

DES
(Distilbène - Stilboestrol)

**Trois générations :
réalités - perspectives**



Sous la direction
d'Anne Levadou et du Pr Michel Tournaire

DES
(Distilbène® - Stilboestrol®)

Trois générations :
réalités - perspectives



Editeur
Réseau D.E.S. France
Centre administratif
1052 rue de de la Ferme de Carboué
40000 MONT DE MARSAN
Site internet : www.des-france.org
© Réseau D.E.S. France 2010

Avec le soutien du Ministère de la Santé et des Sports

Hommage à Pat Cody



Pat Cody (1923-2010)

À la suite d'un article paru en avril 1971, Pat est sensibilisée sur le lien entre DES et cancer pour des jeunes filles. Elle s'informe auprès du ministère fédéral de la santé à Washington.

La réponse prudente « étude en cours, nous ne voulons pas affoler les femmes... » va l'alerter. À partir de là, elle mettra tout son dynamisme pour que l'information parvienne à toute personne concernée sur notre planète.

Chaque groupe DES Action dans le monde bénéficiera de ses compétences.

Tous ceux et celles qui ont rencontré Pat peuvent témoigner de ses qualités humaines.

Le colloque du 19 novembre 2010 organisé au Palais du Luxembourg lui a été dédié, ainsi que le présent ouvrage.

LISTE DES AUTEURS

Dr Anne CASTOT

Chef du Service de l'évaluation, de la surveillance du risque et de l'information sur le médicament à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), Saint-Denis

Dr Jean-Marie COHEN

Gérant et Directeur Scientifique d'OPEN ROME (Réseaux d'Observation des Maladies et des Epidémies), Paris

Dr Sylvie EPELBOIN

Praticien hospitalier en gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction
Co-responsable du Centre d'Assistance Médicale à la Procréation de la maternité de l'Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Pr Patrick FENICHEL

Professeur d'endocrinologie et médecine de la Reproduction, INSERM U895
Chef de Service au Centre Hospitalier Universitaire, Nice

Dr Christine HAIE MEDER

Oncologue Radiothérapeute
Chef de service de curiethérapie à l'Institut Gustave Roussy, Villejuif

Mme Anne LEVADOU

Présidente de Réseau D.E.S. France

Mme Barbara MINTZES

DES Action Canada,
Therapeutics Initiative, Université de Colombie Britannique

M. Laurent NEYRET

Maître de conférences en droit - Directeur du Master 2 « droit de la santé »
Université de Versailles St Quentin

Pr Christian QUEREUX

Professeur de gynécologie obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire, Reims

Dr Jean-Marc RIGOT

Andrologue - Chef du service d'Andrologie du Centre Hospitalier Régional
Universitaire, Lille

M. Jean-Pierre SUEUR

Sénateur du Loiret, Vice-président de la Commission des Lois du Sénat, ancien ministre

Pr Michel TOURNAIRE

Professeur de gynécologie obstétrique, ancien chef de service à l'hôpital Saint-Vincent de Paul - Paris

TABLE DES MATIÈRES

Le Distilbène (DES) : une histoire exemplaire

Le DES : une histoire exemplaire. L'expérience française	11
Anne LEVADOU (Reseau D.E.S. France)	
« Nous n'avons pas eu de problème ici »	
L'expérience internationale du DES	21
Barbara MINTZES (DES Action Canada)	

Conséquences du DES et prises en charge

« Filles DES » (2^e génération)

Retentissement sur la fertilité féminine.	
De l'exposition au Distilbène® <i>in utero</i>	47
Sylvie EPELBOIN (Hôpital Bichat - Paris)	
Surveillance des grossesses chez les femmes exposées au DES <i>in utero</i>	81
Michel TOURNAIRE (Paris)	
Traitements médicaux et chirurgicaux	97
Aurélien BINET, Christian QUÉREUX (CHRU - Reims)	

« Fils DES » (2^e génération)

"Fils DES" (2 ^e génération) : anomalies, fertilité	119
Jean-Marc RIGOT (CHRU Lille)	

Questions actuelles

Filles et garçons de la 3 ^e génération. Influence de l'exposition intra-utérine au DES (Distilbène®) sur la descendance des femmes exposées	127
Sylvie EPELBOIN (Hôpital Bichat - Paris)	
Cancer et DES : 3 générations	143
Michel TOURNAIRE (Paris), Christine HAIE MEDER (IGR - Villejuif)	
Contribution de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) au dossier diéthylstilbestrol (DES)	161
Anne CASTOT, Marie-Laure VEYRIES (AFSSAPS - Paris)	
L'affaire du DES, moteur d'évolution du droit	167
Laurent NEYRET (Paris)	

Leçons/Avenir - le point de vue...

DES : dix leçons pour la santé publique	181
Jean-Marie COHEN (Paris)	
Une bataille de plus de cinq ans pour obtenir l'application de la loi.	
Le point de vue d'un Sénateur	191
Jean-Pierre SUEUR (Loiret)	
L'exposition au distilbène : une expérimentation humaine involontaire riche en enseignements	201
Patrick FENICHEL (CHU - Nice)	

Retentissement sur la fertilité féminine

De l'exposition au Distilbene® *in utero*

Dr Sylvie EPELBOIN

Praticien Hospitalier en gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction
Co-responsable du Centre d'Assistance Médicale à la Procréation
de la maternité de l'Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Les complications de la vie reproductive des femmes exposées au diéthylstilbestrol (DES) pendant leur vie intra-utérine sont d'autant plus cruellement vécues qu'elles surviennent souvent dans un contexte familial d'échecs de gestation de leur propre mère, ayant motivé la prescription.

Cet œstrogène de synthèse non stéroïdien (Distilbene® et Stilboestrol-Borne®) a été prescrit chez les femmes enceintes aux U.S.A., puis dans divers pays, dont la France, entre 1948 et 1977 [54], pour prévenir les avortements spontanés et les hémorragies gravidiques, et ultérieurement dans diverses situations obstétricales jugées à risques.

L'étude randomisée en double aveugle de Dieckman parue en 1953, comparant le suivi de 840 femmes enceintes traitées par DES et 800 traitées par placebo, a très rapidement indiqué une absence d'efficacité du Distilbene® en termes de prévention des fausses couches [17]. Ces conclusions n'ont cependant pas modifié les habitudes thérapeutiques.

I - LES COMPLICATIONS LIÉES À LA REPRODUCTION DE LA GÉNÉRATION EXPOSÉE

L'infertilité ou les accidents de la grossesse n'ont été rapportés, bien évidemment, que lorsque les filles exposées ont été en âge de procréer, quelques années après la mise en évidence en 1970 par Herbst du lien entre la prise maternelle de DES et la survenue d'adénocarcinomes à cellules claires du vagin et du col chez de toutes jeunes filles [34]. Bien que l'indication obstétricale du DES ait été rapidement interdite aux U.S.A. par la Food and Drug Administration dans tous les usages obstétricaux, en France, l'indication « avortements spontanés à répétition » a été supprimée du dictionnaire Vidal en 1976, et la contre-indication chez la femme enceinte notifiée seulement en 1977.

C'est cette année-là qu'aux U.S.A., Kaufman fait la première description hystérogaphique des anomalies utérines suspectées d'être liées à l'exposition au Distilbène® *in utero* [38]. En 1981, Herbst détaille les accidents de la grossesse dans une population de femmes exposées au DES [35]. De multiples travaux ultérieurs font état d'augmentation certaine de situations d'infertilité ou de fausses couches. L'information des professionnels, puis du public français, surviendra là encore avec retardement, initiée en 1982 par la publication du Docteur Cabau [10], et l'article de Madame Escoffier-Lambiotte dans le quotidien « Le Monde » en 1983.

Les problématiques concernant la fertilité et les accidents de grossesse, intimement liés, restent en France d'actualité pour plusieurs années encore, ce qui n'est pas le cas aux U.S.A. puisque les prescriptions qui ont concerné environ quatre millions de femmes, selon les estimations disponibles, ont cessé au début des années 70. Si l'on admet les estimations de 200 000 mères françaises traitées pendant leur grossesse, et de 160 000 enfants nés, compte tenu du risque d'avortement évalué à 20 % dans la population générale, 80 000 filles et autant de garçons ont donc été exposés *in utero*.

Le pic de prescription se situe de 1964 à 1974 [11]. Les femmes exposées les plus âgées ont aujourd'hui 60 ans, alors que les plus jeunes atteindront la quarantaine en 2016 seulement. Les effets sur la deuxième génération en termes de fertilité et conséquences obstétricales chez les filles pourront donc être observés, quoiqu'en diminution progressive, jusqu'en 2020.

L'augmentation des situations d'infertilité a été affirmée très tôt par de nombreux auteurs, dans des séries de petit effectif et sans population témoin [14, 51, 52]. Les publications ultérieures évoquent une fréquence de 30 à 40 % d'infertilité chez les filles exposées [18, 43, 39, 53, 11, 12, 37, 20, 21]. L'étude de cohorte cas-témoins de Senekjian en 1987 concerne les filles des femmes de Chicago suivies lors de l'étude prospective et randomisée de 1951 à 1953 [53]. L'auteur évalue la fertilité de 343 filles exposées, *versus* 303 témoins. Le taux de stérilité primaire est significativement augmenté, de 33 % dans le premier groupe contre 14 % dans le groupe témoin, celui de stérilité secondaire respectivement de 23 % et 15 %.

A - Les anomalies de l'appareil génital féminin

Les conséquences sur l'appareil génital féminin sont multiples et le plus souvent associées. Elles se manifestent dans deux phases fondamentales de la vie reproductive, la conception (problèmes d'infertilité), et le déroulement de la grossesse marquée par l'augmentation du risque de divers accidents, fausses couches précoces et tardives, grossesses extra-utérines, prématurité.

Le risque d'atteinte de l'appareil génital après exposition *in utero* est essentiellement fonction de la précocité du traitement, plus que de sa durée ou des doses prescrites. La période à risque majeur en cas d'exposition *in utero* au DES serait située entre la 6^e et la 17^e semaine d'aménorrhée. Les anomalies de l'appareil génital sont de type structurel et morphologique ou fonctionnel. Elles se situent au niveau du vagin, du col, de l'utérus et des trompes.

