



Association agréée par le Ministère de la Santé

DISTILBÈNE (DES) TROIS GÉNÉRATIONS

(Distilbène, Stilboestrol-Borne, Diethylstilbestrol)

GUIDE PRATIQUE POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ ET LES "FAMILLES DES"

Prix
Prescrire
2022

L'exposition au DES : une "maladie rare"
dont les conséquences évoluent.
Trois générations sont concernées.
Le DES est un modèle de perturbateur endocrinien

Ce Guide est divisé en deux parties :

- un « **Guide résumé** » destiné aux « familles DES » et à **l'échange d'informations** avec les professionnels de santé.
- un « **Guide détaillé** » destiné plus spécialement aux professionnels de santé : médecins généralistes, gynécologues, sages-femmes et biologistes, mais aussi à la disposition des «familles DES».

Introduction	3
Résumé du guide	4
Guide détaillé	8
A• 1^{ÈRE} GÉNÉRATION, « MÈRES DES »	8
B• 2^{ÈME} GÉNÉRATION	8
« FILLES DES exposées <i>in utero</i> ».....	8
QUI EST CONCERNÉ.....	8
CONSÉQUENCES.....	9
1- Anomalies de l'appareil génital.....	9
2- Cancers du col l'utérus et du vagin.....	11
3- Cancer du sein.....	13
4- Endométriose.....	15
5- Fibromes.....	17
6- Fertilité.....	17
7- Grossesse.....	17
8- Risques cardio-vasculaires.....	19
9- Contraception.....	20
10- Ménopause.....	20
« FILS DES exposés <i>in utero</i> ».....	24
QUI EST CONCERNÉ.....	24
CONSÉQUENCES.....	24
« FILLES ET FILS DES » exposés <i>in utero</i> ».....	24
1- Effets psychiques.....	24
2- Orientation sexuelle.....	25
3- Maladies du pancréas, diabète.....	26
C• 3^{ÈME} GÉNÉRATION	27
Enfants des « FILLES DES ».....	27
Enfants des « FILS DES ».....	29
D• 4^{ÈME} GÉNÉRATION et suivantes	29
Bibliographie	30
OUVRAGES	30
SITES INTERNET.....	30
ASSOCIATIONS	32
REFERENCES	32

Introduction

POURQUOI PARLER ENCORE DU DES ?

Il a été prescrit en France de 1948 à 1977 aux femmes enceintes dans le but d'éviter les fausses couches et d'autres complications de grossesse, mais il s'est avéré inefficace. Des **effets indésirables** sont apparus à partir des années soixante-dix : cancers (adénocarcinome à cellules claires du col de l'utérus ou du vagin ou ACC) puis anomalies de la fertilité et des grossesses chez les «filles DES», exposées *in utero*.

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

En France :

- 200 000 femmes ont pris du DES lors de leur(s) grossesse(s) entre 1948 et 1977, constituant la « 1^{ère} génération DES » : les « mères DES ».
- 160 000 enfants exposés *in utero* sont nés, « 2^{ème} génération DES » : ce sont les « filles et fils DES », âgés de 47 à 76 ans en 2024.
- Environ 300 000 « petits-enfants DES », les enfants des « filles ou fils DES », ont moins de 56 ans en 2024. C'est la « 3^{ème} génération DES ».
- Les filles et fils de la 4^{ème} génération doivent aussi être pris en compte.

POURQUOI CE GUIDE PRATIQUE ?

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

C'est à partir de ce constat qu'est né ce projet : l'association Réseau D.E.S. France et son conseil scientifique ont élaboré **cette synthèse des connaissances actuelles**. La première partie de ce document, intitulée « **Résumé** » existe sous forme papier : elle peut être obtenue sur demande auprès de Réseau D.E.S. France. **Les deux versions peuvent aussi être téléchargées à partir du site de l'association : www.des-france.org**. Elles sont destinées à favoriser **l'échange d'informations** entre professionnels de santé et « familles DES ».

TOUTES LES PERSONNES EXPOSÉES EN SUBIRONT-ELLES LES CONSÉQUENCES ?

NON.

Si l'énumération de toutes les complications possibles du DES peut être impressionnante, il faut rappeler qu'une large proportion des membres de « familles DES » ne subiront aucun effet ou des effets mineurs de cette exposition.

RETOUR SOMMAIRE

Résumé du guide

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

A•

1^{ÈRE} GÉNÉRATION, « MÈRES DES »

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

B•

2^{ÈME} GÉNÉRATION, EXPOSÉE *IN UTERO*

B-1• « FILLES DES »

Conséquences du DES :

- malformations de l'utérus, en « T », hypoplasique (de petite taille) ; malformations du col de l'utérus
- troubles de la fertilité et complications de grossesse (grossesses extra-utérines, fausses-couches et accouchements prématurés)
- augmentation modeste du risque de cancer du sein
- taux de dysplasies de haut grade (lésions précancéreuses), du col de l'utérus ou du vagin, multipliés par deux
- risque éventuel d'un cancer particulier, l'Adénocarcinome à Cellules Claires (ACC) du col ou du vagin à un âge avancé, alors qu'il était observé avant 30 ans
- augmentation du risque d'accident cardiaque, maladie coronaire et infarctus du myocarde.

Surveillance conseillée

> Consultation gynécologique annuelle :

→ Examen des seins

→ Examen gynécologique

[RETOUR SOMMAIRE](#)

→ **Dépistage spécifique** : voir détail [page 11](#)

En raison du risque d'Adénocarcinomes à Cellules Claires (cancers ACC) tardifs et du risque de lésions intraépithéliales (dysplasies) du col et du vagin, il est dorénavant proposé le dépistage suivant :

- **prélèvement col et vagin (avec le même dispositif),**
- **association cytologie et test HPV,**
- **tous les trois ans,**
- **jusqu'à 65 ans, même en cas d'hystérectomie.**

Cette surveillance concerne les « filles DES » dont les résultats des tests précédents sont sans particularité.

Si vous n'êtes pas dans cette situation, votre médecin vous indiquera la conduite à tenir, à savoir un suivi rapproché.

Entre deux consultations annuelles, consulter sans retard en cas de perte de sang inexplicée ou d'anomalie des seins.

> **Colposcopie (examen du col utérin à la loupe) :**

En cas de lésion suspecte ou de frottis anormal. Elle oriente éventuellement la biopsie (prélèvement d'un petit fragment).

> **Mammographie**

En fonction du **niveau de risque global** comportant l'élévation du risque lié au DES, modeste, et d'autres facteurs de risque éventuels, il conviendra de choisir entre **dépistage « standard »**, mammographie tous les deux ans de 50 à 74 ans **ou un dépistage spécifique**.

> **Surveillance des grossesses**

Avec des prescriptions en France jusqu'en 1977, ces grossesses seront rares. Leur prise en charge est guidée par le diagnostic précoce d'une grossesse extra-utérine puis par la réduction du risque de fausse-couche tardive et de prématurité.

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

> **Contraception**

Les particularités sont détaillées [page 20](#)

> **Risques cardiovasculaires**

Surveillance de la tension artérielle, sensibilisation aux facteurs de risques modifiables : tabac, sédentarité, excès de poids. [Voir page 19](#).

> **Ménopause**

La ménopause a des particularités chez les « filles DES ». Sa prise en charge dépend d'une analyse personnalisée qui doit tenir compte de l'intensité des effets négatifs de la ménopause tels que bouffées de chaleur et ostéoporose, des effets favorables ou défavorables du traitement hormonal de la ménopause et bien sûr des souhaits de la femme.

Le traitement hormonal de la ménopause peut être prescrit chez les « filles DES » après évaluation de la balance bénéfiques/ risques puis réévaluation chaque année.

Nous vous conseillons de vous informer : [voir page 20](#).

B-2• « FILS DES »

Certaines **anomalies génitales** sont plus fréquentes chez eux : cryptorchidie (testicule non descendu à la naissance), kyste de l'épididyme (conduit entre le testicule et la prostate), hypospadias (orifice urinaire sous la verge) ou atrophie testiculaire.

Ces anomalies sont **bénignes**. Elles ont été **déjà détectées et prises en charge chez le nouveau-né ou l'enfant** en bas âge.

Fertilité : la conclusion actuelle est que l'exposition *in utero* au DES n'augmenterait pas le risque d'infertilité.

Cancer du testicule : une méta-analyse publiée en 2019 trouve une augmentation de risque (x 3). Notons cependant que ce cancer survient habituellement avant 40 ans.

B-3• « FILLES et FILS DES » : EFFETS PSYCHIQUES

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



3^{ÈME} GÉNÉRATION

En France, en 2024, cette "3^e génération DES" a moins de 56 ans, avec un âge moyen de 25 ans.

C-1• Enfants des « FILLES DES »

A/ Filles des «Filles DES»

- Fréquence accrue de règles irrégulières
- Pas d'augmentation de l'infertilité
- Augmentations modérées du taux de grossesses extra-utérines, fausses-couches et accouchements prématurés qui demandent à être réévaluées sur une plus large population.
- Cependant, pas de récurrence des nombreux accidents de grossesse qui avaient été observés chez leurs mères, les « Filles DES ».

En pratique, ces informations amènent à proposer un suivi habituel en gynécologie et pour la surveillance des grossesses.

B/ Fils des «Filles DES»

Il a été observé une multiplication par 5 environ de la fréquence des **hypospadias** (orifice urinaire situé sous la verge). Le taux de cryptorchidie (testicule non descendu à la naissance) était augmenté dans une étude. Noter que ces anomalies sont découvertes dès la naissance.

C/ Filles et fils des «Filles DES»

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

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

Infirmes Moteurs Cérébraux (IMC)

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

Trouble du neuro-développement.

Une étude de 2018 a montré pour la première fois une augmentation significative des Troubles de Déficit d'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH).

C-2• Enfants des « FILS DES »

Dans une étude française rétrospective de 2018, il a été observé une possible augmentation des anomalies génitales chez les garçons, cryptorchidie (testicule non descendu à la naissance) et pénis de petite taille. Il n'y avait pas d'augmentation des malformations génitales chez les filles.

Dans les deux sexes, il n'a pas été observé d'augmentation des malformations extra-génitales, en particulier digestives ou cardiaques.

