclusion de l'étude et la troisième génération</u>	p43
III.1. Conclusion de l'étude	p44
III.1.1. Pendant la grossesse	p44
III.1.2. Pendant le travail et l'accouchement	p44
III.2. Quel avenir pour la troisième génération	p45

III.2.1. Les filles de troisième génération	p47
III.2.2. Les garçons de troisième génération	p48
III.2.3. les anomalies de l'œsophage ?	p49
Conclusion	p51
Bibliographie	p52
Tables des matières	p55
Annexes	p58

Annexe 1 : le distilbene

distilbène

Le **DISTILBENE** est un produit chimique de synthèse ayant toutes les indications de l'hormone naturelle, appelée folliculine.

Il peut être employé dans toutes les applications de la folliculine, ayant une plus grande activité, surtout par voie buccale.

Le **DISTILBENE** sert à traiter efficacement le déséquilibre hormonal chez la femme ou chez l'homme.

CHEZ LA FEMME, le manque de folliculine peut se manifester par de nombreuses affections, depuis la puberté ou formation (apparition des premières règles) jusque longtemps après la ménopause (disparition des règles).

Le **DISTILBENE** est utilement employé dans :

- Règles insuffisantes, irrégulières ou douloureuses;
- Troubles de la puberté;
- Troubles de la ménopause, naturelle, ou par suite d'opération chirurgicale : bouffées de chaleur, migraines, adiposité, eczémas;
- Inhibition de la montée lactée;
- Menaces d'avortement.

CHEZ L'HOMME, le déséquilibre hormonal peut nécessiter un apport de folliculine, que remplace efficacement le **DISTILBENE** dans le traitement de nombreuses maladies, par exemple :

- Hémophilie;
- Tout déséquilibre hypertestostéronique.

MODE D'EMPLOI

Toujours se conformer rigoureusement aux indications du médecin traitant. Absorber le **DISTILBENE** de préférence au cours des repas, en espaçant les prises le plus possible. La dose moyenne est de 1 à 2 dragées par jour. Cette dose est très variable et le médecin est seul qualifié pour la déterminer d'une façon précise selon les résultats à obtenir.

PRÉSENTATIONS

Le **DISTILBENE** est vendu sous les formes suivantes :

COMPRIMÉS DRAGÉFIÉS Diethylstilbœstrol base

Boîte de 25 Dragées	- DISTILBENE 1 à 1 mg.
Boîte de 25 Dragées	- DISTILBENE 5 à 5 mg.
Boîte de 25 Dragées	- DISTILBENE 25 à 25 mg.

OVULES-SUPPOSITOIRES Dipropionate de Diethylstilbœstrol

Boîte de 10 Cônes	DISTILBENE 5 à 5 mg.
Boîte de 10 Suppositoires	- DISTILBENE 25 à 25 mg.

AMPOULES Dipropionate de Diethylstilbœstrol

Boîte à Ampoules	- DISTILBENE 2,5 mg.
Boîte de 1 flacon multidose	- DISTILBENE 50 mg.

SUSPENSION INJECTABLE Difuroate de Diethylstilbœstrol

Boîte de 1 Ampoule	- DISTILBENE 100 mg.
--------------------	-----------------------------

POMMADE Diethylstilbœstrol base

Tube de 20 grammes de Pommeade **DISTILBENE**, à 5 % destinée aux affections externes, prurit, acné, eczéma.

Le **DISTILBENE** est en vente dans toutes les pharmacies sur présentation d'une ordonnance médicale (Tableau C) et

remboursé par la Sécurité Sociale.

Admis aux activités.



L'ÉPHÉRA S. A.

• 24, rue des Ursulines,
93 - SAINT-DENIS
Tél. 752-21-68

Annexe 2 : ma grille d'étude de dossiers

Nom _____

Prénom _____

Date de naissance _____

Taille _____ cm poids _____ kg BMI _____

Alcool oui non

Cigarettes oui non si oui combien _____ nb/jrs

Drogues oui non si oui lesquelles _____

Grossesse spontanée oui non

Pathologies de la grossesse

Inf urinaire oui non germe : _____ ttt : _____

Inf vaginale oui non germe : _____ ttt : _____

MAP oui non

Si oui modérée sévère

Traitement : _____

Hydramnios oui non

Pré éclampsie oui non

Cholestase oui non

Autres pathologies : _____

Déroulement du travail terme : _____ SA

Motif d'admission : déclenchement travail spontané césarienne programmée

RCF : satisfaisant non satisfaisant

Description : _____

Dynamique utérine : hypocinésie normale hypercinésie

Utilisation syntocinon oui non

Autres thérapeutiques : _____

Déroulement de l'accouchement

Mode d'expulsion : VB spontanée VB instrumentale

Césarienne programmée Césarienne en urgence

Motif : _____

RCF pendant le travail satisfaisant non satisfaisant

Description : _____

Durée de l'expulsion : _____ min

Déroulement de la délivrance

Délivrance naturelle dirigée

Complète incomplète

DA-RU oui non motif : _____

RU oui non motif : _____

Quantification des pertes : _____ cc

Information sur l'enfant

Poids de l'enfant : _____ gr

RESUME

Comment prendre en charge de manière optimale les patientes utérus distilbène ?

Au travers de mon étude j'ai choisi de comprendre les théories qui ont permis la prescription de ce produit dès 1946. Au départ préconisé chez les femmes avec des antécédents de fausses couches, son utilisation fut étendue à la plupart des pathologies obstétricales jusqu'en 1977, où sa non efficacité mais surtout sa non innocuité sont mis en évidence et donc contre-indiquée aux femmes enceintes.

J'ai ensuite choisi de décrire les nombreuses anomalies anatomiques sur la deuxième génération qui se retrouve face à des difficultés de conception d'une grossesse mais également une augmentation des risques pendant celle-ci. Mon travail a ensuite consisté à corréliser ces différentes anomalies anatomiques aux différentes pathologies obstétricales. Les limites de cette étude sont la pauvreté du nombre de cas, et donc la non représentativité des résultats à la population de patientes utérus DES.

Les enjeux pour la deuxième génération sont connus... Mais à quoi s'attendre pour la troisième génération ???

How to take care of the patients' diethylstilbestrol uterus?

Throughout my research I have chosen to understand the theories which allowed this product prescription in 1946. At the beginning it was prescribed to the women who had had previous miscarriages, then its use was expanded to most of the obstetric pathologies until 1977, when its ineffectiveness but especially its side effects were revealed and therefore forbidden to pregnant women.

I have then chosen to describe the numerous anatomic anomalies on the second generation who is facing difficulties to become pregnant but also to show the increased risks during pregnancy. My work was then to correlate these different anatomic anomalies to different obstetrics pathologies. The limits to my research are the lack of cases and so the no representativeness of the results concerning the patients' diethylstilbestrol uterus population.

The problems for the second generation are known...But what about the third one?

MOTS CLEFS : Distilbène, grossesse, accouchement, troisième génération