A.1 - Les anomalies du vagin et du col

a. L'adénocarcinome (cancer) à cellules claires du vagin et du col de l'utérus (ACC)

Les femmes exposées au DES présentent un risque de développer un ACC évalué à 1 pour 1 000 de la naissance à 34 ans. En 2001, on dénombrait 715 ACC aux États-Unis ; en France, la plus grande série émane de l'Institut Gustave Roussy (IGR), où 53 cas ont été traités sur 80 estimés attendus au total. La plupart des traitements proposés en Amérique du Nord ont été radicaux, comportant une hystérectomie. Par contre, à l'IGR, le traitement a été à visée conservatrice à chaque fois qu'il l'était jugé possible, associant chirurgie première sur le col,

transposition ovarienne, lymphadénectomie pelvienne et curiethérapie [30]. La survie globale est de 80 % à 5 ans, la reprise de la fonction ovarienne survient dans 84 % des cas, avec une oligoménorrhée.

Le but de ce traitement conservateur a été d'obtenir une guérison, de préserver la vie sexuelle et la fonction hormonale ovarienne de ces jeunes femmes, ainsi que leurs possibilités de grossesses, pour lesquelles plusieurs de ces jeunes femmes ont ultérieurement consulté.

b. L'adénose vaginale

Elle est visible à l'examen au speculum et se manifeste par la présence, en dehors de sa localisation normale, de la muqueuse cylindrique du col utérin. Elle est observée chez environ 60 % des patientes exposées, sans manifestation clinique obligatoire. La lésion d'adénose est susceptible de saigner ou de s'infecter, ce qui est le plus souvent accessible aux traitements médicaux, ce d'autant qu'avec le temps, sa tendance naturelle est à la régression.

Elle a cependant trop fait l'objet de gestes thérapeutiques plus agressifs sur le col, dont la nature a évolué avec les années (électrothérapie, cryothérapie, conisation et laser). Ceux-ci ont pu créer ou aggraver une atteinte des glandes du col de l'utérus, avec pour conséquences des anomalies quantitatives (moindre abondance) ou qualitatives (modifications physico-chimiques) de la glaire cervicale pré-ovulatoire, rendant la progression des spermatozoïdes difficile ou impossible, et générant donc une infertilité dite « cervicale ».

Une infertilité cervicale est authentifiée par un test de Hühner négatif ou faible. Ce test évalue, six à douze heures après un rapport sexuel, dans les quelques jours précédant l'ovulation, où la glaire cervicale est sensée être la plus hospitalière pour les spermatozoïdes, leur nombre et leur mobilité. Il consiste à examiner sous microscope la progression des spermatozoïdes, chiffrer ses caractéristiques, et à coter les paramètres d'abondance et filance de la glaire.

En cas de négativité (absence ou immobilisation des spermatozoïdes dans la glaire), pour faire la part des anomalies spermatiques et cervicales, un test de pénétration croisée, testant la pénétration des spermatozoïdes du conjoint dans une glaire témoin, peut être proposé et authentifier, s'il est positif, la responsabilité de la glaire de la femme.

c. L'hypoplasie du col utérin

C'est la plus fréquente des autres anomalies cervico-vaginales, estimée de 20 % à 60 % des cas selon les auteurs. Elle se manifeste par une diminution ou une absence de relief cervical, souvent associée à une

sécrétion pauvre de glaire cervicale, mais également à une anomalie des fibres musculaires lisses structurant le col [18].

Sa présence fait présager avant tout de risques d'ouverture prématurée du col, mais aussi d'infertilité cervicale.

Son absence ne permet pas d'infirmier le diagnostic d'exposition au DES. Selon Kaufmann [39], des anomalies utérines sont présentes dans 50 % des cas d'absence de lésions cervico-vaginales chez des femmes exposées *in utero*.

A.2 - Les anomalies utérines

a. Les anomalies de taille et de forme utérines

Elles ont été les premières décrites et incriminées dans les problèmes de stérilité. Leurs premières descriptions ont été fournies par l'examen radiologique de l'utérus (hystérogaphie). En 1977, Kaufman publie l'analyse de 267 hystérogaphies chez des filles exposées, dont 70 % sont anormales [38]. Il distingue les anomalies de taille et de forme, et décrit par ordre de fréquence :

- une forme en « T » de l'utérus (horizontalisation des cornes) isolée dans 19 % des cas et associée dans 50 % à une anomalie de taille,
- l'hypoplasie utérine (diminution du volume du corps et de la cavité dans sa globalité) isolée dans 13 % des cas et associée à une anomalie morphologique dans 31 %,
- et le rétrécissement (encore appelé constriction) médio-cavitaire ou sus-isthmique, déterminant une partie de cavité « utile » réduite.

Ces malformations sont indépendantes de la dose prescrite, dépendantes de la précocité du traitement, et définitives. Leur taux est décroissant selon que la prescription a été débutée avant la 12^e semaine, entre 13 et 18 semaines, après 19 semaines. Dans ses premiers travaux, Kaufman évaluait le risque d'infertilité selon la présence et l'association des trois anomalies majeures (forme en T, hypoplasie, rétrécissement).

Parmi d'autres anomalies fréquemment rencontrées, on décrit les aspects dilatés des cornes (cornes pseudo-bulbaires), les aspects d'irrégularité des bords formant parfois des pseudo-synéchies ou des angulations, un étirement vers le haut des cornes (*tuba erecta*), des aspects pseudo-bicornes, voire des malformations plus complexes.

Actuellement, ces données radiologiques sont confrontées à celles de l'hystérocopie (visualisation de la cavité utérine par l'introduction

d'un système optique miniaturisé), et complétées par l'échographie classique ou en 3 dimensions (3D), ou par un examen en résonance magnétique nucléaire (IRM).

La fréquence des stérilités a été mise en relation avec ces anomalies de la cavité utérine, notamment avec la diminution de son volume, et de la surface de la muqueuse qui la tapisse, l'endomètre. Les premières données échographiques l'ont confirmé il y a trente ans, puis plus récemment : Viscomi en 1980 [59] démontre en échographie abdominale une différence de volume entre les utérus témoins et les utérus DES de 50 % (90 cm^3 versus 50 cm^3). Salle [50] confirme en 1997 par échographie vaginale la diminution des mesures utérines affectant le volume du corps utérin et la surface endométriale.

Cependant, des connaissances plus récentes liées aux progrès de l'imagerie indiquent que ces anomalies de forme, de conséquence mécanique, ne sont pas la seule cause d'infertilité d'origine utérine.

b. Les anomalies de l'endomètre

Elles se manifestent par une épaisseur moindre et une inhomogénéité constatée à la fois en période pré-ovulatoire et en phase contemporaine de l'implantation embryonnaire (ou nidatoire). Depuis les travaux de Noyes en 1996 [46], la fréquence des endomètres dits « inadéquats », impropres à l'implantation embryonnaire, est estimée à 40 % des problèmes d'infertilité. Noyes évalue de façon prospective la possibilité d'une grossesse selon le statut endométrial. Les critères sont l'épaisseur et l'homogénéité de l'endomètre. Comparant 50 cycles de FIV chez des patientes DES avec 490 cycles chez des femmes non exposées, il conclut que ce statut endométrial est une des variables les plus significatives dans la prédiction de la survenue de la grossesse.

c. Les anomalies de la vascularisation utérine

Plus récemment étudiées, elles se diagnostiquent au Doppler des artères utérines qui étudie la réceptivité endométriale et les variations hémodynamiques vasculaires. Les résistances vasculaires, exprimées en indice de pulsatilité (IP) ou de résistance (IR), sont habituellement basses en début de cycle, maximales en période ovulatoire, et chutent après l'ovulation pour être minimales au moment de la nidation embryonnaire. Salle [50] a décrit en 1997 les anomalies plus fréquemment retrouvées chez les femmes exposées au DES, avec au moment de l'ovulation des IP supérieurs à celui des témoins non exposées et restant ensuite élevés.

Les hypothèses avancées sont celles d'une action directe du DES sur les artères utérines.

Le DES entraînerait une anomalie au moment de leur formation. Celles-ci pourraient être insensibles, par défaut de récepteur, à l'action vasodilatatrice de l'hormone ovarienne « estradiol ». Il en résulte une diminution des flux sanguins nécessaires à une bonne implantation embryonnaire. L'IRM (sur un cycle protégé) a permis d'explorer la zone jonctionnelle, couche la plus profonde du myomètre (muscle utérin), siège de la vascularisation endométriale, et de confirmer l'hypothèse vasculaire : dans une étude pilote concernant 7 patientes dont l'endomètre était fin (< 5 mm à tous les cycles en phase lutéale), et les IP élevés, l'IRM a toujours retrouvé une zone jonctionnelle d'épaisseur diminuée ou inexistante [22]. À l'heure actuelle, l'échographie conventionnelle, par la qualité de son imagerie, permet une appréciation quasi-équivalente et moins invasive de cette zone.

Les échecs d'implantation embryonnaires chez les femmes ayant un utérus exposé *in utero* au Distilbène® étaient tout d'abord attribués uniquement à l'hypoplasie utérine. On pense à présent que le DES pourrait avoir un impact sur la vascularisation utérine. Il en résulte une diminution des flux sanguins nécessaires à une bonne implantation embryonnaire. L'origine des absences d'implantation ou des fausses couches spontanées très précoces serait alors plutôt fonctionnelle et non pas mécanique, ou bien une association des deux.

A.3 - Les anomalies de la fonction ovarienne

Diverses anomalies du cycle regroupées sous le vocable « troubles de l'ovulation » ont été rapportées dans différentes études [4, 7, 36]. Elles n'ont pas été confirmées dans des séries comparatives ni clairement identifiées dans les deux décennies qui ont suivi. De même, la fréquence accrue d'une hyperprolactinémie suggérée en 1986 par Menczer [43] chez 31 « filles DES » sur une série de 40, n'a jamais été signalée ultérieurement.

En 2006, E. Hatch a étudié l'âge à la ménopause parmi des femmes participant au suivi de cohorte américaine DESAD (diethylstilbestrol adenosis project) constituée aux États-Unis depuis les années 1970 [33]. Des femmes exposées et non exposées ont reçu 3 questionnaires, en 1994, 1997, et 2001, centrés sur les questions : « vos règles se sont-elles interrompues ? Êtes-vous ménopausée ? » La ménopause était considérée avérée après 12 mois sans règles. Une fois éliminées les

ménopauses chirurgicales (ablation des ovaires), de nombre identique entre les femmes exposées ou non, il s'est avéré que les femmes exposées avaient une ménopause naturelle environ 8 mois plus tôt : 51,5 ans et 52,2 chez les non-exposées. L'effet du DES était en rapport avec l'importance des doses d'exposition. Les études animales qui retrouvent un effet du DES sur l'âge de la ménopause évoquent un mécanisme de déplétion de l'ovaire en follicules « primordiaux » (en réserve).