Guide détaillé

Données scientifiques, recommandations, bibliographie

A•

1^{ÈRE} GÉNÉRATION, « MÈRES DES »

QUI EST CONCERNÉ ?

On appelle « mères DES » les femmes qui ont pris du DES pendant une ou plusieurs grossesses. Le nombre de ces grossesses est évalué, en France, à 200 000 de 1948 à 1977 (Spira 1983).

CONSÉQUENCES

Quatre études ont montré, chez ces « mères DES », un accroissement significatif du nombre de cancers du sein, de l'ordre de 35%, ce qui est considéré comme une augmentation modeste (Bibbo 1978, Greenberg 1984, Colson 1993 et Tournaire 2017).

SUIVI MÉDICAL

Pour le dépistage, les recommandations actuelles comportent, pour ce niveau de risque, un dépistage « standard » par consultation annuelle avec examen des seins et par mammographie tous les deux ans jusqu'à 74 ans. Cependant l'arrêt des mammographies à cet âge est l'objet de débats. Cette question est en cours d'évaluation par la HAS.

B•

2^{ÈME} GÉNÉRATION « FILLES ET FILS DES »

B-1• « FILLES DES », EXPOSÉES *IN UTERO*

QUI EST CONCERNÉ ?

On appelle « filles DES » les femmes qui ont été exposées au DES dans l'utérus de leur mère. Leur nombre est évalué à 80 000 en France. Elles sont âgées de 47 à 76 ans en 2024.

[RETOUR SOMMAIRE](#)

CONSÉQUENCES

1 - ANOMALIES DE L'APPAREIL GÉNITAL

Elles sont présentes chez les deux tiers des « filles DES » environ. Elles peuvent attirer l'attention sur l'exposition au DES ou aider à la confirmer.

- **Adénose** = présence d'épithélium glandulaire sur le col et/ou le vagin à la place d'un épithélium malpighien. (fig 1). L'adénose évolue spontanément vers une métaplasie c'est-à-dire un recouvrement puis remplacement par un épithélium malpighien.
- **Col** : aspects caractéristiques, saillie antérieure en "casquette d'aviateur" (fig 1), col hypoplasique (fig 2), pseudo polype, sillon autour du col (fig 3).

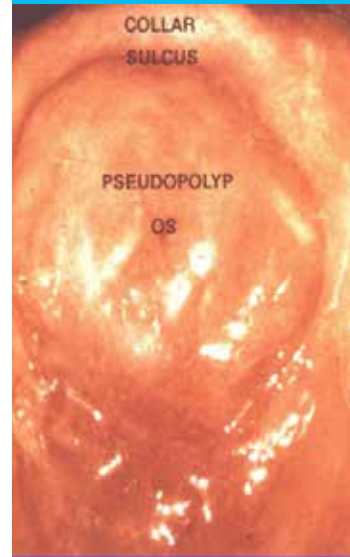
Figure 1 : Col avec saillie antérieure en "casquette d'aviateur" et adénose.



Figure 2 : Col hypoplasique (en haut) et adénocarcinome à cellules claires du vagin



Figure 3 : "Pseudo polype" avec sillon autour du col. (OS : orifice cervical)



• **Utérus** : utérus en « T », hypoplasique, avec rétrécissements.

En comparaison avec un utérus normal (fig 4), exemples de malformations typiques : utérus en T et hypoplasique (fig 5), utérus en T avec bords irréguliers et rétrécissements du corps (fig 6) et utérus en T avec rétrécissements au niveau du corps et des cornes (Fig 7).

Figure 4 : utérus normal



Figure 5 : utérus en T et hypoplasique

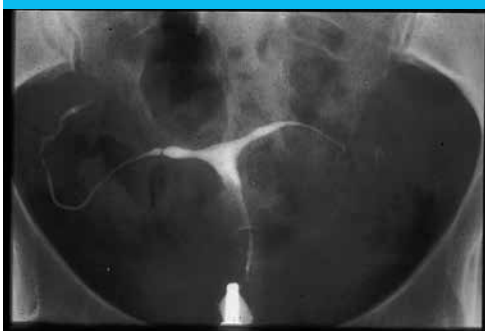


Figure 6 : utérus en T avec bords irréguliers et rétrécissements du corps



Figure 7 : utérus en T avec rétrécissements au niveau du corps et des cornes.



[RETOUR SOMMAIRE](#)

2 - CANCERS DU COL DE L'UTÉRUS ET DU VAGIN

a• Adénocarcinome à Cellules Claires (ACC) du col ou du vagin

La découverte du lien entre exposition *in utero* au DES et ACC date de 1971 (Herbst).

Fréquence

La dernière évaluation rapporte 1 cas pour 625 « filles DES » (Troisi 2007), soit plus d'une centaine de cas probables, au total, en France.

Causes

Des ACC peuvent se produire en dehors de l'exposition au DES. Cependant chez les « Filles DES », le risque est multiplié par 40 par rapport à celui de la population générale (Hoover 2011). **L'ACC n'est pas dû au virus HPV. Son dépistage doit donc comporter l'examen cytologique..**

Âges de survenue

Rappelons que les filles DES sont âgées en France de 46 à 75 ans en 2023.

En **1997 une étude néerlandaise** avait observé **deux pics de fréquence des ACC, un premier, avant 30 ans**, comportant des femmes exposées et non exposées au DES et un **deuxième**, très réduit, **autour de 71 ans chez des femmes non exposées**. Les « filles DES » étaient alors trop jeunes pour être concernées. Cependant, les auteurs, redoutant que les « filles DES » ne reproduisent ce pic tardif lorsqu'elles avanceraient en âge, encouragèrent à **poursuivre le dépistage chez les filles DES jusqu'à ces âges avancés**. (Hanselaar 1997). Le niveau de risque d'ACC tardifs chez les « filles DES » est donc une donnée essentielle pour adapter le dépistage.

A ce jour, on doit constater que le **nombre de cas d'ACC tardifs**, liés au DES, rapportés dans la littérature scientifique **ne dépasse pas une dizaine**, l'âge le plus élevé étant 62 ans, alors que des **millions de femmes ont été exposées in utero** au DES dans le monde.

Une étude française récente a rapporté, sur 88 cas d'ACC, **7 cas diagnostiqués à 50 ans et plus**, probablement **sans exposition au DES**. (Tournaire 2023).

En janvier 2024, ces données ont permis l'élaboration de nouvelles recommandations, en accord avec la Société Française de Colposcopie et Pathologie Cervico-Vaginale.

Diagnostic

L'attention est parfois attirée par des saignements.

La lésion est diagnostiquée :

- par l'examen au spéculum : lésion polypoïde (fig 2)
- lors du toucher vaginal : nodule du col ou du vagin qui peut être sous muqueux,
- ou grâce au dépistage.

Une biopsie peut être faite directement ou orientée par la colposcopie.

b• Dysplasies cervicales ou vaginales

Rappel : dysplasie du col = lésion intra épithéliale cervicale = CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia.

Ces lésions dues aux virus HPV (Human Papilloma Virus) à haut risque peuvent évoluer, en l'absence de traitement, après plusieurs années, vers un cancer invasif.

Les lésions de haut grade du col de l'utérus ou du vagin, sont plus fréquentes chez les « filles DES » que chez les femmes non exposées : **risque relatif multiplié par deux environ** (Hatch 2001, Hoover 2011 et Troisi 2016).

Ces dysplasies ont une **particularité chez les « filles DES »** : elles peuvent se situer **au niveau du vagin** en plus de la localisation habituelle sur le col, d'où les **recommandations de dépistage : prélèvement vaginal en plus du prélèvement cervical, à poursuivre après hystérectomie**.

c• Dépistage des cancers et dysplasies du col et du vagin

Les modalités de **dépistage en France** sont précisées dans « **Le dépistage du cancer du col de l'utérus en pratique** » (INCa 2020).

Deux tests sont possibles à partir d'un même prélèvement :

- **l'examen cytologique**, analyse des cellules,
- **le test HPV** qui détecte les HPV à haut risque.

Deux modes de participation :

- participation **spontanée**
- ou participation au **Dépistage Organisé** avec invitation, mis en place en 2020.

Rappel du dépistage pour la population générale

Dépistage par tranches d'âge :

- **de 25 à 29 ans examen cytologique, deux à un an d'intervalle, puis 3 ans plus tard ;**
- **à partir de 30 ans et jusqu'à 65 ans, test HPV tous les 5 ans .**

Dépistage chez les « filles DES »

Ce dépistage est différent de celui de la population générale. De plus, il a changé récemment.

Il faisait appel à l'examen cytologique (ancien frottis) annuel. Une enquête de 2020 conduite par notre association avait trouvé 64% de dépistage annuel et 25% de dépistage datant de moins de 3 ans, montrant une assez bonne compliance avec les recommandations. (Tournaire 2020).

Depuis 2020 date de mise en place du dépistage par le test HPV en France, il est recommandé pour les « filles DES », **d'associer l'examen cytologique pour le dépistage des ACC tardifs et le test HPV, pour un dépistage adapté des dysplasies.**

En résumé, en raison des risques accrus de dysplasie du col et du vagin et du risque éventuel d'ACC tardif chez les « filles DES », le dépistage diffère de celui de la population générale :

- **Prélèvement col et vagin : avec le même dispositif, col puis circonférence du tiers supérieur du vagin.**
- **Association cytologie et test HPV**
- **Tous les 3 ans**
- **Jusqu'à 65 ans, même en cas d'hystérectomie**

Cette surveillance concerne les « filles DES » dont les résultats des tests précédents sont sans particularité. Dans les autres cas, le suivi peut être plus rapproché.

CONCLUSION PRATIQUE POUR LE DÉPISTAGE DES CANCERS CHEZ LES « FILLES DES »

Consultation annuelle

- **Examen des seins**
- **Spéculum :**
 - Inspection du col et du vagin : ACC (lésion polypoïde) ? (voir fig. 2)
 - Prélèvement de dépistage : voir plus haut
- **Toucher vaginal : nodule pouvant évoquer un ACC ?**
- **Colposcopie en cas de lésion suspecte ou d'anomalie au dépistage.**

[RETOUR SOMMAIRE](#)

d• Interventions sur le col de l'utérus

Schmidt et coll. (1980) ont attiré l'attention sur le risque de sténose après des interventions sur le col telles que la conisation. Ceci amène à privilégier, si possible, les interventions *a minima*, en particulier l'ablation à l'anse à la conisation chirurgicale classique.

3 - CANCER DU SEIN

a) Risque

• Niveaux de risque, définis par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2014 :

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1710848/fr/cancer-du-sein

On attribue aux femmes sans facteur de risque particulier de cancer du sein le niveau de référence 1.

C'est par comparaison avec cette population de référence que s'établit le Risque Relatif (RR) avec 3 niveaux :

Niveau de risque	RR
Elevé	> 4
Modéré	> 2 et ≤ 4
Modeste	> 1,1 et ≤ 2

• Facteurs de risque en France

Caractéristiques des facteurs de risque du cancer du sein, par ordre décroissant de Risque Relatif (Sources : HAS 2014 et 2019)

Risque élevé > 4

- Femme porteuse d'une mutation génétique BRCA 1 ou 2
- Antécédent personnel de cancer invasif du sein, de carcinome canalaire ou lobulaire *in situ*, ou d'hyperplasie atypique
- Densité mammaire élevée après la ménopause
- Antécédent de deux cancers du sein ou plus chez des parentes au premier degré
- Irradiation thoracique médicale à haute dose (Maladie de Hodgkin)

Risque modéré > 2 et ≤ 4

- Lésions proliférantes mammaire sans atypies
- Un cas de cancer du sein chez une parente de premier degré (mère, sœur, fille)

Risque modeste > 1,1 et ≤ 2

- Exposition au DES *in utero*
- Traitement hormonal substitutif de la ménopause
- Ménopause tardive, ≥ 55 ans
- Age des premières règles < 12 ans
- Alcool
- Sédentarité

(suite du tableau page 14)

RETOUR SOMMAIRE

Risque modeste > 1,1 et ≤ 2 (suite)

- Diabète
- Haut niveau de revenus
- Personnel navigant
- Obésité après la ménopause
- Contraception hormonale orale

• Risque de cancer du sein après exposition au DES *in utero*, dans quatre études.

Auteurs	Pays	Dates	RR DES/ Témoins	IC 95%	RR DES/ Pop. générale	IC 95%
Palmer	USA	2006	1,91	1,09-3,33 (S)	-	-
Verloop	Pays-Bas	2010	-	-	1,11	0,92-1,34 (NS)
Tournaire	France	2015	2,1	1,60-2,76 (S)	2,33	1,93-2,72 (S)
Troisi	USA	2017	1,05	0,79-1,41 (NS)	1,17	1,01-1,36 (S)

RR = risque relatif ; IC 95% = intervalle de confiance ; S = significatif ; NS = non significatif.

Ce risque apparaît multiplié par 2 environ dans l'étude américaine de Palmer et l'étude française, par comparaison avec des femmes non exposées (Palmer 2006, Tournaire 2015).

L'étude néerlandaise n'a pas trouvé d'augmentation significative de risque. Notons que la méthode de cette étude a été critiquée, du fait de l'absence de groupe témoin et parce que l'exposition au DES n'a pu être confirmée que dans une minorité de cas (Verloop 2010).

Fin 2017, le fait nouveau remarquable est la réduction de l'incidence de cancers du sein dans la même cohorte en 11 ans : risque relatif exposées au DES /non exposées 1,91(S) en 2006 (Palmer) et 1,05 (NS) en 2017 (Troisi).

Cette évolution rappelle celle des Adénocarcinomes du col utérin ou du vagin (ACC), avec un pic de fréquence puis une baisse, ce qui serait une caractéristique de l'effet des perturbateurs endocriniens dont le DES est considéré comme un modèle.

En résumé, deux études avaient observé une multiplication par deux du risque de cancer du sein chez les « filles DES » ce qui les situaient à la limite entre les niveaux de risques « modéré » et « modeste » de la HAS. Une nouvelle étude qui demande à être confirmée, fait espérer qu'avec l'avancée de l'âge ce risque se situe au même niveau que celui des femmes non exposées.

b) Dépistage

• Recommandations de dépistage en France :

Programme de dépistage organisé

Il a été institué en 2004. Son taux de participation était de 50,3% en 2016-2017.

Il faut ajouter 10 à 15% de femmes se faisant dépister dans le cadre d'une détection individuelle.

Modalités de dépistage organisé : mammographie et examen clinique des seins tous les deux ans de 50 à 74 ans.

Recommandations de la HAS en 2019

Un classement des facteurs de risque a été effectué au moyen d'une revue systématique de la littérature qui retenait deux groupes :

Le groupe 1 : « programme national organisé » qui comprend :

- les femmes sans facteur de risque personnel ou familial particulier. C'est le « risque moyen ».
- les facteurs de risque pour lesquels l'évaluation a montré que le dépistage organisé restait adapté : **cette liste comporte l'exposition prénatale au DES.**

Le groupe 2 correspondant à « des risques justifiant potentiellement un dépistage spécifique » pour lesquels il est nécessaire de poursuivre l'évaluation ».

La HAS continue donc d'évaluer la stratégie de dépistage, en particulier l'éventualité de poursuivre le dépistage au-delà de 74 ans.

CONCLUSION PRATIQUE POUR LE DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN CHEZ LES "FILLES DES"

Examen clinique annuel des seins à partir de 25 ans, comme pour toutes les femmes.

Mammographies selon le risque global :

- **Exposition au DES seule : dépistage « standard », mammographie tous les deux ans de 50 à 74 ans**
- **Association à d'autres facteurs de risque (tableau p.14) : dépistage spécifique ?**

4 - ENDOMÉTRIOSE

L'endométriose se définit comme **la présence de tissu de l'endomètre**, (muqueuse qui tapisse l'intérieur de l'utérus), **en dehors de la cavité utérine**. En fonction de sa localisation on distingue deux catégories d'endométriose qui se manifestent de façons différentes :

- l'endométriose externe qui se situe sur le péritoine (tissu qui tapisse la cavité de l'abdomen), les trompes, les ovaires, le rectum, la vessie, etc.
- l'endométriose interne ou adénomyose située dans l'épaisseur du myomètre (muscle de l'utérus).

a) Endométriose externe

• Causes

Les mécanismes expliquant la survenue de l'endométriose ne sont pas complètement connus. L'hypothèse prioritaire est celle d'un reflux du sang des règles par les trompes, et de l'implantation de cellules de l'endomètre dans la cavité abdominale. Le niveau d'exposition aux hormones estrogènes comme le DES jouerait un rôle.

• Fréquence

L'endométriose est une affection gynécologique assez fréquente puisqu'elle concerne environ 10 % des femmes de la population générale. Il est établi que 30 à 40 % d'entre elles connaîtront des problèmes de fertilité.

En **cas d'exposition au DES *in utero*** la fréquence globale de l'endométriose est multipliée par deux environ soit 20 %. Elle peut même atteindre 50 % en cas d'infertilité.

Cette augmentation pourrait être **liée à plusieurs conséquences de l'exposition au DES :**

- les malformations de l'utérus et des trompes,
- la plus grande fréquence d'interventions sur l'utérus. C'est spécialement le cas de la conisation qui se complique souvent, chez les « filles DES », de rétrécissement voire d'obstruction du canal du col de l'utérus, lesquels favorisent le reflux des règles dans l'abdomen;
- l'augmentation de l'exposition aux estrogènes lors de la vie intra utérine.

[RETOUR SOMMAIRE](#)

Pour les filles de **troisième génération**, nées des « filles DES » il n'a pas été observé à ce jour d'augmentation des cas d'endométriose.

• Symptômes et conséquences

Les **lésions** se présentent comme de petites taches noires. Dans les ovaires, elles prennent la forme de kystes, c'est à dire de poches contenant du sang brun foncé. Ceux-ci peuvent être volumineux, jusqu'à 10 cm de diamètre. Les **conséquences** de l'endométriose sont le plus souvent des douleurs et/ou une infertilité, mais parfois des troubles digestifs ou urinaires.

Le symptôme majeur est la **douleur**, parfois très intense, notamment lors des règles, ce qui est caractéristique de la maladie, mais parfois de façon continue.

Cette maladie peut être silencieuse, sans aucun symptôme, et être découverte à l'occasion d'un bilan pour **infertilité**. Les explications données pour ce lien entre endométriose et infertilité sont multiples :

- lésions au niveau des trompes,
- effet toxique sur les ovocytes et les spermatozoïdes, en raison de l'inflammation qui accompagne l'endométriose,
- perturbation de l'ovulation en cas d'atteinte des ovaires.

En **cas d'exposition au DES** il s'ajoute à l'endométriose plusieurs facteurs d'infertilité tels que malformation des trompes, anomalies de l'implantation de l'embryon dans l'utérus, malformation ou conisation du col.

• Diagnostic

Le premier symptôme qui fait évoquer l'endométriose est la douleur des règles ou **dysménorrhée**. Une des difficultés de rattacher ce symptôme à l'endométriose est que la dysménorrhée est présente, à différents niveaux, chez 70 à 90 % des femmes jeunes.

Les signes qui peuvent évoquer l'endométriose sont l'intensité de la douleur, sa résistance au traitement ou son apparition secondaire après des années de règles indolores.

L'**échographie** permet de repérer les kystes de l'ovaire caractéristiques de l'endométriose. L'IRM est habituellement plus précise que l'échographie pour certaines localisations. En pratique le seul examen qui apporte une certitude est la **coelioscopie**.

• Traitement

Les médicaments **antalgiques** ont bien sûr leur place.

Si leur effet est insuffisant un **traitement hormonal** est efficace dans la majorité des cas.

Le **traitement chirurgical** permet de retirer ou de détruire les lésions d'endométriose. Cette intervention peut se faire lors de la coelioscopie diagnostique. Dans les formes étendues l'ouverture de l'abdomen peut être nécessaire.

b) Endométriose interne ou adénomyose

L'adénomyose se caractérise par la présence d'**îlots de tissu d'endomètre dans l'épaisseur du muscle de l'utérus**. Elle peut se rencontrer chez des femmes jeunes mais se découvre le plus souvent dans la période 40 - 50 ans. Elle se manifeste le plus souvent par des règles abondantes, prolongées et parfois douloureuses.

Le diagnostic se fait grâce à l'échographie, parfois à l'hystérocopie (qui visualise la cavité de l'utérus), à l'hystérogaphie (radio de l'utérus), ou dans certains cas par l'IRM.