L'insuffisance prématurée de réserve ovarienne en follicules est une des causes d'infertilité chez la femme, connue sous le vocable « ménopause précoce », mais encore mal connue dans sa genèse.

Chez les femmes exposées au DES, le soupçon d'une fréquence accrue des cas d'insuffisance ovarienne prématurée n'a fait l'objet que d'études observationnelles. Ainsi, parmi 112 premières consultations pour infertilité chez des femmes exposées au DES, colligées dans le centre d'AMP de Saint-Vincent de Paul en 2003 et 2004, 28 % des femmes de moins de 35 ans avaient au moins 2 critères péjoratifs quant à la fonction ovarienne, sur 4 retenus dans le bilan de la fonction ovarienne effectué à J3 du cycle : 11 femmes, soit près de 10 %, présentaient un bilan hormonal évoquant une ménopause précoce et ont été orientées vers le don d'ovule.

Néanmoins, aucune conclusion ne peut se dégager au regard de l'absence de comparaison avec une population témoin, dans un centre référent pour les femmes exposées où le biais de recrutement est évident [27].

L'observation de la réponse ovarienne à la stimulation lors de cycles de Fécondation *In Vitro* (FIV) en termes quantitatifs et qualitatifs (nombre et caractéristiques de maturité des ovules, résultat de leur fécondation), est un autre témoin de la fonction ovarienne.

Une étude rétrospective cas-témoins menée par A. Kerjean dans le centre d'AMP de Saint-Vincent de Paul en 1999 comparait les réponses ovariennes à la stimulation au cours de 126 cycles de FIV chez 56 femmes exposées au DES (suivies entre 1989 et 1996) et 73 cycles menés chez 45 femmes non exposées (appariées sur l'âge, le rang de la tentative, l'indication, et les caractéristiques spermatiques du conjoint), suivies sur la même période. Les critères d'analyse étaient le nombre d'ovocytes obtenus et la maturité ovocytaire, ainsi que le nombre d'embryons et la qualité embryonnaire au jour du remplacement, 48 heures après la mise

en fécondation [41]. Aucune différence significative n'a été retrouvée sur ces quatre critères entre les populations DES et témoin. Cependant, le taux d'annulation du cycle pour réponse insuffisante en termes de follicules était significativement plus élevé dans la population exposée.

Plus récemment, une étude rétrospective cas-témoins s'est focalisée sur la fonction ovarienne menée par C. Gout dans la même équipe, de femmes prises en charge dans un programme d'AMP. Les critères d'analyse étaient d'une part les caractéristiques du bilan de la fonction ovarienne préalable à l'AMP, d'autre part les résultats des tentatives de FIV intra-conjugale (réponse aux protocoles de stimulation ovarienne, ovocytes et embryons). Les conclusions ne montrent aucune différence en termes d'insuffisance ovarienne entre les populations DES et témoin sur les critères déterminés [32]. Ces résultats, bien qu'ils ne puissent prendre en compte les femmes récusées pour la prise en charge, sont tout à fait rassurants. Aucune autre équipe n'a communiqué à ce sujet à notre connaissance.

A.4 - L'endométriose

Elle a été décrite plus fréquente par de nombreux auteurs dont Stillman [55], mais cette tendance peut être biaisée par la fréquence de la stérilité qui la révèle à l'exploration endoscopique alors qu'elle était asymptotique. Les spécificités de sa localisation (péritonéale, tubaire, ovarienne, digestive ou multifocale), ou de sa stadification, n'ont pas fait l'objet d'études.

Différents travaux actuels sur les perturbateurs endocriniens incluent cette pathologie dans un contexte plus vaste. Le retentissement de l'endométriose sur la fertilité est connu, mais, outre sa fréquence, ses conséquences n'ont aucune spécificité dans le contexte DES.

A.5 - Les anomalies des trompes

Elles sont souvent retrouvées à l'hystérogrographie et/ou à la coéloscopie [16]. Les trompes sont décrites comme grêles, et parfois anormalement allongées. La fréquence de formations kystiques embryonnaires résiduelles, scientifiquement appelées hydatides sessiles de Morgagni, est peu rapportée dans la littérature. Dans une série de 152 coéloscopies pratiquées dans le cadre d'un bilan de stérilité chez des femmes exposées au DES, consultant dans le centre d'AMP de Saint-Vincent de Paul, ces hydatides sont retrouvées chez 127 de ces femmes (84 %), uni- ou bilatérales, appendues en grappe au niveau du pavillon ou incluses dans la séreuse tubaire [23].

Il n'existe aucune donnée sur leur fréquence dans la population générale. Leur présence est habituellement considérée comme anodine, sans rôle délétère connu pour la fertilité. Cependant, l'observation de ces formations en grappes, alourdissant souvent le pavillon et l'attirant dans le cul-de-sac de Douglas, permet de soupçonner une éventuelle anomalie de captation de l'ovule entouré de son cumulus ; de même, l'importance du volume de certaines hydatides sous-séreuses est-elle à l'origine d'un rétrécissement de la lumière tubaire, bien visible à la lecture attentive de l'hystérosalpingographie, et peut-elle être incriminée dans l'étiologie de certaines grossesses extra-utérines ?

A.6. Les anomalies de l'auto-immunité

L'augmentation de fréquence des maladies auto-immunes est signalée par Noller [45] et Way [60]. Leur rôle dans l'infertilité est mal connu.

B - Les causes secondaires d'infertilité

a. D'origine obstétricale

L'ensemble des anomalies décrites est à l'origine de complications ou d'échecs de la grossesse, décrits dans la littérature [8, 12, 23, 35, 40, 47, 48, 52, 54, 57].

Les grossesses extra-utérines (GEU) sont estimées dans l'ensemble des études six fois plus fréquentes que dans la population générale. Leur étiologie est notamment rapportée aux anomalies structurelles des cornes utérines et des trompes, à la fréquence de l'adénomyose. Il n'est pas rare qu'elles surviennent à répétition : dans une étude rétrospective à paraître, sont comparés le déroulement et l'issue de 607 grossesses menées à Saint-Vincent de Paul entre 1996 et 2003, au-delà de 22 SA, par 473 femmes exposées au DES, à ceux de 715 grossesses menées par 646 femmes non exposées.

Nous rapportons de façon exhaustive les antécédents obstétricaux des 287 femmes exposées et des 402 non exposées, non primigestes. L'antécédent de GEU concerne 6,7 % des grossesses antérieures et 14 % des femmes dans la population DES contre 1 % des grossesses antérieures et 2 % des femmes chez les témoins, différence hautement significative. Ces grossesses extra-utérines sont survenues plus de 2 fois chez 15 femmes exposées.

Une infertilité tubaire par altération de la trompe siège de la GEU traitée de façon conservatrice, ou par absence secondaire à une salpingectomie (ablation de la trompe), est donc fréquemment secondairement rencontrée, quand bien même aucun autre facteur tubaire n'était connu à l'origine de l'infertilité.

Ainsi en est-il des fausses couches précoces, ou grossesses arrêtées, dont l'augmentation de fréquence est constamment décrite dans la littérature. Dans l'étude pré-citée, elles représentent 42,8 % des grossesses antérieurement désirées et 48,9 % des femmes dans la population exposée, contre 35,2 % et 31,8 % dans la population non exposée, différence très significative. Dans la population exposée, une fausse couche est survenue une fois chez 106 femmes, 2 chez 34, 3 chez 16, 4 chez 6, 5 chez 5, 6 chez 2 et 10 chez une d'entre elles.

Les séquelles en sont heureusement inconstantes au regard de la fréquence de l'évènement, notamment après thérapeutique médicamenteuse d'une grossesse arrêtée, mais il peut survenir des complications, des aspirations-curetages proposées d'emblée, ou au vu d'une rétention trophoblastique, à type de synéchie (accolement partiel ou total des faces de la cavité), de métrorragies persistantes ou d'endométrite (inflammation ou infection de la muqueuse utérine). Les séquelles endométriales constatées sont en partie liées à la fragilité pré-existante de l'endomètre, dont la croissance se manifeste de façon inadéquate ultérieurement, responsable d'anomalies aggravées de l'implantation embryonnaire. Des sténoses (rétrécissements) de l'isthme de l'utérus ont également été décrites après curetage.

b. D'origine gynécologique ou iatrogène

Nous avons déjà évoqué les conséquences sur le col de gestes thérapeutiques (cryothérapie, conisation). Schmidt [52] décrivait en 1980 74 % de cas de sténose cervicale après cryothérapie chez 42 « filles DES ». Drapier, en 1984 [18], évoquait des anomalies du tissu de soutien à l'origine des cicatrifications anormales de ces gestes. Les conséquences sur l'implantation embryonnaire de l'hystérocopie d'agrandissement de la cavité utérine, prônée par certains, que nous détaillerons plus loin, peuvent être la genèse de synéchies post-chirurgicales.

c. D'origine psychologique

Le contexte psychologique de l'impossibilité de concevoir dans le cas particulier de l'exposition au DES *in utero*, à la fois cause et

conséquence, n'est pas à sous-estimer. Le projet d'enfant des « filles DES » se situe souvent dans une complexité de relations mères-filles marquées par la culpabilité réciproque (la mère se sent responsable des soucis de reproduction de sa fille, la fille coupable de ne pas apaiser sa mère en la rendant grand-mère), l'hyperproximité ou la rupture des relations entre elles, l'appréhension de la stérilité dans un vécu transgénérationnel d'échecs de la reproduction.

Il existe par ailleurs un paradoxe dans l'accès à l'information, dont les filles exposées se plaignent généralement d'avoir été privées quand il aurait été temps, compte tenu du silence ou de l'ignorance de leur mère et d'absence de référence au médecin prescripteur, et l'inondation actuelle d'informations par le net, comportant essentiellement des histoires-catastrophes.

Les problématiques de la fertilité comportent par ailleurs un aspect spécifique de stérilité marquée par la « malformation » qui est mal acceptée et souvent difficile à expliquer au conjoint.

Quand elle est secondaire, l'infertilité peut prendre le relais de grossesses inabouties, ou d'accouchements prématurés. Le projet de grossesse est marqué par l'ambivalence entre le souhait de succès de la conception –médicalisée ou non-, et la crainte des complications de la grossesse qui ne permettraient pas qu'elle aboutisse à son terme.

Enfin, les débats actuels et connus du public sur d'éventuelles anomalies concernant la troisième génération préoccupent énormément les femmes exposées au moment du choix d'entrer dans la médicalisation de leur projet d'enfant. Elles manifestent fréquemment leur méfiance vis-à-vis de la médecine et du corps médical. L'ensemble de ces ressentis joue bien évidemment un rôle sur les difficultés à débiter une grossesse, à des degrés divers selon le contexte personnel et l'environnement socio-familial.

II - DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE EN CAS D'INFERTILITÉ CHEZ UNE FEMME SUPPOSÉE EXPOSÉE AU DES

A - La connaissance de l'exposition

Avant tout, il faut garder en mémoire que bien des cas d'exposition ont été et sont encore méconnus. Toute femme née entre 1951 et 1977 est susceptible d'avoir été exposée au DES. En conséquence, la recherche de cet antécédent fait partie de l'interrogatoire lors d'une consultation gynécologique pour infertilité, au même titre que les nombreuses questions classiques sur les antécédents familiaux, personnels, médicaux, chirurgicaux du couple, gynécologiques et obstétricaux de la femme.

La généralisation de ce questionnement permet de s'informer, d'informer sans inquiéter. Dans un bilan de fertilité, la connaissance de l'exposition est une information précieuse qu'il ne faut pas sous-estimer, tout en ne lui attribuant pas une responsabilité excessive quand de multiples facteurs féminins et masculins peuvent se combiner pour freiner la survenue d'une grossesse.

- Dans certains cas, l'exposition au DES est connue de la mère et/ou de sa fille, et oriente l'exploration médicale.
- Dans bien des cas, et de plus en plus avec le temps, la prescription est impossible à prouver. La mère est décédée, le médecin prescripteur à la retraite ou décédé, la clinique fermée, les dossiers perdus ou détruits, la grossesse a été suivie à l'étranger, ou se manifeste un refus de communication du dossier, un déni maternel ou médical, ou simplement l'oubli du traitement contemporain de la grossesse lointaine.

Les mères traitées n'ont pas toutes fait de fausses couches, mais ont souvent eu des grossesses à problèmes. Les histoires familiales variées, racontées en consultation, sont les témoins actuels des extensions des indications au fil des années de prescription (toxémie, diabète, antécédents obstétricaux variés de FCS, métrorragies du premier trimestre, morts *in utero*, malformations fœtales, grossesses tardives, ou simple pronostic de grossesse difficile chez les mères).

Une exposition au DES sera particulièrement recherchée lors d'un bilan de fertilité chez toute femme née avant 1977, ayant dans ses antécédents des fausses couches précoces ou tardives surtout si elles se

sont répétées, d'accouchements prématurés sans cause identifiée, ou de grossesses extra-utérines.

L'examen clinique, et notamment l'observation d'aspects caractéristiques du col utérin (tels que l'adénose, l'hypoplasie cervicale, un aspect en « casquette d'aviateur ») seront fortement évocateurs. Ces anomalies ne constituent pas un argument de certitude, mais leur absence, nous l'avons vu, n'élimine pas le diagnostic. Les examens complémentaires contribuent à la fois au diagnostic et au bilan classique d'infertilité.

B - Le bilan de fertilité

Le bilan d'imagerie doit être réalisé par des spécialistes référents en fertilité et avertis de la suspicion d'exposition au DES, tant en raison d'éventuelles difficultés techniques potentielles, telle que la difficulté à cathétériser un col hypoplasique ou un isthme sténosé lors des explorations endocavitaires, que pour l'expérience dans la reconnaissance des anomalies spécifiques à repérer.

L'hystérosalpingographie pratiquée en première partie de cycle permet de constater les anomalies de taille et de forme du volume utérin. Elle est un élément fondamental de l'argumentaire diagnostique quand se révèle l'une des anomalies évocatrices pré-citées, elle permet également d'évaluer le volume utérin et préciser l'importance d'une éventuelle hypoplasie utérine, dont la connaissance indique des mesures de prévention tôt dans la grossesse. Elle peut également faire soupçonner des anomalies intra-cavitaires à type de polype, fibrome ou synéchie qui seront confrontées aux données de l'hystéroscopie. Enfin, elle objective l'aspect et la perméabilité des trompes, ou leur éventuelle altération ou obstruction.

L'échographie pelvienne couplée au Döppler couleur apporte des informations intéressantes quant à la morphologie utérine et au pronostic d'implantation d'une grossesse. Il n'est pas abusif d'en pratiquer une en début de cycle (au troisième jour) ainsi qu'en période implantatoire (vers le vingtième jour). La première permet classiquement d'apprécier la réserve ovarienne par le Compte des Follicules Antraux (CFA) (en réserve dans l'ovaire). La seconde vise à pronostiquer les possibilités d'implantation embryonnaire, tant par la

mesure de l'épaisseur de l'endomètre et la description de son aspect à l'écho, que par le calcul des résistances vasculaires.

Bien évidemment, elle permet également de détecter d'autres pathologies pelviennes, telles qu'un hydrosalpinx (dilatation de la trompe) ou un kyste ovarien, éventuellement d'aspect endométriosique. Les kystes para-tubaires sont souvent repérables, mais parfois difficiles à différencier d'une dilatation tubaire par un opérateur non averti. Des clichés en 3D, quand ils sont réalisables, offrent une appréciation fine de la forme de l'utérus, de l'épaisseur du myomètre (muscle utérin), et précisent la nature supposée d'une anomalie intra-cavitaire. L'échographie du col pratiquée lors d'un des examens complète l'estimation de l'hypoplasie éventuellement constatée cliniquement.

L'hystéroscopie pratiquée en consultation en première partie de cycle offre une image directe de la cavité utérine, sa forme et ses dimensions (hystérométrie), elle permet d'authentifier une hypoplasie corporelle, une image de constriction médio-cavitaire ou une sténose isthmique ou cervicale, de visualiser les ostiums (orifices) tubaires ou un éventuel obstacle en regard. Elle est d'un apport précieux dans le diagnostic, mais offre également une perspective pronostique par l'évaluation de l'endomètre, son épaisseur, un aspect d'endométrite (inflammation de l'endomètre) ou d'adénomyose. Elle permet de se familiariser avec le trajet du col, souvent atypique ou tortueux, dans la perspective d'inséminations ou de transferts embryonnaires après FIV. Plus classiquement, elle dépiste ou évalue des formations intra-cavitaires telles que polypes ou fibrome. À l'heure actuelle, sa réalisation complète de façon quasi-systématique celle de l'hystérogaphie.

L'IRM n'est pas proposée de façon systématique, elle ne complète le bilan que dans certaines situations médicales particulières sur signe d'appel aux précédents examens.

L'indication de la cœlioscopie est fonction des habitudes des équipes, elle a beaucoup évolué avec le temps et l'apport de l'échographie et de l'IRM (par exemple dans le bilan de l'endométriose). Elle fut un temps pratiquée de façon quasi-systématique en fin de bilan de fertilité, avant toute prise en charge thérapeutique. L'appréciation actuelle de la balance bénéfiques/risques la fait pratiquer de façon plus ciblée, notamment pour préciser une altération ou une obstruction tubaire, pour juger de l'indication conséquente d'inséminations ou de FIV, ou lorsqu'un geste

chirurgical per-cœlioscopique est envisagé dans le processus thérapeutique. La notion d'exposition au DES ne modifie pas ces indications, l'apport de l'IRM étant, le cas échéant, plus performant pour explorer une malformation utérine complexe. Toutefois, quand une hystérocopie est pratiquée sous anesthésie générale dans le but d'effectuer un geste chirurgical, on la couple fréquemment à une cœlioscopie.

Le bilan devra comporter précocement un test de Hühner, qui prend dans ces cas une importance particulière pour juger de la quantité et de la qualité de la glaire cervicale pré-ovulatoire et de la possibilité de pénétration des spermatozoïdes dans la cavité utérine.

Le bilan hormonal de la fonction ovarienne complète l'interrogatoire sur l'âge de la ménarche (âge aux premières règles), le profil et la durée des cycles, il ne présente pas de spécificité. Couplé au CFA entre le deuxième et le quatrième jour du cycle, il mesure l'hormone de croissance folliculaire (FSH), l'estradiol, la LH, et l'hormone anti-müllérienne (AMH), il permet d'évaluer la réserve ovarienne en follicules, de diagnostiquer une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) ou un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Il comprend également une mesure de la prolactine, de la TSH (fonction thyroïdienne), et dans certains cas des androgènes.

Le reste du bilan clinique et paraclinique ne diffère pas du bilan d'infertilité classique de la femme et de son conjoint. Nous ne le détaillerons pas ici. Il faut noter encore cependant l'intérêt de la connaissance, quand cela est possible, du contexte dans lequel fut prescrit le DES à la mère. Quand le contexte fut celui de fausses couches à répétition, il peut être utile de rechercher chez la fille une pathologie génétiquement transmise, telle qu'une anomalie des facteurs de la coagulation (facteur II ou V de Leyden), ou une anomalie chromosomique. Dans certains cas, les filles exposées présentent malheureusement une pathologie double, à la fois génétiquement transmise (risque de fausses couches précoces) et acquise (conséquence de l'exposition *in utero*). Dans les autres cas, fausse couche maternelle isolée ou menace de fausse couche, ou toute autre indication auparavant citée, ce bilan génétique est inutile.

L'ensemble de ce bilan, adapté à chaque femme, chaque histoire, chaque projet de couple, permet selon les cas d'évaluer les conséquences

d'une exposition connue, de confirmer un soupçon d'exposition par un faisceau d'arguments paracliniques, et dans tous les cas de resituer la part des conséquences du DES au sein de la problématique d'infertilité du couple. Il offre la possibilité de formuler un pronostic, et surtout d'orienter vers la prise en charge la plus adaptée.

III - PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE EN CAS D'INFERTILITÉ CHEZ UNE FEMME EXPOSÉE AU DES

Notre propos ici, on l'aura compris, n'est pas de détailler l'ensemble des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP), leurs indications, leurs modalités de mise en œuvre ni leurs résultats, mais d'en indiquer les spécificités en cas d'exposition de la femme au DES.

Le bilan d'infertilité du couple peut s'avérer totalement normal, et chez un couple jeune dont l'infertilité est de courte durée, on peut proposer de différer tout traitement en misant sur l'effet bénéfique de ces conclusions rassurantes qui effacent la crainte des conséquences du Distilbène®.

Dès l'approche des 35 ans de la femme, il est raisonnable de proposer une aide médicale : à la baisse rapide bien connue de la fertilité des femmes dans les années précédant la quarantaine, vient s'ajouter le risque accru d'accidents du premier trimestre de la grossesse qui diffèrent d'autant la naissance escomptée.