Le traitement est le plus souvent médical, avec des médicaments destinés à réduire l'abondance, la fréquence et les douleurs des règles. Il peut être chirurgical. Dans certains cas sévères l'ablation de l'utérus peut être nécessaire.

Références : Missner 2004, Upson 2015, Stillman 1984, Ottolina 2020

5 - FIBROMES

Les fibromes sont des tumeurs bénignes de l'utérus. Deux études ont observé une augmentation modérée, de l'ordre de 12% de la fréquence des fibromes chez les "filles DES" comparées à des femmes non exposées (Mahalingaiah 2014).

6 - FERTILITÉ

Avec l'avancée de l'âge des « filles DES », cette question se pose rarement.

Le taux des «filles DES» qui consultaient pour des problèmes d'infertilité était de l'ordre de 30 % au lieu de 10% environ dans la population générale.

a) Problèmes spécifiques de fertilité

- Insuffisance de glaire cervicale : les anomalies du col, ainsi que certains traitements (électrocoagulation, cryothérapie, laser, conisation), diminuent la sécrétion de la glaire cervicale, ce qui peut générer une difficulté au passage des spermatozoïdes.
- Endométriose : plus fréquente chez les « filles DES».
- Perturbations de la fonction ovarienne.
- Malformations utérines : leur retentissement sur la fertilité est variable. On peut observer un défaut d'implantation de l'embryon, en raison de la minceur de la muqueuse utérine ou d'un défaut de vascularisation de cette muqueuse.

Ce sont ces mêmes causes qui sont incriminées pour expliquer la plus grande fréquence de fausses couches du premier trimestre.

b) Traitements

Les méthodes sont les mêmes, qu'il y ait une exposition au DES ou non. L'insémination intra-utérine peut être employée chez les femmes qui présentent une insuffisance de glaire cervicale. La fécondation in-vitro est une méthode de deuxième intention en cas d'échec des inséminations, ou est pratiquée d'emblée s'il existe une anomalie des trompes.

Ces techniques sont menées avec le souhait d'éviter les grossesses multiples en raison du risque accru d'accouchement prématuré chez les « filles DES ».

7 - GROSSESSE

Les complications de grossesses ont représenté des conséquences fréquentes et sévères du DES. Ces grossesses sont maintenant très rares.

a) Particularités

EVOLUTION DES GROSSESSES CHEZ LES « FILLES DES », COMPARÉE À CELLE D'UN GROUPE TÉMOIN.
(*Tournaire 2004 et Hoover 2011*)

Evolution	Risque relatif
Grossesses extra-utérines	4 à 13
Fausses couches 1 ^{er} trimestre	1,6 à 2,5
Fausses couches tardives	4 à 14
Accouchements prématurés	2 à 5
Pré-éclampsie	1,4
Hémorragie de la délivrance	1,9
Accouchements à terme	Non exposées : 84% / « Filles DES » : 51%

L'évolution des grossesses chez les « filles DES » se caractérise par des taux d'accidents plus élevés : grossesses extra-utérines, fausses couches précoces, fausses couches tardives et prématurité. Pour ces raisons, ces grossesses doivent être considérées comme à **haut risque**.

• Grossesse extra-utérine

Le moins bon fonctionnement des trompes après exposition au DES explique que la grossesse s'arrête dans une trompe : dans 5% des grossesses environ, soit 6 fois plus souvent qu'en l'absence d'exposition au DES.

• Fausses couches précoces

Le nombre de ces fausses couches est plus élevé après exposition au DES, de l'ordre de 25% en moyenne, contre 15% en l'absence d'exposition au DES. La première cause de ce type de fausses couches est une anomalie chromosomique accidentelle lors de la fécondation. S'y ajoute, après exposition au DES, des difficultés d'implantation de la grossesse, liées à des anomalies de la structure et de la vascularisation de l'utérus.

• Fausses couches tardives

Ces fausses couches, au cours du 4^{ème} ou 5^{ème} mois (de 15 à 24 semaines d'absence de règles) se caractérisent par l'ouverture du col de l'utérus, suivie de l'expulsion du fœtus. Il s'agit d'un accident particulier à l'exposition au DES *in utero*, puisqu'il se produit en moyenne dans 8% des grossesses de « filles DES », c'est-à-dire qu'il est 10 fois plus fréquent que dans la population non exposée au DES.

Ces accidents sont expliqués par les dimensions réduites de la cavité de l'utérus et par la faible résistance du col de l'utérus.

• Prématurité

Globalement le taux d'accouchements prématurés est augmenté, multiplié par 2 à 5 selon les études.

• Accouchement à terme

En l'absence d'exposition au DES, le taux moyen d'accouchements à terme (entre 37 et 41 semaines) est de 85%, tandis qu'après exposition au DES, ce taux est de 50% environ.

• Jumeaux

Ces grossesses sont particulièrement redoutées puisqu'elles ajoutent au risque de prématurité des grossesses gémellaires, celui qui est attaché au DES.

b) Prise en charge

• Repos

Il est destiné à réduire les risques de fausse couche tardive et de prématurité et peut aller de la simple réduction des activités professionnelles ou sportives à un repos strict au lit, voire en hospitalisation.

[RETOUR SOMMAIRE](#)

Le décret du 30 juin 2006 permet une meilleure prise en charge de l'arrêt de travail, selon les modalités « congé de maternité », Cerfa n° 51178#02.

• Cerclage

Son but est de renforcer la résistance du col pour éviter son ouverture trop précoce.

Il se fait habituellement par la voie vaginale sous une brève anesthésie générale et consiste à placer un fil ou un ruban autour du col, comme le lien d'une bourse.

Le cerclage peut être utilisé dans deux situations, soit, le plus souvent, à titre préventif à la fin du premier trimestre, soit en cas de raccourcissement ou d'ouverture du col au cours du deuxième trimestre.

• Hystéroplastie d'agrandissement.

La cavité de l'utérus peut être déformée par des épaissements du muscle utérin. Sous hystéroscopie, on sectionne les épaissements musculaires qui déforment la cavité utérine. Il ne s'agit pas d'une intervention de première intention chez les patientes n'ayant eu aucun antécédent d'infertilité et/ou d'accident gravidique. Cette intervention **s'envisage chez celles qui ont eu une stérilité prolongée inexplicée, des échecs répétés des implantations lors des fécondations in vitro, ou des avortements spontanés à répétition.**

Une étude de 2018 (Ducellier) portant sur 112 femmes apporte des résultats favorables dans le cas d'utérus en T, pour le taux de grossesses obtenues après infertilité. Après fausses couches à répétition il a été observé une réduction du taux de fausses couches de 78% à 22% et une augmentation de naissances d'enfants vivants passant 2,5% à 60%.

8 - RISQUES CARDIO-VASCULAIRES ?

Pour la première fois en 2018, une étude prospective a montré une augmentation des risques de **maladie coronarienne** (ou angine de poitrine) et **d'infarctus du myocarde** chez les « filles DES », comparées à un groupe témoin (Troisi 2018).

Les risques relatifs (RR) étaient de :

- 1,74 pour la maladie coronarienne.
- et 2,20 pour l'infarctus.

Il n'y avait pas d'augmentation de risque d'accident vasculaire cérébral.

Cet article a été rapporté par la revue Prescrire (n°440, juin 2020) avec la conclusion suivante (Prescrire 2020) : « *En pratique, les résultats de cette étude certes fragiles, sont un signal fort. La prudence est de considérer que l'exposition in utero au DES est un facteur de risque cardiovasculaire à l'âge adulte, à prendre en compte par les personnes concernées et par les professionnels de santé qu'elles consultent.* »

Conclusion pratique

Notons que cette élévation chez les « filles DES » est considérée comme modeste par rapport aux autres facteurs de risques majeurs que sont l'hypertension artérielle, le tabac, l'excès de poids, l'alcool, la sédentarité.

Par ailleurs, cette information d'augmentation de risque doit être placée dans son **contexte** :

- le taux d'accidents cardio-vasculaires est moins élevé chez les femmes avant la ménopause que chez les hommes, mais il augmente fortement après celle-ci, au point de se rapprocher du taux d'incidence chez les hommes. C'est ainsi que les accidents cardio-vasculaires sont devenus la première cause de décès chez les femmes, avant les cancers.
- Le diagnostic de ces accidents est plus difficile et souvent plus tardif chez les femmes que chez les hommes du fait de symptômes pouvant être atypiques (INSERM 2020, Fédération Française de Cardiologie 2020).

En pratique, puisque l'exposition au DES fait partie des facteurs non modifiables avec l'hérédité et l'avancée de l'âge, décidons d'agir sur les facteurs modifiables en suivant les conseils de la Fédération Française de Cardiologie : agissons sur le tabac, l'excès de poids, la sédentarité (30 minutes de marche par jour), et prenons la tension artérielle au moins une fois par an.

9 - CONTRACEPTION

La contraception après 40 ans n'est pas toujours simple. Chez les « filles DES » on doit prendre **des précautions supplémentaires en raison des effets à long terme de leur exposition *in utero***.

Risques liés à l'âge > 40 ans :

- augmentation de risque de cancer du sein,
- augmentation du risque cardio-vasculaire artériel (cardiaque et cérébral),
- ainsi que du risque thromboembolique veineux.

Pour ces raisons le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) recommande après 40 ans, par ordre de préférence décroissant : les pilules progestatives, le stérilet au cuivre, le stérilet à la progestérone, la contraception locale, la contraception définitive féminine ou masculine. Enfin, en cas de mauvaise tolérance des autres méthodes et en l'absence de contre-indication, la contraception estro-progestative peut être envisagée.

Risques supplémentaires liés à l'exposition au DES (voir plus haut) :

- une possible augmentation du cancer du sein,
- sur le plan cardiovasculaire, une possible augmentation du risque cardio-vasculaire artériel cardiaque.

Chez les « filles DES » les recommandations du CNGOF restent adaptées, en prenant en compte deux particularités :

- les malformations utérines liées au DES, avec souvent hypoplasie et rétrécissements, peuvent rendre la mise en place du stérilet plus difficile. Des stérilets de petite taille peuvent être mieux adaptés,
- la possible augmentation du risque cardio-vasculaire incite à une vigilance particulière pour la contraception.

10 - MÉNopause

La ménopause se définit comme un arrêt des règles depuis au moins 12 mois. Elle est liée à une diminution des œstrogènes. Son âge moyen se situe à 51 ans en France.

Beaucoup de « filles DES » sont concernées en France : en 2023, elles sont âgées de 46 à 75 ans avec un « pic » autour de 53 ans.

CONSÉQUENCES DE LA MÉNopause

Il faut d'abord rappeler qu'une large proportion des ménopauses se passent simplement. Beaucoup cependant subissent des **effets indésirables**.

1• Bouffées de chaleur et sueur nocturne

Elles touchent 80 % des femmes environ mais sont invalidantes chez 25% d'entre elles. D'autres désagréments tels que **insomnies, épisodes dépressifs ou douleurs articulaires** sont fréquents.

2• Sècheresse vaginale

Elle s'aggrave avec la durée de la ménopause avec des conséquences sur la vie sexuelle. Elle s'accompagne souvent de **troubles urinaires**, irritation, infections, incontinence à l'effort.

3 • Ostéoporose

Il s'agit d'une maladie diffuse du squelette avec diminution de la résistance osseuse qui entraîne un **risque accru de fracture**. Elle est présente chez 10 % des femmes en début de ménopause pour atteindre 50 % à 80 ans. Elle peut être évaluée par une **ostéodensitométrie**.

4 • Risques cardio-vasculaires

La ménopause facilite la formation d'**athérosclérose**, susceptible d'entraîner un rétrécissement des vaisseaux, en particulier des artères coronaires, avec son risque d'**infarctus du myocarde**.

Les études sur les effets du traitement hormonal de la ménopause ont permis de comprendre qu'il existe des **effets positifs ou négatifs selon les périodes de traitement**.

Le traitement hormonal, en effet, diminue le risque d'infarctus s'il est pris assez tôt, dans les années qui suivent la ménopause. Ceci s'explique par son rôle préventif de la formation de l'athérosclérose. C'est ce qui est appelé la « fenêtre d'intervention thérapeutique ».

Si le traitement hormonal est débuté au-delà de cette période, lorsque l'athérosclérose est constituée, le traitement peut favoriser la rupture de plaques d'athérosclérose, donc augmenter le risque d'infarctus.

PARTICULARITES DE LA MENOPAUSE POUR LES « FILLES DES »

1 • Âge de la ménopause

Le taux de ménopause survenant avant 45 ans est plus élevé chez les « filles DES », de l'ordre de 16 %, contre 7 % dans la population générale. (Hoover 2011)

2 • Ostéoporose

Il est démontré que l'exposition aux œstrogènes tout au long de la vie a un effet protecteur vis-à-vis de l'ostéoporose. Ceci semble s'appliquer aussi au DES qui est, il faut le rappeler, un estrogène, reçu lors de la vie intra-utérine.

Ainsi, globalement **les « filles DES » ont moins d'ostéoporose que la population générale** (Parker SE 2014). Une exception cependant : en cas de ménopause précoce, plus fréquente chez les « filles DES », le risque d'ostéoporose est au contraire augmenté, comme chez toutes les femmes.

3 • Risques cardio-vasculaires

Une étude de 2018 a montré que les « filles DES » avaient un risque d'**accidents cardio-vasculaires augmenté** : risque d'angine de poitrine multiplié par 1,7 et risque d'infarctus du myocarde multiplié par 2,2. Il n'y avait pas d'augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux (Troisi 2018).

4 • Risque de cancers du sein

Les données sur les cancers du sein chez les « filles DES » ont évolué récemment.

Des études américaines et françaises avaient observé une multiplication par 2 du risque de cancer du sein chez les « filles DES » de moins de 50 ans.

Une réévaluation a trouvé une **élévation de risque modérée**, avec une augmentation de l'ordre de 10% pour les « filles DES » de plus de 50 ans, âge de la plupart d'entre elles en France.

(Troisi 2006, Tournaire 2015, Troisi 2017).

5• Endométriose

L'endométriose est deux fois plus fréquente chez les « filles DES », 20% environ, que dans la population générale. Avec la ménopause, **les effets néfastes de l'endométriose, douleurs, saignements, diminuent.** C'est un avantage notable de la ménopause. Cependant, en cas de traitement hormonal, celui-ci est susceptible de maintenir ou de réactiver ses effets néfastes.

PRISE EN CHARGE DE LA MENOPAUSE

• Traitements en dehors du Traitement Hormonal de la Ménopause

Bouffées de chaleur : des préparations à base de phyto-estrogènes peuvent être prescrites, avec une efficacité modeste.

Sècheresse vaginale : les estrogènes par voie vaginale ont une bonne efficacité. Les hydratants et lubrifiants vaginaux peuvent améliorer le confort sexuel.

Ostéoporose : des traitements spécifiques, non hormonaux, sont efficaces.

• Traitement Hormonal de la Ménopause (THM).

C'est le traitement le plus efficace pour les effets sévères de la ménopause.

Une des questions qui se pose est donc : THM ou pas ?

Il repose sur l'administration d'œstrogène pour pallier à son déficit après la ménopause, associé à de la progestérone si l'utérus est présent.

On doit en établir la balance avantages/risques pour décider.

Son **efficacité** a été démontrée pour trois effets de la ménopause :

- c'est le traitement le plus efficace contre les **bouffées de chaleur sévères**
- l'effet de réduction de la sécheresse vaginale est habituel mais parfois insuffisant
- il est efficace contre l'**ostéoporose**. Il est pour cette raison spécialement adapté aux ménopauses précoces ou en cas d'ostéoporose diagnostiquée par ostéodensitométrie.

Cependant, il a été l'objet de **controverses** concernant les **risques de cancer du sein et les risques cardiovasculaires.**

En 2002 une vaste étude américaine (WHI - Rossouw 2002) a trouvé une augmentation des cancers du sein, des infarctus et des accidents vasculaires cérébraux (AVC).

Il s'agissait cependant de traitements différents des traitements français et de patientes plus âgées et plus souvent obèses. Ceci a cependant entraîné une réduction des prescriptions de THM, en particulier en France. Des études récentes françaises anglaises et finlandaises avec de hormones plus proches des hormones naturelles n'ont pas trouvé d'augmentation des cancers du sein pour des traitements d'une durée de 5 ans. Elles ont aussi trouvé que le risque d'infarctus du myocarde n'est pas augmenté mais diminué pour un THM utilisé moins de 10 ans après la ménopause. (CNGOFet GEMVi 2021 – Trémollières 2021)

On peut donc conclure que la balance bénéfices/risques du THM est favorable chez les femmes de 50 à 60 ans (ou de moins de 10 ans après la ménopause) en l'absence de contre-indications telles qu'antécédent de cancer du sein.

Chez les « **filles DES** », l'évolution favorable du risque de cancer du sein avec l'avancée de l'âge a modifié l'attitude vis-à-vis du traitement de la ménopause : ces nouvelles données de risque, proche de celui de la population générale permettent de **proposer ce traitement plus couramment, en préférant des traitements courts, de quelques années.**

En 2021 Le Collège des Gynéco-Obstétriciens (CNGOF) et le groupe d'étude de la ménopause (GEMVi) ont élaboré des **recommandations** que nous allons détailler et adapter aux « filles DES ».

Les choix se font lors d'une **consultation d'évaluation personnalisée** mettant en balance bénéfices/risques du traitement hormonal.

- Age de la ménopause,
- effets négatifs de la ménopause ? Bouffées de chaleur sévères, risque d'ostéoporose (en cas de doute : ostéodensitométrie),
- risques cardio-vasculaires
- risque global de cancer du sein.

Il importe **d'entendre les souhaits des femmes vis-à-vis du traitement**. Nous avons observé qu'il existe souvent, chez les « filles DES » une réticence vis-à-vis des traitements hormonaux, ce qui est bien compréhensible.

Si un THM est prescrit, il est maintenant conseillé de débiter **pendant les 10 premières années suivant la ménopause** c'est à dire dans la « fenêtre d'intervention thérapeutique » et avant 60 ans.

Il est aussi conseillé de **réduire les facteurs de risques évitables** pour les risques cardio-vasculaires et de cancers : sédentarité, surpoids, alcool et tabac.

La surveillance a lieu lors d'une consultation annuelle au cours de laquelle, en cas de traitement hormonal, la balance bénéfique/risque sera réévaluée.

Et bien sûr il fut inclure la **surveillance recommandée pour les « filles DES »** (voir pages 12 et 15):

- **Dépistage du cancer du col de l'utérus** tous les 3 ans, à maintenir jusqu'à 65 ans.
- Le rythme de mammographie actuellement recommandé est le rythme « standard », tous les deux ans, sauf si le risque global est augmenté par d'autres facteurs de risques.

CONCLUSION

Les « filles DES » ont certaines particularités : risque d'infarctus du myocarde augmenté, risque de cancer du sein modérément augmenté d'après les informations récentes, mais risque d'ostéoporose diminué (sauf en cas de ménopause précoce, plus fréquente chez elles).

La prise en charge dépend d'une analyse personnalisée qui doit tenir compte de l'intensité des effets négatifs de la ménopause tels que bouffées de chaleur et ostéoporose, des effets favorables ou défavorables du traitement hormonal de la ménopause et bien sûr des souhaits de la femme.

Le traitement hormonal de la ménopause peut être prescrit, y compris chez les « filles DES » après évaluation de la balance bénéfices/risques. Il doit être débuté dans les 10 ans qui suivent la ménopause, avec réévaluation chaque année.

« FILS DES » EXPOSÉS *IN UTERO*

Qui est concerné ?

On appelle « fils DES » les hommes qui ont été exposés au DES dans l'utérus de leur mère. Ils sont évalués à 80 000 en France, âgés de 47 à 76 ans en 2024.

Conséquences

• **Malformations** : chez ces garçons, il a été mis en évidence une plus grande fréquence de **cryptorchidie, kystes de l'épididyme, hypospadias** ou **atrophie testiculaire** (Grosgrave 1977, Palmer 2009).

Ces anomalies sont bénignes. Elles ont été **dépistées et prises en charge chez le nouveau-né ou l'enfant en bas âge**.

• **Fertilité** : après plusieurs études la conclusion est que l'exposition *in utero* au DES n'augmenterait pas le risque d'infertilité (Perez 2005).