En cas d'anomalies isolées des résistances vasculaires objectivées élevées au Döppler des artères utérines, un traitement spécifique peut être proposé. L'efficacité de l'aspirine à doses « nourrisson » (100 mg), d'abord démontrée dans la prévention des fausses couches d'origine vasculaire, fut préconisée en traitement à long terme des défauts d'implantation. Son bénéfice a fait l'objet de multiples études contradictoires, il semble cependant que son absence d'effet soit essentiellement constatée lors de prescriptions « tout venant » et non ciblées, après données échographiques. L'utilisation des dérivés nitrés ou du sildefanil a été proposée dans diverses situations d'échecs d'implantation, notamment d'origine vasculaire, mais aucune étude n'évalue leur efficacité.

En cas de persistance des résistances élevées ou d'endomètre dont l'épaisseur ne « pousse » pas au-delà de 6 mm, ou est précocement

échogène, a été préconisée l'association pentoxyfilline et anti-oxydants, selon le protocole établi par Letur et Delanian [42] en cas de don d'ovocytes chez des femmes dont l'utérus avait été irradié. Ce traitement prometteur n'a néanmoins pas été validé par une étude cas-témoins chez les femmes exposées au DES. Il ne doit pas être proposé de façon systématique, mais uniquement en cas de résistances vasculaires élevées, avec contrôle de l'efficacité (leur abaissement significatif) après deux mois de traitement. Il est arrêté dès le début de grossesse, avec relais par l'aspirine.

En cas d'anomalie isolée de l'ovulation, la stimulation hormonale par citrate de clomifène, HMG ou FSH recombinante se justifie sur quelques cycles, à condition d'une surveillance échographique de la réponse ovarienne aussi rigoureuse que pour des traitements plus « lourds ».

A - La place de l'AMP

1. Les techniques

Insémination Intra-Utérine (IIU)

Elle est la thérapeutique de choix chez les femmes qui présentent une infertilité cervicale isolée, authentifiée par des tests de Hühner négatifs ou faiblement positifs, en raison de l'insuffisance ou la mauvaise qualité de la glaire cervicale. Celle-ci n'est pas ou peu améliorée par les traitements œstrogéniques.

Les IIU peuvent être pratiquées si les caractéristiques spermatiques augurent de l'obtention d'un nombre de spermatozoïdes mobiles suffisant après migration, et qu'il existe au moins une trompe normale chez la femme. Quand la stérilité est inexplicée et le test de Hühner positif, elles présentent peu d'intérêt si ce n'est, pour certains couples réticents vis-à-vis de l'AMP, une « entrée douce » dans la médicalisation de la conception.

Les IIU font partie des techniques d'AMP encadrées par la loi de bioéthique. Un maximum de 6 IIU est pris en charge par la caisse d'assurance maladie. La stimulation ovarienne est modérée de façon à éviter une ovulation sur plusieurs follicules et un risque de grossesse multiple, faute de quoi le cycle doit être annulé.

La Fécondation In Vitro (FIV)

La FIV est une méthode de deuxième intention, en cas d'échec des inséminations, ou proposée d'emblée s'il existe un problème tubaire ou une endométriose sévère (stades III ou IV). En cas d'infertilité cervicale ou inexplicée à 38 ans ou plus, ou en cas d'insuffisance de réserve ovarienne prématurée, l'indication de FIV est posée de première intention car les chances de succès s'amoindrissent et le temps est compté.

Les techniques de FIV par micro-injection (ICSI ou IMSI) sont indiquées en cas d'infertilité masculine, elles ne présentent aucun intérêt particulier vis-à-vis du problème DES.

Quatre tentatives sont prises en charge. Leur mise en œuvre est encadrée par le guide des bonnes pratiques en AMP.

L'hyperstimulation thérapeutique visant à obtenir plusieurs follicules pré-ovulatoires répond à des protocoles adaptés à l'âge et à la fonction ovarienne, elle permet parfois d'améliorer un endomètre fin et jugé inadéquat, mais ne résout pas toujours les problèmes antérieurs de fausses couches. Il n'y a pas de protocole spécifique lié à l'exposition au DES.

Nous avons évoqué plus haut les taux plus fréquents d'annulation de tentatives pour réponse ovarienne insuffisante, mais les résultats comparables aux femmes non exposées quant au nombre et à la qualité des ovocytes et embryons obtenus après ponction [32, 41].

La politique de transfert embryonnaire est spécifique dans le sens où les décisions du nombre d'embryons à transférer, afin d'aboutir au succès, sont souvent difficiles face au paradoxe d'un taux d'implantation embryonnaire moins bon que chez des femmes non exposées [37, 53], conjugué aux risques obstétricaux encore supérieurs en cas d'implantation multiple. En effet, ce que l'on connaît des risques de prématurité incite à éviter à tout prix une grossesse gémellaire, au même titre que pour les femmes non exposées le souci a longtemps été d'éviter des grossesses triples et plus (avant que ne se généralise depuis 2003 les transferts d'embryon unique chez les femmes jeunes sans souci utérin).

L'âge et le bilan de réserve ovarienne chez la femme, le rang de la tentative, le bilan utérin préalable -évaluation de la taille de l'utérus à l'hystérogaphie et l'hystéroscopie, étude de l'épaisseur et de l'aspect de l'endomètre, Döpller utérin pour évaluer l'importance des résistances vasculaires utérines- guident les choix qui dans tous les cas seront, dans le doute, marqués par la plus grande prudence.

Les techniques de congélation embryonnaire permettent de cryopréserver les embryons surnuméraires pour des transferts ultérieurs dépendant de la même tentative avec des taux de succès satisfaisants, quoique plus modestes. Le transfert d'un nombre extrêmement limité d'embryons (2 maximum) est souhaitable. Il doit être proposé, pour les deux premières tentatives chez une femme de moins de 35 ans, le transfert d'un seul embryon, sauf en cas de pessimisme lié à la faible épaisseur de l'endomètre.

La culture prolongée permet de transférer un embryon, non pas classiquement à J2 ou J3 après la fécondation, mais au stade de blastocyste à J5, plus « en phase » avec l'endomètre qui a pu prospérer, garantissant les meilleures chances au moindre risque. Cette technique n'est pas toujours possible à proposer, notamment quand il y a peu d'embryons obtenus, ou que leurs caractéristiques évolutives ne sont pas optimales à J2-J3.

Le geste de transfert embryonnaire, orienté par les données de l'hystéroscopie de bilan, se pratique depuis plusieurs années sous échoguidage, ce qui est indispensable chez les femmes exposées au DES. Il est parfois très difficile car l'orifice du col est ponctiforme, difficile à repérer (ce d'autant qu'il est cicatriciel après conisation ou autre traitement), le col hypoplasique sans consistance, l'isthme sténosé ou de trajet coudé.

Différents types de cathéter peuvent être essayés, du plus souple au plus rigide ou avec mandrin. Un transfert sous sédation ou anesthésie générale (AG) brève peut être la solution adoptée dans les cas d'échec, heureusement rares. Enfin, certains ont proposé, dans les cas d'impossibilité absolue à franchir le col, un transfert d'embryon transmyométrial (à travers le muscle utérin vers la cavité), mais sans grand succès.

Dans les années 90, un transfert intra-tubaire a été proposé (à condition que les trompes soient normales), mais la lourdeur du geste cœlioscopique sous AG qu'impliquaient ces techniques, GIFT, ZIFT (Gamete ou Zygote Intra Fallopian Transfer), ou TET (Tubal Embryo Transfer), ainsi que le risque supérieur de grossesses multiples qui leur était lié, les a fait abandonner.

2. Les résultats

Il existe un vide étonnant dans la littérature médicale concernant la prise en charge en AMP et les résultats des différentes techniques en cas d'exposition au DES, en partie expliqué par le fait que les femmes américaines exposées ont été en âge de procréer dans les tout débuts de la FIV. Les travaux existants sont ceux de Karande en 1999 [37], et ceux du centre d'AMP de Saint-Vincent de Paul (SVP) dont la population DES a représenté près d'un cinquième de la population infertile prise en charge en FIV de 1996 à 2007. Ce sont des présentations de ce centre que sont extraits les résultats ci-dessous présentés.

Les résultats de l'IIU

Quand l'indication est « pure », c'est-à-dire qu'il existe une stérilité cervicale isolée par anomalie de la glaire liée au DES, les inséminations sont de bon pronostic, souvent meilleur que dans les indications d'infertilité masculine ou inexplicée.

Une étude présentée en 2004 aux Journées de la Fédération Française d'Étude de la Reproduction comparait les données de 98 cycles d'IIU pratiquées entre janvier 2002 et juillet 2003 chez des femmes exposées au DES à 144 cycles effectués sur la même période chez des femmes non exposées [25]. La population DES représentait 40 % de la population prise en charge en IIU :

- l'âge moyen des femmes n'était pas différent (35,3 et 36,1 ans) ;
- le taux d'annulation sur critères stricts de recrutement excessif de follicules ou d'endomètre inadéquat n'était pas significativement différent (26 % et 19 %) ;
- les taux de grossesses par cycle étaient satisfaisants, respectivement de 18 % et 14,5 % chez les femmes exposées et non exposées ;
- les taux de fausses couches précoces de 23 % et 18 %, et les taux de grossesses évolutives au-delà de 12 SA de 15,3 % et 12 %, dont 100 % de grossesses uniques chez les femmes exposées et 86 % chez les témoins.

La moitié des couples ont obtenu une grossesse en 4 à 5 cycles, ce qui confirme l'intérêt de l'insémination sans prise de risques de grossesse multiple, ce d'autant que le problème de col est isolé.

Les résultats de la FIV

Les résultats présentés sont ceux de la FIV classique, puisque ceux de l'ICSI concernent essentiellement des stérilités masculines.

Les femmes exposées au DES prises en charge en FIV présentent, nous l'avons vu, des complications de l'exposition au DES plus complexes et intriquées qui indiquent la FIV d'emblée ou après échec d'inséminations. Le pronostic de succès est essentiellement lié, comme nous l'avons vu, aux difficultés de nidation embryonnaire.

Les données du bilan ministériel annuel du centre de SVP pour les années 2004 et 2005 font état de 238 tentatives en FIV classique, dont 18 % chez des femmes exposées au DES.

Les résultats globaux en termes de grossesse par ponction ovarienne sont :

- de 29,8 % pour l'ensemble,
- de 33,3 % chez les femmes non exposées,
- et chutent à 14 % chez les femmes exposées, ce qui est en accord avec les données de Karande [37].

Ultérieurement, 61 % des grossesses des femmes exposées sont évolutives contre 74 % chez les non-exposées.

Au final, le taux d'accouchement par grossesse clinique débutante est de 57 % et 71 % (exposées/non-exposées). Cet accouchement est gémeaire dans 8 % et 23 % des cas (exposées/non-exposées). Le taux de 8 % correspond à la prise de risques par le transfert de 2, voire exceptionnellement 3 embryons, après échecs répétés chez les femmes les moins jeunes ; il reste néanmoins modéré, témoin des défauts d'implantation embryonnaire.

Il existe donc des espoirs en FIV chez les femmes exposées au DES, mais les chances de succès sont moindres que dans les autres cas, et le déroulement de la grossesse reste compromis sans que le traitement de FIV n'en modifie l'évolution. On comprend l'ambivalence et la mesure dans la manifestation de la joie des femmes exposées, en début de grossesse après FIV, quand elles savent que celle-ci n'aboutira à un accouchement, malgré tout l'encadrement du début de grossesse, qu'un peu plus d'une fois sur deux.

B - La place de la chirurgie utérine : hystéroplastie d'agrandissement

Pendant très longtemps, il a été dit qu'aucune intervention n'était efficace, à la différence des interventions sur d'autres malformations.

Dans les quinze dernières années, les progrès de l'hystérocopie opératoire ont incité plusieurs équipes à proposer des hystéroplasties d'agrandissement (HA) en cas d'hypoplasie utérine ou de striction médio-cavitaire [44, 3, 29, 58, 13]. La question des justifications de l'hystéroplastie d'agrandissement (HA) repose sur la base des anomalies utérines (fréquence, anomalies de forme, hypoplasie associée) dont la conséquence serait la stérilité et les anomalies gravidiques.

L'intervention a pour but de restaurer la taille et la forme de la cavité utérine afin d'améliorer le pronostic obstétrical grevé par ces anomalies utérines, mais également de pallier certaines formes de stérilité qui leur sont imputées. Or, comme nous l'avons précédemment détaillé, l'analyse de la littérature ne retrouve pas d'association significative entre anomalies utérines et stérilité des patientes DES, ou, quand c'est le cas, il n'existe pas de série comparative. Le débat entre professionnels repose sur l'évaluation des bénéfices/risques de l'intervention [15, 56].

En 2003, sur proposition du Ministre délégué à la santé, le service d'évaluation technologique de l'ANAES a diligenté une évaluation de cette technique. La méthodologie de l'ANAES a consisté à recueillir l'ensemble des informations provenant des banques de données médicales, des sites internet, conférences de consensus, recommandations, revues non référencées, et à opérer une sélection selon le niveau de preuve et la qualité méthodologique ; un groupe de travail de treize gynécologues-obstétriciens impliqués dans la problématique a été constitué. Nous présentons ici la démarche et les résultats de ce travail [2].

1. Le principe

L'aspect tourmenté des utérus DES serait lié à la présence de myomètre excédentaire. L'incision du myomètre augmenterait le volume de la cavité utérine. L'intervention est inspirée des métroplasties (réfections de l'utérus) pratiquées en cas de synéchies ou de cloisons utérines.

2. La technique

La technique d'hystérocopie opératoire est proche d'une équipe à l'autre. Le geste est précédé d'une étude hystérocopique et échographique de l'utérus ; il s'effectue après les règles. Les petits hystérocopes sont privilégiés, l'instillation du fluide endocavitaire est électroniquement contrôlée. Il est pratiqué une incision de 5 à 7 mm du myomètre latéral depuis la corne utérine vers l'isthme sans atteindre ce dernier. L'objectif est d'obtenir une cavité triangulaire et un alignement des ostiums tubaires.

Un contrôle hystérocopique et/ou scopique est effectué à 2 mois, il compare l'aspect de la cavité avec les images préopératoires. Certains placent ensuite un dispositif intra-utérin en postopératoire. L'hystérocopie de contrôle permet d'éventuelles retouches.

3. Les résultats

L'évaluation a été menée à partir de l'analyse de 4 études jugées de faible qualité car rétrospectives, monocentriques (effectuées dans un seul centre) et non contrôlées [3, 29, 44, 5]. Deux études avaient pour but de tester la faisabilité, 2 d'apprécier les résultats. Les effectifs étaient faibles, respectivement 5, 5, 51 et 23 femmes (77 dans la thèse de Castaigne [13] non prise en compte). Dans l'ensemble, le mode de sélection des patientes était insuffisamment décrit, le nombre de perdues de vue non mentionné, la méthode de collecte des données non précisée (sauf dans 1), les données statistiques disponibles seulement dans 1 [5].

Les critères de jugement mettent en regard l'efficacité (résultats anatomiques et fonctionnels) et la sécurité.

Les résultats anatomiques

Ils sont jugés sur l'hystérocopie dans les 4 études, et sur hystérocopie et hystérocopie dans 2 [3, 5]. L'amélioration est estimée satisfaisante dans l'ensemble des études mais les résultats sont jugés sur des critères subjectifs (bons-excellents-moyens...). Le pronostic en termes de grossesse est plus difficilement évaluable en l'absence de population témoin.

Les résultats fonctionnels

Ils sont moins évalués, aucune étude ne compare les taux de grossesse à ceux obtenus sur une même période dans une population DES non opérée, ou après traitements médicaux des anomalies d'implantation. L'efficacité a été jugée sur le taux global de grossesses, rapporté au caractère primaire ou primo-secondaire de l'infertilité. Les grossesses survenues l'ont été spontanément ou avec une AMP.

Le délai d'obtention de grossesse après intervention n'a été précisé que dans une seule étude [5] (14,6 mois). Des menaces d'accouchement prématuré ont été notées dans trois études. Les taux de césariennes ont été communiqués dans deux études (33 % et 50 %).

Selon leurs auteurs, les études de Nagel et de Garbin [44, 29] ne permettaient pas de conclure sur l'efficacité de l'HA en termes d'amélioration de la fécondité (faiblesse de leur effectif et durée du suivi). Selon Barranger, par contre [5], l'intervention semblait améliorer le taux de natalité chez les patientes avec un utérus hypoplasique, et une histoire d'infertilité primaire ou de FCS répétées.

Les données de sécurité

Les complications craintes sont de deux ordres : celles immédiatement liées à l'hystérochirurgie (perforation, synéchies), ou celles se révélant à distance lors de la grossesse, telles que la création d'une béance du col (qui vient s'ajouter à l'incompétence cervicale fonctionnelle liée à l'exposition au DES) à l'origine de fausse couche tardive ou d'accouchement prématuré.

La technique d'hystéroplastie d'agrandissement crée des cicatrices endométriales et myométriales. Celles-ci sont supposées fragiliser des utérus déjà pathologiques, et exposer à des ruptures utérines pendant le travail, ou favoriser des insertions placentaires anormales, sources d'hémorragies à l'accouchement.

Aucune complication per- ou postopératoire immédiate n'a été décrite dans les 4 séries, des synéchies utérines ont été notées lors de l'hystérocopie postopératoire chez deux patientes dans l'étude de Barranger. Les complications décrites lors de l'accouchement sont la survenue de deux placentas accreta [3]. Aucune rupture utérine lors de l'accouchement, ni aucune hémorragie de la délivrance n'a été décrite. À noter, dans la série de Castaigne [13], un taux de 26 % de béance radiologique postopératoire, dont 46 % d'accouchements prématurés.

L'extension de cette pratique a donné lieu à des observations de rupture utérine ou d'hémorragie de la délivrance sévère, dont la

dispersion et l'absence de chiffrage ne constituent pas plus un argument de poids que les études dont le rapport détaille les biais et insuffisances. Des ruptures utérines ont été par ailleurs observées chez des patientes exposées non opérées [49]. La faiblesse des effectifs ne permet pas d'incriminer l'hystéroplastie d'agrandissement dans la survenue d'accidents hémorragiques à l'accouchement, ce d'autant que les hémorragies de la délivrance ont été décrites comme plus fréquentes chez les femmes exposées au DES [12, 1, 47].

Cependant, la connaissance de ce risque ne peut qu'inciter à une grande prudence dans les indications, afin de ne pas surajouter un facteur de risque en l'absence d'efficacité prouvée.

Le rapport de l'ANAES considère qu'après hystéroplastie d'agrandissement, l'utérus doit être considéré comme cicatriciel : l'accouchement par voie basse est autorisé si la confrontation céphalopelvienne est favorable et sous stricte surveillance clinique et cardiotocographique (enregistrement du cœur foetal). Les patientes doivent accoucher en maternité de niveau 2 ou 3.

Dans un contexte où existe une discordance entre les attitudes réfléchies des promoteurs de la technique et l'extension de propositions non argumentées, le rapport de l'ANAES confirme qu'en l'absence d'émergence de conclusions issues des études, aucune indication systématique de première intention n'est justifiée, et toute indication doit être mesurée en connaissance de cause de l'absence d'évaluation. Cette attitude est d'autant plus importante qu'elle concerne une technique proposée à des femmes déjà victimes de conséquences d'un traitement prescrit à leur mère, non évaluée en son temps [57, 9, 21, 24].

C - Possibilité de grossesse après adénocarcinome à cellules claires (ACC)

Nous avons vu que les protocoles thérapeutiques français ont été le plus souvent conservateurs, permettant d'envisager une possibilité de grossesse. D'après une étude réalisée à l'IGR en 1997, 84 % des 53 patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur ont eu à nouveau des cycles à distance du traitement, quoiqu'avec des règles moins abondantes [30]. Selon les recommandations faites par l'IGR, il a été recommandé d'attendre au mieux cinq ans après le traitement et au minimum deux ans avant une grossesse [19].

Vis-à-vis du projet d'enfant, les séquelles du traitement de l'ACC s'ajoutent aux conséquences de l'exposition au DES. Les séquelles à type

d'atrophie utérine de l'irradiation utérine varient selon la localisation plus ou moins étendue ; la transposition ovarienne (le plus souvent pratiquée selon la technique de Nahhas et Michel) modifie les rapports trompe/ovaire, ce d'autant que l'ovaire peut être secondairement sous-péritonisé en regard de l'épine iliaque antéro-supérieure .

Dans l'étude réalisée à l'IGR en 1992, on observe souvent, après traitement de l'ACC, une sténose endocervicale avec un effacement du col utérin, consécutif à la curiethérapie endocavitaire (col le plus souvent inexistant, orifice punctiforme repérable uniquement en période menstruelle). Il existe fréquemment des séquelles de l'irradiation vaginale et cervicale. La réalisation du projet de grossesse est aléatoire, tant sur le plan des succès escomptés en AMP dans une pathologie plurifactorielle, que vis-à-vis du risque de prématurité grave liée aux conditions utérines (hypoplasie liée au DES et séquelles d'irradiation compromettant son ampliation, absence de col).