• **Cancer du testicule** : après des publications discordantes, une synthèse des études publiée en 2019 trouve une augmentation de **risque, multiplié par trois** (Hom 2019). Notons que cette augmentation de risque ne devrait plus concerner les « fils DES » qui, en France, en 2024, ont dépassé l'âge habituel de survenue de ce cancer, avant 40 ans.

• **Cancer de la prostate** : les résultats d'une vaste étude de 2021 comparant des « fils DES » à des hommes non exposés sont rassurants. Il n'y avait pas d'augmentation de risque de cancer de la prostate chez les « fils DES » (Strohsnitter 2021).

« FILLES ET FILS DES » EXPOSÉS *IN UTERO*

1 - EFFETS PSYCHIQUES

Le risque de complications psychiatriques chez les personnes exposées *in utero* au DES fait l'objet d'études aux **résultats discordants et de débats**.

En 2011, la *Revue Prescrire* a fait une synthèse :

« Troubles psychiques après exposition *in utero* au DES » (*Revue Prescrire*, 2011).

En résumé, trois études à grands effectifs ont été retenues.

- Une étude américaine de 1991 comparant 1711 femmes exposées *in utero* à 919 non exposées, a montré que les femmes exposées au DES avaient reçu plus souvent un diagnostic **d'anorexie mentale et/ou de boulimie, ou de perte de poids inexplicquée** (Gustavson 1991).
- Une étude française de 2007, qui a comparé 1680 hommes et femmes exposés *in utero* et 1447 membres de leur fratrie non exposés, n'a pas trouvé de différences entre les deux groupes quant à la fréquence des hospitalisations en psychiatrie, des suicides, et des consultations auprès de psychiatres ou de psychologues (Verdoux 2007).
- Une étude américaine de 2010 comparant 1612 femmes exposées et 74628 femmes non exposées a conclu que les **épisodes de dépression** étaient 1,5 fois plus fréquents chez les « filles DES » (O'Reilly 2010).

[RETOUR SOMMAIRE](#)

L'association française HHORAGES cherche à « établir la relation de cause à effet entre la prise d'hormones sexuelles de synthèse lors des grossesses et tous les troubles générés, à plus ou moins long terme, chez les enfants issus de ces grossesses », en mettant « l'accent en particulier sur les troubles psychiques : dépressions récurrentes, anorexie, boulimie, manico-dépressions, schizophrénies associés ou non à des dysfonctionnements et/ou malformations. »

En 2012, une étude comparant les fratries de 529 familles, a recensé plusieurs centaines de cas de troubles psychiques chez les filles ou les garçons exposés *in utero* à des œstrogènes de synthèse (DES seul ou DES associé à de l'éthinylestradiol). Toutefois, les 529 familles interrogées sont membres de l'association HHORAGES, ce qui crée des biais importants (Soyer-Gobillard 2012). Selon le commentaire des auteurs eux-mêmes, cette étude ne correspond pas aux normes épidémiologiques. Ces travaux ont fait l'objet d'une nouvelle publication en 2016 (Soyer-Gobillard, 2016).

En 2017, une nouvelle étude française a comparé 2566 femmes exposées *in utero* à 2967 femmes non exposées. La conclusion est une augmentation significative (RR 1,7) de la consultation d'un psychologue ou un psychiatre, pour la population exposée (Verdoux, 2017).

Conclusion

Dans l'ensemble, ces données conduisent à considérer comme **vraisemblable l'augmentation du risque de troubles psychiques tels que dépression et troubles du comportement alimentaire** chez les personnes exposées *in utero* au DES.

Notons que se pose alors la question du mécanisme d'un tel effet : direct par action du DES sur le système nerveux ou indirect par effets secondaires des accidents de la vie tels que cancer, infertilité, accidents de grossesses liés au DES.

2 - ORIENTATION SEXUELLE

Une des questions posées depuis de nombreuses années pour les « filles et fils DES » est la suivante : **est-ce que l'exposition au DES est susceptible de modifier leur orientation sexuelle ?**

- L'identité sexuelle est définie par des caractéristiques biologiques comprenant les chromosomes, les hormones et les organes génitaux.
- L'orientation sexuelle est caractérisée par l'attraction ou les pratiques sexuelles, hétérosexuelles, homosexuelles ou bisexuelles.

Une étude de 2020 (Troisi) a évalué la relation entre exposition au DES *in utero* et orientation sexuelle chez 3306 femmes et 1848 hommes en comparant avec des femmes et hommes « témoins » non exposés. Les conclusions sont les suivantes :

- **les « filles DES » rapportaient moins fréquemment une orientation homosexuelle** avec un taux diminué de moitié environ (risque relatif 0,44, statistiquement significatif),
- **les « fils DES » rapportaient une augmentation du taux d'homosexualité de 44%** (risque relatif 1,44), mais selon les auteurs, ce taux n'était pas statistiquement significatif en raison du faible nombre de cas.

Nous pouvons retenir des effets opposés de l'exposition au DES *in utero*, en ce qui concerne l'orientation homosexuelle : diminution chez les femmes et augmentation possible chez les hommes.

3 - MALADIES DU PANCRÉAS, DIABÈTE.

Une étude de Troisi (2020) a évalué les risques de pancréatites, cancer du pancréas, lithiase biliaire (calculs biliaires) et diabète chez les « enfants DES ».

Il a été observé, **chez les « filles DES »** une **augmentation** des risques de **pancréatites** (inflammation du pancréas) et de **cancer du pancréas**. Cependant, cette augmentation concernait les traitements par hautes doses de DES et non les doses basses habituellement prescrites en France (Tournaire 2012).

Il n'y avait pas d'augmentation de risque de pancréatites ni de cancer du pancréas chez les « fils DES ».

Parmi les causes des pancréatites et cancers du pancréas se trouvent les lithiases biliaires et le diabète qui ont été aussi évalués. Il n'y avait **pas d'augmentation des taux de lithiase ni de diabète** chez les « filles DES » ou les « fils DES », information utile et bienvenue par ailleurs.

Il s'agit de signaux d'alerte faibles, comme l'écrivent les auteurs eux-mêmes, en raison de la méthode, par questionnaires avec difficultés de vérification des diagnostics, et du faible nombre de cas.

En pratique ces informations n'ont pas d'implication pratique de prévention ou de dépistage.



« PETITS-ENFANTS DES » - 3^{ÈME} GÉNÉRATION

En France, en 2024, cette "3^e génération DES" à moins de 56 ans, avec un âge moyen de 25 ans (Tournaire 2018).

Enfants des « FILLES DES »

1 - FILLES DES « FILLES DES »

Quelles sont les conséquences pour ces filles de troisième génération ? Cette question est souvent posée par les membres des « familles DES » qui redoutent que se produisent, comme pour les « filles DES », des malformations, des troubles de la reproduction ou des tumeurs.

Malformations génitales

Il n'avait pas été observé d'augmentation des anomalies génitales dans plusieurs études (Kaufman 2002, Titus-Ernstoff 2010, Epelboin 2010, Tournaire 2010 et Tournaire 2016). Une publication rétrospective récente portant sur 759 « petites filles DES » réalisée par notre association, a rapporté une légère augmentation du taux de malformations, en particulier de 3 cas de syndrome Rokitansky (absence d'utérus) (Wautier 2019). Cette observation, interprétée comme un signal d'alerte, appelait à poursuivre les recherches. C'est chose faite : une réévaluation de cette étude, en tenant compte des processus génétiques à l'origine du syndrome de Rokitansky et des données statistiques chez les « filles DES », permet d'exclure un rôle du DES dans la survenue de ce syndrome (Guerrier 2022).

Point important, ces « petites filles DES » ne sont **pas frappées par les nombreuses malformations de l'utérus de leurs mères, avec en particulier les utérus en « T » et hypoplasiques.**

Cycle menstruel

Depuis 2006, Titus compare des « petites-filles DES » à un groupe témoin. En 2006 et 2019 les études ont montré que les âges des premières règles étaient identiques dans les deux groupes (12,6 ans), mais que les règles étaient plus irrégulières avec des périodes d'aménorrhées plus fréquentes.

Fertilité

Deux études récentes, l'une française, l'autre américaine n'ont pas trouvé d'augmentation du taux d'infertilité. (Wautier 2019, Titus 2019).

Grossesses

Notre étude de 2019 portant sur 121 grossesses (Wautier 2019) et l'étude de Titus 2019 portant sur 359 grossesses observent des augmentations modérées, non significatives, des taux de grossesses extra-utérines, fausses-couches et accouchements prématurés. Ces résultats ne permettent pas de conclure sur l'évolution de ces grossesses en raison de leur faible nombre. Il convient donc d'attendre de nouvelles recherches avec des effectifs suffisants.

Un point est rassurant : on peut considérer dès maintenant qu'**il n'y a pas de récurrence des nombreux accidents de grossesses observés chez leurs mères, les « filles DES ».**

Tumeurs

L'attention a été attirée par l'expérimentation chez la souris qui a montré une augmentation de cancers de l'utérus et de tumeurs bénignes ou malignes de l'ovaire.

Une étude sur ce sujet n'a montré aucune tumeur de l'utérus mais trois cas de tumeurs de l'ovaire : un

cancer et deux tumeurs borderline (Titus-Ernstoff 2008). Aucun autre cas n'a été publié depuis 2008, en particulier dans l'étude française portant sur plus de 2000 « petites-filles DES », mais la surveillance doit être poursuivie (Tournaire 2016).

En novembre 2020 a été publié en France **un premier cas d'adénocarcinome à cellules claires (ACC)** du col de l'utérus chez une « petite-fille DES » de 8 ans (Gaspari, 2021).

Ce cas est bien exceptionnel puisque des millions de « petites-filles DES » dans le monde ont dépassé l'âge habituel du 1er pic de survenue de ce cancer, autour de 20 ans. Par ailleurs des ACC peuvent se produire en dehors de toute exposition au DES. Parmi les nombreux cas d'ACC publiés, 1/3 concernent des femmes non exposées et 2/3 des « filles DES » (de 2^{ème} génération).

A ce stade, on ne peut trancher entre relation de cause à effet avec le DES ou cas lié au hasard.

On se doit cependant de retenir cette observation comme un signal d'alerte à garder à l'esprit.

En pratique, ces informations amènent à proposer un suivi gynécologique et obstétrical habituel.