Le projet d'enfant après ACC a fait l'objet d'un mémoire de fin d'études de sage-femme par M. Dufour [19]. Trois grossesses spontanées ont été décrites dans la littérature [6, 31]. Il s'agissait pour toutes d'ACC du tiers moyen du vagin pour lesquelles les séquelles utérines du traitement étaient réduites. Par ailleurs, 8 jeunes femmes de 25 à 32 ans traitées à l'IGR ont débuté des démarches en vue d'une grossesse, en consultant à SVP dans un délai de 2 à 16 ans après leur traitement [26]. Quatre d'entre elles avaient eu une irradiation d'une partie ou de la totalité de l'utérus, associée à une irradiation du tiers supérieur du vagin. Le bilan de fertilité a été précédé d'une évaluation préalable de la possibilité d'une grossesse menée à un terme acceptable en fonction du degré d'hypoplasie utérine et cervicale et des antécédents d'irradiation.

Si le pronostic était défavorable en termes de risque élevé de grande prématurité, le reste du bilan n'a pas été réalisé. Ce bilan, dans les autres cas, a comporté l'évaluation de la réserve ovarienne, du relief cervical résiduel et de la possibilité de visualisation de l'orifice cervical. La réalisation d'inséminations pouvait être compromise, comme un transfert en FIV, par une sténose cervicale, ou une angulation post-radique du col sur le corps utérin malgré des tentatives de dilatation et un geste échoguidé. L'accessibilité des ovaires à la ponction en vue de FIV a été précisée par échographie endovaginale et abdominale. Lorsque les ovaires restaient ascensionnés, la coelioscopie a permis d'apprécier leur éventuel abord, la situation et la perméabilité des trompes. L'évaluation des possibilités de nidation embryonnaire a été essentielle : la fibrose

généralisée par les rayons occasionne une élévation importante des résistances artérielles, d'où un endomètre inadéquat.

À l'issue de ce bilan, cinq femmes ont été récusées en raison d'une insuffisance de réserve ovarienne avec FSH > 20 (1 cas), hypoplasie utérine majeure, impossibilité de cathétérisme cervical ou ovaires inaccessibles (4 cas). Trois prises en charge en AMP ont été initiées, l'une aboutissant à un échec de plusieurs tentatives (réponses ovariennes faibles et endomètre fin ne poussant pas au-delà de 5 mm), une grossesse malheureusement suivie de fausse couche chez une autre jeune femme, et deux grossesses successives chez une troisième (col punctiforme mais cathétérisable, hypoplasie utérine moyenne, annexe droite normale, ovaire gauche sous-péritonisé, résistances vasculaires modérément élevées se normalisant sous traitement vasodilatateur).

La grossesse survenue au 7^e cycle d'inséminations s'est normalement déroulée au repos absolu jusqu'à 29 semaines d'aménorrhée (SA), terme où la patiente a fait une torsion aiguë de l'annexe droite, sanctionnée par une annexectomie. La tocolyse a été efficace jusqu'à 35 SA où l'échappement a conduit à la naissance par voie naturelle d'une petite fille de 2 540 g sans problème néonatal, ni ultérieur. Le souhait de deuxième enfant du couple, 2 ans plus tard, relevait d'une indication de FIV discutée dans l'équipe en raison de la nécessité de réaliser par voie transabdominale la ponction de l'ovaire restant, inaccessible par voie vaginale, transvésicale ou coelioscopique, car haut situé dans la paroi au niveau de la crête iliaque gauche. La grossesse est survenue au deuxième cycle, après transfert d'un embryon. Elle s'est déroulée normalement sous haute surveillance, et terminée par une naissance par césarienne à 37 SA d'un garçon de 2,9 kgs en bonne santé. Cette conclusion heureuse est cependant, on l'a vu, exceptionnelle.

EN CONCLUSION

- La fréquence de l'infertilité chez les femmes exposées au DES est indéniablement augmentée.
- La connaissance de cet antécédent est fondamentale à préciser lors du bilan d'infertilité du couple, de façon à mettre en œuvre une prise en charge diagnostique et thérapeutique adaptée.

- Les anomalies anatomiques de l'utérus, premières à être décrites, ne suffisent pas seules à expliquer les problèmes de fertilité. Les anomalies fonctionnelles (vascularisation, croissance endométriale) doivent être prises en compte.
- Les anomalies du col, liées au DES ou consécutives à un traitement, génèrent une infertilité cervicale dont l'insémination intra-utérine est une thérapeutique de pronostic optimiste.
- Les craintes concernant une atteinte de la fonction ovarienne ne sont pas confirmées.
- Les conséquences de l'exposition au DES sont cependant souvent à l'origine d'une infertilité multifactorielle à explorer de façon large, sans toutefois lui attribuer la responsabilité univoque de la problématique.
- Le retentissement de l'exposition sur l'augmentation de fréquence connue des accidents de la grossesse représente une cause secondaire et indirecte d'infertilité.
- La FIV est possible dans ce contexte, mais ses résultats sont moindres que chez les femmes non exposées, essentiellement en raison de difficultés accrues d'implantation embryonnaire. La vigilance pour éviter à tout prix une grossesse multiple, facteur de risque supplémentaire de prématurité dans ce contexte, doit être constante, le choix d'un ou deux embryons à transférer est cependant toujours délicat entre ce risque et celui de l'échec. Les risques accrus de fausses couches précoces, GEU, et fausses couches tardives grèvent le pronostic des grossesses obtenues après AMP de façon identique à celui des grossesses obtenues naturellement, ce qui rend d'autant plus difficile pour les femmes le parcours d'AMP.
- Ni l'intérêt, ni la sécurité de l'hystéroplastie d'agrandissement ne sont démontrés, il faut donc s'en tenir aux conclusions du rapport de l'ANAES qui indique qu'aucune indication systématique de première intention n'est justifiée, et que toute indication autre doit être mesurée en connaissance de cause de l'absence d'évaluation.

- Lorsqu'il existe une indication de don d'ovule dans le contexte de l'exposition au DES, le pronostic est conditionné par les anomalies utérines et implantatoires.
- Les quelques cas de projet d'enfant après adénocarcinome à cellules claires sont rarement accessibles avec succès en AMP.
- Les cas d'infertilité chez des femmes exposées au DES vont heureusement se raréfier dans les années à venir, mais il convient d'être d'autant plus attentif que les difficultés d'obtention et de poursuite de la grossesse surviennent à présent chez des femmes plus âgées.
- Nonobstant ces réserves, l'optimisme doit rester de rigueur, car avec un suivi spécifique, l'obtention de grossesses et de naissances à un terme satisfaisant d'enfants en bonne santé a été et reste un espoir réel pour la génération des femmes exposées.
- Les associations de patients, avec le corps médical, auront pour tâche dans l'avenir d'aider les parents à informer leurs enfants du rôle du Distilbène® dans les difficultés de leur conception.

Glossaire

ACC :	Adénocarcinome à Cellules Claires
AMH :	Hormone anti-Müllérienne
AMP :	Assistance Médicale à la Procréation
ANAES :	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
DES :	Diéthylstilbestrol, Distilbène®
E2 :	Estradiol
FCS :	Fausse couche spontanée
FDA :	Food and Drug Administration
FIV :	Fécondation <i>In Vitro</i>
FSH :	Hormone de croissance folliculaire
GEU :	Grossesse extra-utérine
HA :	Hystéroplastie d'agrandissement
ICSI :	Intracytoplasmic sperm injection (micro-injection)
IGR :	Institut Gustave Roussy
IIU :	Insémination Intra-utérine
IMSI:	Intracytoplasmic Morphologically Selected sperm Injection

Bibliographie

- [1] Amour MC, Mokdad A, Mayenga JM, Belaish-Allart J. Obstetrical prognosis improvement in patients exposed *in utero* to diethylstilbestrol with specific care management. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32(11):942-9.
- [2] ANAES Évaluation de l'hystéroplastie d'agrandissement dans le traitement des anomalies utérines secondaires à l'exposition au diéthylstilbestrol, 2003.
- [3] Aubriot FX, Chapron C, Dubuisson JB, Hamou JE. *Contracept Fertil Sex* 1998;26(7-8):598-604.
- [4] Barnes AB *and al.* Menstrual history of young women exposed *in utero* to DES. *Fertil Steril* 1979;32:148.
- [5] Barranger E, Gervaise A. Reproductive performance after hysteroscopic metroplasty in the hypoplastic uterus: a study of 29 cases. *BJOG* 2002;109(12):1331-4.
- [6] Benzadon G. Première grossesse après cancer du vagin dû au DES « *in utero* ». *Panorama du médecin* 1992;3710:36.
- [7] Bibbo M, Gill W, Azizi F. Follow-up study of male and female offspring of DES-exposed mothers. *Obstet Gynecol* 1977;49:1.
- [8] Blanc B. Les enfants du Distilbène : conséquences de l'exposition *in utero* au DES. Arnette 1991.
- [9] Brackbill Y, Berendes HV. Dangers of diethylstilbestrol: review of 1953 paper. *Lancet* 1978;2:520.
- [10] Cabau A. Répercussions sur la fécondité des femmes de l'exposition *in utero* aux estrogènes de synthèse. *Contracept Fertil Sex* 1984;12:183.
- [11] Cabau A. Stérilité et fausses couches à répétition chez les femmes exposées au DES *in utero*. *Contracept Fertil Sex* 1989;17:419.
- [12] Cabau A, Lion O. Accidents de la reproduction et stérilité chez les femmes exposées au DES *in utero*. *Contracept Fertil Sex* 1996;24(4):253-58.
- [13] Castaigne V. Thèse de médecine, direction H Fernandez, Université Paris XIII, 2003.
- [14] Cousins *and al.* Reproductive outcome of women exposed to DES *in utero*. *Obstet Gynecol* 1980;56:70.
- [15] Dechaud H, Cheric O, Laine JC, Hedon B. Hypoplasie utérine et diéthylstilbestrol (DES) syndrome : faut-il opérer ? *Reproduction humaine et hormones* 2001;XIV(6):403-406.
- [16] De Cherney AH, Naftolin F. Structure and function of the fallopian tubes following exposure to diethylstilbestrol (DES) during gestation. *Fertil Steril* 1981;36:741-45.
- [17] Dieckmann WJ, Davis ME, Rynkiewicz LM *and al.* Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value? *Am J Obstet Gynecol* 1953;66:1062.
- [18] Drapier E. Les troubles de la fertilité imputables à l'imprégnation par le DES pendant la vie intra-utérine. *Rev Fr Gynécobstet* 1984;79:297.
- [19] Dufour M. Possibilité de grossesse après un adénocarcinome à cellules claires chez les femmes exposées *in utero* au DES. Mémoire de fin d'études d'élève sage-femme, direction Quereux F et Epelboin S. Université de Reims, juin 2004.
- [20] Epelboin S, Cabau A. DES *in utero* et PMA : étude préliminaire. *Contracept Fertil Sex* 1991;19:7-8.
- [21] Epelboin S, Bulwa S. Pharmacovigilance et reproduction : le mauvais exemple du Distilbène. *Contracept Fertil Sex* 1993;21(9):658-672.
- [22] Epelboin S, Tournaire M. Malformations utérines chez les femmes exposées au DES *in utero*. Réalités en Gynécologie-Obstétrique 1998;30:18-27.
- [23] Epelboin S, Tournaire M. Exposition au DES : conséquences sur la fertilité et la grossesse. *Abstract Gynéco* 2001;250:15-18.
- [24] Epelboin S, Tournaire M. Exposition au DES : chirurgie des « utérus Distilbène, miroir aux alouettes ? *Abstract Gynéco* 2001;251,22-25.
- [25] Epelboin S, Bulwa S, de Medeiros N, Blanc MP, Guis F, Savale M, Tournaire M. Grossesses obtenues en insémination intra-utérine dans une population de femmes exposées au DES *in utero*. Poster présenté aux 9^{es} Journées de la Fédération Française d'Étude de la Reproduction, Paris 2004.
- [26] Epelboin S, Dufour M, Haie-Meder C, de Medeiros N, Bulwa S, Patrat C, Gerbaulet P. Possibilité de grossesse après adénocarcinome à cellules claires (ACC) chez les femmes exposées