2 - FILS DES « FILLES DES »

Hypospadias

Il a été observé dans sept études un risque relatif d'hypospadias de l'ordre de 4 environ (extrêmes 1,7 et 21) (Epelboin 2010, Kalfa 2011, Tournaire 2016). Une augmentation du taux des cryptorchidies a été rapportée dans une étude (Tournaire 2016).

3 - FILLES ET FILS DES « FILLES DES »

Atrésie de l'œsophage

Trois études ont rapporté une augmentation de fréquence : Felix et coll. (2007) a évoqué cette augmentation aux Pays-Bas, Titus-Ernstoff (2010) a trouvé un doublement dans la cohorte américaine par rapport au taux attendu mais cette différence n'était pas significative. Dans l'étude française (Tournaire 2016) l'augmentation du nombre d'atrésies était hautement significative.

Malformations cardiaques

Une étude américaine avait évoqué une augmentation des malformations cardiaques chez les « petites-filles DES » (Titus-Ernstoff 2010). L'étude française, comparant plus de 4000 enfants de troisième génération exposés à plus de 6000 témoins, a rapporté une augmentation significative de l'ensemble des malformations cardiaques (Tournaire 2016). L'examen détaillé de onze de ces malformations a fait apparaître une augmentation du taux de tétralogies de Fallot, non significative par rapport aux témoins mais significative par rapport à la population générale. Ces données constituent un signal d'alarme qui incite à poursuivre les recherches.

Infirmités Motrices Cérébrales (IMC)

La comparaison des petits-enfants exposés et non exposés a montré une forte élévation du taux d'IMC, avec un risque relatif de 10,5 (IC95% 3,6-30,6), lié à l'augmentation des naissances prématurées. Ces IMC représentent la conséquence la plus sévère pour cette troisième génération (Tournaire 2016).

Trouble du neuro-développement

Une étude de 2018 a montré pour la première fois une augmentation significative des Troubles de Déficit d'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH), qui sont interprétés comme un effet transgénérationnel du DES (Kioumourtzoglou 2018).

Enfants des « FILS DES »

Les études concernant les enfants des « fils DES » sont très rares.

Une étude rétrospective française a évalué les malformations de 405 enfants de « fils DES » (196 filles et 209 garçons) (Tournaire 2018). Globalement ces enfants ne présentaient pas plus de malformations que les témoins.

Les seules augmentations significatives concernaient les malformations génitales chez les garçons (RR=4,98, IC 95% 2,23-11,11). L'augmentation était significative pour la **cryptorchidie et l'hypoplasie du pénis** mais il n'y avait pas d'augmentation du taux d'hypospadias. Ces résultats doivent être considérés comme un signal d'alerte en raison de la méthode, rétrospective, et du petit nombre de cas.

Les malformations génitales féminines n'étaient pas plus fréquentes.

Noter qu'il n'y avait pas d'augmentation des malformations extra-génitales, en particulier digestives ou cardiaques, alors que celles-ci ont été observées chez les enfants des « filles DES » (atrésie de l'œsophage et malformation cardiaque).



4^{ÈME} GÉNÉRATION ET SUIVANTES

Pour la 4^{ème} génération et les suivantes : la question d'une transmission pour l'espèce humaine se pose, puisque des anomalies ont été observées chez l'animal. Elles sont considérées comme possibles par les spécialistes de transmission transgénérationnelle d'altérations épigénétiques (Fénichel 2015), mais n'ont pas été observées dans l'espèce humaine à ce jour (2023).

Bibliographie

OUVRAGES

Pr Bernard BLANC – Les enfants du Distilbène®

1991 - Editions Arnette

Dr Anne CABAU – Pour que l'enfant paraisse

1991 - Editions Flammarion – Collection Santé Mode d'Emploi

Pr Jean-Claude PONS – Les nouvelles grossesses

1996 - Collection questions - Presses Universitaires de France

Pr Hervé FERNANDEZ – Traité de gynécologie

2004 - Editions Flammarion - Collection «Médecines-Sciences»

Pr Jean-Claude PONS, Dr Karen PERROUSE-MENTHONNEX – Soigner la femme enceinte

2005 - Editions Masson - Collection « Abrégé »

Pr Michel TOURNAIRE – Le bonheur d'être mère, la grossesse après 35 ans

2005 - Editions Odile Jacob

Pr Bernard BLANC, Pr Florence BRETTELLE, Pr Aubert AGOSTINI - Le Distilbène 30 ans après

2007 - Editions Springer

Réseau D.E.S. France « GUIDE PRATIQUE DES, Distilbène Stilbœstrol-Borne »

2008- <https://urlz.fr/olwU>

DES (Distilbène Stilbœstrol) : trois générations – Réalités, perspectives

2010 - Levadou A. Tournaire M. - Réseau D.E.S. France éditeur - Diffusion Vigot Maloine

SITES INTERNET

France

- **Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) :** www.ansm.sante.fr

En particulier :

<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/11/a2abb4db0658b1c97ade1be777f219ce.pdf>

- **Fédération Française de Cardiologie :** <https://fedecardio.org>

https://www.fedecardio.org/wp-content/uploads/2021/04/FFC_OBSERVATOIRE-DU-COEUR_08_Version-finale_BD.pdf

<https://www.fedecardio.org/publications/coeur-de-femme/>

<https://www.fedecardio.org/wp-content/uploads/2022/01/FFC-Brochure-coeur-de-femmes.pdf>

RETOUR SOMMAIRE

• **Haute Autorité de Santé (HAS) :** www.has-sante.fr

Recommandations dépistage du cancer du sein 2004, 2011, 2014, 2015, 2019

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2024559/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-du-sein

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf

<https://urlz.fr/nUpV>

Modalités spécifiques de dépistage pour les femmes à haut risque (article mis à jour en 2019)

https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974673/fr/cancer-du-sein-modalites-specifiques-de-depistage-pour-les-femmes-a-haut-risque

Recommandations dépistage du cancer du col de l'utérus

Recommandations en santé publique : Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67.

Date de validation par le collège : 10 juillet 2019

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/rapport_hpv_2019-09-09_14-20-44_251.pdf

• **Institut National du Cancer (INCa) :** www.e-cancer.fr

Dépistage du cancer du col de l'utérus :

- Population générale :

© Le dépistage du cancer du col de l'utérus en pratique, collection Outils pour la pratique, INCa, décembre 2020.

<https://www.e-cancer.fr/content/download/307096/4383798/file/Outil-Pratique-Uterus-2021-@%20DEF%2012032021.pdf>

et : <https://depistagecoluterus.e-cancer.fr>

- Femmes exposées *in utero* au DES :

<https://urlz.fr/nUr5>

• **Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM) :** www.inserm.fr

En particulier :

- le dossier consacré aux perturbateurs endocriniens :

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/perturbateurs-endocriniens>

- la conférence *Le cœur des femmes et des hommes, quelles différences ?* (6 février 2020)

<https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/conference-coeur-femmes-et-hommes-quelles-differences>

Voir en particulier à partir de 55'

• **Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginales (SFCPCV) :** societe-colposcopie.com

Etats-Unis

• **American Cancer Society :** www.cancer.org

Pages consacrées au DES :

<https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/medical-treatments/des-exposure.html>

<https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8864.00.pdf>

• **Centers for Disease Control and Prevention :** www.cdc.gov

Le site consacré au DES n'a pas été mis à jour depuis 2012 et a été archivé. Il est accessible par ce lien :

<https://web.archive.org/web/20210302194044/https://www.cdc.gov/des/>

• **National Cancer Institute :** www.cancer.gov

Page consacrée au DES :

<http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/hormones/des-fact-sheet>

RETOUR SOMMAIRE

Canada

- **Société canadienne du cancer** : www.cancer.ca

En particulier : https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/cervical/risks#ci_diethylstilbestrol_des_12_801_09
https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/vaginal/risks#ci_diethylstilbestrol_des_54_3136_03

Australie

- **Cancer Council Australia** : www.cancer.org.au

<https://www.cancercouncil.com.au/cervical-cancer/about-cervical-cancer/#risk-factors>
<https://www.cancercouncil.com.au/vaginal-cancer/#What-causes-vaginal-cancer>

Page consacrée au DES :

<https://www.cancercouncil.com.au/vaginal-cancer/about-vaginal-cancer/#What-causes-vaginal-cancer>

- **Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists** :

<https://rncog.edu.au/wp-content/uploads/2022/05/Diethylstilboestrol-DES-exposure-in-utero.pdf>

Pays-Bas

- **NVOG (Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie) – DES Centrum**

Protocole de dépistage préventif des « filles DES » élaboré en 2011 en coopération avec le DES Centrum, discuté lors de la réunion du Groupe de Travail Col de l'Utérus du NVOG le 12 décembre 2011.

https://www.descentrum.nl/pathtoimg.php?id=421&image=screening_versie_gyneacologen.pdf

ASSOCIATIONS

USA : DES Action : www.desaction.org

PAYS-BAS : DES Centrum : <https://www.descentrum.nl/>

BELGIQUE : DES In Belgium <http://www.desinbelgium.be/>

FRANCE : Hhorages : <http://www.hhorages.com> **Réseau D.E.S. France** : www.des-france.org

RÉFÉRENCES

AFSSAPS / ANSM - Mise au point : Complications liées à l'exposition *in utero* au diethylstilbestrol (DES) (Distilbène®, Stilboestrol-Borne®) Actualisation 2011.

<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/11/a2abb4db0658b1c97ade1be777f219ce.pdf>

ANAES / HAS. Evaluation de l'hystéroplastie d'agrandissement dans le traitement des anomalies utérines secondaires à l'exposition au diethylstilbestrol 2003.

<https://urlz.fr/olxV>

Bibbo M, Haenszel WM, Wied GL, Hubby M, Herbst AL. A twenty-five-year follow-up study of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy. N Engl J Med. 1978;298:763-7.

<https://doi.org/10.1056/nejm197804062981403>

RETOUR SOMMAIRE

Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) :

2018 - Contraception - Recommandations pour la pratique clinique

https://cngof.fr/app/pdf/RPC//1-RPC%20DU%20CNGOF/2018/CNGOF_RPC_2018-CONTRACEPTION.pdf?x94059

Colson T, Greenberg ER, Noller K, Resseguie L, Van Bonnekomp C, Heeren T, Zhang Y. Breast cancer in mothers prescribed diethylstilbestrol in pregnancy. Further follow up. JAMA. 1993;269:2096-2100.

doi:10.1001/jama.1993.03500160066033 <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/405661>

Ducellier-Azzola G, Lecointre L, Hummel M, Pontvianne M, Garbin O. Hysteroscopic enlargement metroplasty for T-shaped uterus : 24 years' experience at the Strasbourg Medico-Surgical and Obstetrical Centre (CMCO). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018;226:30-34.