in utero au DES. Poster présenté aux 10^{es} Journées de la Fédération Française d'Étude de la Reproduction, Deauville 2005.

[27] Epelboin S. Exposition au DES et projet d'enfant. Actes des XX^{es} Journées de techniques avancées en gynécologie-obstétrique, PMA, périnatalogie et pédiatrie. ESKA éditions, Paris 2005;441-460, 673p.

[28] Epelboin S. Exposition *in utero* au Diéthylstilbestrol et risques de complications en reproduction humaine. In Traité de gynécologie, direction H. Fernandez, collection Médecines-Sciences, Éditions Flammarion, Paris 2005; 50:441-448, 571 p.

[29] Garbin O, Ohl J, Bettahar-Lebugle K, Dellenbach P. Hysteroscopic metroplasty in diethylstilboestrol-exposed and hypoplastic uterus: a report on 24 cases. Hum Reprod 1998 Oct;13(10):2751-5.

[30] Gerbaulet A, Charneau L, Haie-Meder C *et coll.* L'adénocarcinome à cellules claires du col et du vagin de la jeune fille : DES syndrome. Possibilité de traitement conservateur. Bull cancer/radiother 1993;800:291-305.

[31] Gerbaulet A, Klopfensteind, Escaillet *et coll.* Pregnancy after transposition and repositionning of the ovaries in a patient with clear cell adenocarcinoma. Rev fr Gynecol Obstet 1995;90(12):534-8.

[32] Gout C. Relation entre exposition *in utero* au DES et insuffisance de réserve ovarienne : étude chez 72 femmes exposées, suivies en PMA. Thèse de médecine, Université Paris V René Descartes, direction Epelboin S. octobre 2007.

[33] Hatch EE, Troisi R, Wise L *et coll.* Age at natural menopause in women exposed to Diethylstilbestrol *in utero*. Am J Epidemiol 2006;164:682-88.

[34] Herbst AL, Scully RE. Adenocarcinoma of the vagina in adolescence: a report of seven cases including six clear cell carcinomas. Cancer 1970;25:745.

[35] Herbst AL, Hubby MM, Azizi F. Reproductive and gynecologic surgical experience in DES daughters. Am J Obstet Gynecol 1981; 141:1019.

[36] 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.

[37] Karande VC, Lester RG, Muasher SJ. Are implantation and pregnancy outcome impaired

in DES women after *in vitro* fertilization and embryo transfer? Fertil Steril 1990;54:287-291.

[38] Kaufman R, Binder G, Gray P, Adam E. Upper genital tract changes associated with exposure *in utero* to DES. Am J Obstet Gynecol 1977;128:51.

[39] Kaufman RH. Upper genital tract changes and infertility in DES women. Am J Obstet Gynecol 1986;154:1312.

[40] Kaufman RH, Adam E, Hatch EE, Noller K, Herbst AL, Palmer JR, Hoover RN. Continued follow-up of pregnancy outcomes in exposed offspring. Obstet Gynecol 2000;96(2):483-9.

[41] Kerjean A, Poirot C, Epelboin S, Jouanne P. Effect of *in-utero* diethylstilbestrol exposure on human oocyte quality and fertilization in a programme of *in vitro* fertilization. Hum Reprod 1999;14(6):1578-1581 .

[42] Letur-Konirsch H, Delanian S. Successful pregnancies after combined pentoxifyllinotocopherol treatment in women with premature ovarian failure who are resistant to hormone replacement therapy. Fertil Steril 2003;79(2):439-41.

[43] Menczer MD *et al.* Primary infertility in women exposed to DES *in utero*. Br J Obstet Gynecol 1986;93:503.

[44] Nagel TC, Malo JW. Hysteroscopic metroplasty in the diethylstilbestrol-exposed uterus and similar nonfusion anomalies: effects on subsequent reproductive performance; a preliminary report. Fertil Steril 1993;59(3):502-6.

[45] Noller K, Blair Ph. O'Brien PC *et al.* Increased occurrence of autoimmune disease among women exposed *in utero* to diethylstilbestrol. Fertil Steril 1988;49:1080.

[46] Noyes N, Liu HC, Sultan K, Rosenwaks Z. Endometrial pattern in Diethylstilbestrol-exposed women undergoing *in vitro* fertilization may be the most significant predictor of pregnancy outcome. Hum Reprod 1996;11(12):2719-23.

[47] Papiernik E-E, Pons JC, Hessabi M. Outcome in 454 women exposed to diethylstilbestrol during their fetal life: a case-control analysis. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2005; 34:33-40.

[48] Pons JC, Diochin P, Papiernik E. Prise en charge des grossesses des patientes exposées *in utero* au diethylstilbestrol : une étude prospective. Contracept Fertil Sex 1989;17(4):319-326.

[49] Porcu G, Courbiere B, Sakr R, Carcopino X, Gamerre M. Spontaneous rupture of a

firsttrimester gravid uterus in a woman exposed to diethylstilbestrol *in utero*. A case report. *J Reprod Med* 2003;48:744-6.

[50] Salle B, Awdda A, Gaucherand P. Étude échographique et doppler couleur des utérus Distilbène. *La Revue du Praticien Gynécologie et Obstétrique* 1997;(2):19-22.

[51] Sandberg EC, Riffle NL, Higdon JV *and al*. Pregnancy outcome in women exposed to diethylstilbestrol *in utero*. *Am J Obstet Gynecol* 1980;56:70.

[52] Schmidt G, Fowler WC, Talbert L. Reproductive history of women exposed to diethylstilbestrol *in utero*. *Fertil Steril* 1980;33:21.

[53] Senekjian EK *and al*. Infertility among daughters either exposed or not exposed to DES. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:493.

[54] Smith OW, Smith G, Van S. The influence of diethylstilbestrol on the progress and outcome of pregnancy based on a comparison of treated with untreated primigravidas. *Am J Obstet Gynecol* 1949;58:994.

[55] Stillman MD *and al*. DES exposure *in utero* and endometriosis in infertile females. *Fertil Steril* 1984;41:369.

[56] Tannous W, Hamou J, Henry-Suchet J. Ruptures utérines lors d'accouchements après hystérocopie opératoire. *Presse Méd* 1996; 25:159-161.

[57] Tournaire M, Lepercq J, Epelboin S. The daughters of diethylstilbestrol, lessons from an error. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 1997;75: 25-27.

[58] Tureau AM. Hystéroplastie d'agrandissement hystérocopique. À propos de 21 cas. Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme universitaire européen d'hystérocopie.

[59] Viscomi G, Gonzalez R, Taylor JW. Ultrasound detection of abnormalities after diethylstilbestrol (DES) exposure. *Radiology* 1980;136:733-5.

[60] Way S *and al*. Alterations in immune responsiveness in women exposed to diethylstilbestrol *in utero*. *Fertil Steril* 1987;48:193.

DES

(Distilbène®-Stilboestrol®)

Trois générations : réalités - perspectives

Le DES est la dénomination commune internationale d'un œstrogène de synthèse, le diéthylstilbestrol, découvert en 1938 par le médecin et chimiste anglais Charles Dodds. A l'époque, on estimait que les fausses couches précoces étaient dues à la chute des hormones. Le DES est alors considéré comme une « pilule miracle » permettant de les éviter. Le Dr Dodds n'ayant pas déposé de brevet, de nombreux laboratoires l'ont fabriqué dans le monde entier.

En France, il a été largement prescrit, sous les marques Distilbène® ou Stilboestrol-borne®. 200 000 femmes ont ainsi été traitées et sur les 160 000 naissances, 80 000 filles ont été exposées au produit *in utero*. En France, ces prescriptions iront de 1950 à 1977 avec un pic de 1967 à 1972.

Ce médicament était non seulement inefficace, il s'est avéré nocif, avec des conséquences multiples, qui restent d'actualité, dans la vie des personnes concernées.

Depuis 30 ans des recherches se poursuivent aux États-Unis, mais aussi aux Pays-Bas, en France sur les conséquences du DES, nous permettant d'actualiser nos connaissances.

Dès sa création en 1994, l'association Réseau D.E.S. France a eu comme objectif prioritaire l'information des personnes concernées par le DES.

En 1999, elle crée un Conseil Scientifique chargé d'actualiser les connaissances sur les conséquences du DES et de leur prise en charge.

Cet ouvrage collectif aborde tous les aspects du DES : conséquences et prises en charge, questions actuelles concernant la 3^e génération, mais également sa prise en compte par notre société et les leçons que l'on peut tirer de cette histoire.

Le Distilbène® (DES) est une histoire exemplaire qui concerne maintenant trois générations et intéresse toujours différentes spécialités : gynécologie, obstétrique, gynécologie médicale et chirurgicale, mais également andrologie, cancérologie...



www.des-france.org

20,00 €



9 782711 404124