<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.04.036>

Epelboin S. Filles et garçons de la 3^e génération influence de l'exposition intra-utérine au DES sur la descendance des femmes exposées. In Levadou A, Tournaire M. DES Trois générations : réalités – perspectives. Réseau D.E.S. France éditeur, Mont de Marsan. 2010:127-42.

<https://urlz.fr/oly8>

Felix JF, Steegers-Theunissen RPM, de Walle HEK, de Klein A, Torfs CP, Tibboel D. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in children of women exposed to diethylstilbestrol *in utero*. Am J Obstet Gynecol. 2007;197:38.e1-e5.

<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.02.036>

Fénichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N. The history of Distilbène® (Diethylstilbestrol) told to grandchildren--the transgenerational effect. Ann Endocrinol (Paris). 2015;76:253-9.

<https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.03.008>

Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat. 2008;107:103-11.

<https://doi.org/10.1007/s10549-007-9523-x>

Fournier A, Fabre A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. J Clin Oncol. 2008;26:1260-8.

<https://doi.org/10.1200/jco.2007.13.4338>

Gaspari L, Paris F, Cassel-Knipping N, Villeret J, Verschuur A, Soyer-Gobillard MO, Carcopino-Tusoli X, Hamamah S, Kalfa N, Sultan C. Diethylstilbestrol exposure during pregnancy with primary clear cell carcinoma of the cervix in an 8-year-old granddaughter : a multigenerational effect of endocrine disruptors? Hum Reprod. 2021;36:82-86.

<https://doi.org/10.1093/humrep/deaa267>

Guerrier D, Epelboin S, Tournaire M. High incidence of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome in third-generation DES women. Therapie. 2022 Nov-Dec;77(6):731-734.

<https://doi.org/10.1016/j.therap.2022.02.003>

Greenberg ER, Barnes AB, Resseguie L, Barret JA, Burnside S, Lanza LL, Neff RK, Stevens M, Young RH, Colton T. Breast cancer in mothers given diethylstilbestrol in pregnancy. N Engl J Med. 1984;311:1393-8.

<https://doi.org/10.1056/nejm198411293112201>

Grosgrove M, Benton B, Henderson BE. Male genitourinary abnormalities and maternal diethylstilbestrol.

J Urol. 1977;117:220-2.

[https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)58407-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)58407-4)

RETOUR SOMMAIRE

Gustavson CR, Gustavson JC, Noller KL, O'Brien PC, Melton LJ, Pumariega AJ, Kaufman RH, Colton T. Increased risk of profound weight loss among women exposed to diethylstilbestrol *in utero*. *Behav Neural Biol.* 1991;55:307-12.
[https://doi.org/10.1016/0163-1047\(91\)90645-7](https://doi.org/10.1016/0163-1047(91)90645-7)

Hanselaar A, van Loosbroek M, Schuurbiens O, Helmerhorst T, Bulten J, Bernhelm J. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. An update of the central Netherlands registry showing twin age incidence peaks. *Cancer.* 1997;79:2229-36.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19970601\)79:11%3C2229::aid-cncr22%3E3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19970601)79:11%3C2229::aid-cncr22%3E3.0.co;2-x)

Hatch EE, Herbst AL, Hoover RN, Noller KL, Adam E, Kaufman RH, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, Hyer M, Hartge P, Robboy SJ. Incidence of squamous neoplasia of the cervix and vagina in women exposed prenatally to diethylstilbestrol (United States). *Cancer Causes Control.* 2001;12:837-45.
<https://doi.org/10.1023/a:1012229112696>

Hatch E et coll. « Outcome and follow-up of diethylstilbestrol (DES) exposed individuals » UpToDate. www.uptodate.com consulté le 29 mars 2023 : 34 pages

Haute Autorité de Santé - Recommandation en santé publique : Evaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67 – Synthèse et recommandations. 10 juillet 2019
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/synthese_et_recommandations_hpv.pdf

Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of vagina : association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med.* 1971;284:878-81.
<https://doi.org/10.1056/nejm197104222841604>

Hom M, Sriprasert I, Ihenacho U, Castelao JE, Siegmund K, Bernstein L, Cortessis VK. Systematic review and meta-analysis of testicular germ cell tumors following in utero exposure to diethylstilbestrol. *JNCI Cancer Spectr.* 2019;3(3):pkz045.
<https://doi.org/10.1093/jncics/pkz045>

Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, Adam E, Bond B, Cheville AL, et coll. Adverse health outcomes in women exposed *in utero* to diethylstilbestrol. *N Engl J Med.* 2011;365:1304-14.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa1013961>

Kalfa N, Paris F, Soyer-Gobillard MO, Daures JP, Sultan C. Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertil Steril.* 2011;95:2574-7.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.02.047>

Kaufman RH, Adam E. Findings in female offspring of women exposed in utero to diethylstilbestrol. *Obstet Gynecol.* 2002;99:197-200. doi: 10.1046/j.1525-1438.2001.01007.x.
[https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01682-9](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01682-9)

Kioumourtzoglou MA, Coull BA, O'Reilly EJ, Ascherio A, Weisskopf MG. Association of exposure to diethylstilbestrol during pregnancy with multigenerational neurodevelopmental deficits. *JAMA Pediatr.* 2018;172:670-677
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.0727>

Mahalingaiah S, Hart JE, Wise LA, Terry KL, Boynton-Jarrett R, Missmer SA. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of uterine leiomyomata in the Nurses' Health Study II. *Am J Epidemiol.* 2014;2:186-91.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwt250>

Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, Kunadian V, Laan E, Lambrinouadaki I, Maclaran K, Panay N, Stevenson JC, van Trotsenburg M, Collins P. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J.* 2021;42:967-984.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1044>

RETOUR SOMMAIRE

Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ. In utero exposures and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril*. 2004;82:1501-8.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.04.065>

O'Reilly EJ, Mirzaei F, Forman MR, Ascherio A. Diethylstilbestrol exposure in utero and depression in women. *Am J Epidemiol*. 2010;171:876-82.

<https://doi.org/10.1093/aje/kwq023>

Ottolina J, Schimberni M, Makieva S, Bartiromo L, Fazia T, Bernardinelli L, Viganò P, Candiani M, Gentilini D. Early-life factors, in-utero exposures and endometriosis risk: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2020;41:279-289.

<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.005>

Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, Troisi R, Titus-Ernstoff L, Strohnsitter W, Kaufman R, Herbst AL, Noller KL, HYER M, Hoover RN. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers*. 2006;15:1509-14.

<https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-06-0109>

Palmer JR, Herbst AL, Noller KL, Boggs DA, Troisi R, Titus-Ernstoff L, Hatch EE, Wise IA, Strohnsitter WC, Hoover RN. Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero : a cohort study. *Environ Health*. 2009;8:37-43.

<https://doi.org/10.1186/1476-069x-8-37>

Parker SE, Troisi R, Wise LA, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, Strohnsitter WC, Hatch EE. Menarche, menopause, years of menstruation, and the incidence of osteoporosis: the influence of prenatal exposure to diethylstilbestrol. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:594-601.

<https://doi.org/10.1210/jc.2013-2954>

Perez KM, Titus-Ernstoff L, Hatch EE, Troisi R, Wactawski-Wende J, Palmer JR, Noller K, Hoover RN. Reproductive outcomes in men with prenatal exposure to diethylstilbestrol. *Fertil Steril*. 2005;84:1649-56.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.062>

Prescrire - Anonyme - Troubles psychiques après exposition in utero au DES : *La Revue Prescrire*, 2011;31:513-16

Prescrire Rédaction « Exposition in utero au DES : un facteur de risque du myocarde ? » *Rev Prescrire* 2020;40:432-3

<https://www.prescrire.org/Fr/SummaryDetail.aspx?Issuelid=440>

Raynal P, Le Meaux JP, Epelboin S, Tournaire M. Technique de cerclage prophylactique précoce des cols hypoplasiques après exposition au DES in utero. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2005;34:572-80. DOI : JGYN-10-2005-34-6-0368-2315-101019-200505266

<http://www.em-consulte.com/article/115423/technique-de-cerclage-prophylactique-precoce-des-c>

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321-33. doi: 10.1001/jama.288.3.321. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>

Schmidt G, Fowler WC jr. Cervical stenosis following minor gynecologic procedures on DES-exposed women. *Obstet Gynecol*. 1980;56:333-5.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7422172>

Smith EK, White MC, Weir HK, Peipins LA, Thompson TD. Higher incidence of clear cell adenocarcinoma of the cervix and vagina among women born between 1947 and 1971 in the United States. *Cancer Causes Control*. 2012;23:207-11.

<https://doi.org/10.1007/s10552-011-9855-z>

RETOUR SOMMAIRE

Soyer-Gobillard MO, Sultan C. Behavioral and Somatic Disorders in Children exposed in utero to Synthetic Hormones : a Testimony-Case Study in a French Family Troop. In: State of The Art of Therapeutic Endocrinology 2012, Intech Sameh Magdeldin Editeur. 67-86.

<https://www.intechopen.com/chapters/39489>

Soyer-Gobillard MO, Paris F, Gaspari L, Courtet P, Sultan C. Association between fetal DES-exposure and psychiatric disorders in adolescence/adulthood: evidence from a French cohort of 1002 prenataly exposed children. Gynecol Endocrinol. 2016;32:25-9.

<https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1063604>

Spira A, Goujard J, Henrion R, Lemerle J, Robel P, Tchobroutsky C. L'administration de diéthylstilboestrol (DES) pendant la grossesse, un problème de santé publique [Administration of diethylstilbestrol during pregnancy, a public health problem]. Rev Epidemiol Sante Publique. 1983;31:249-72.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6361926/>

Stillman RJ, Miller LC. Diethylstilbestrol exposure in utero and endometriosis in infertile females. Fertil Steril. 1984;41:369-72. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)47713-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)47713-7)

Strohsnitter WC, Noller KL, Hoover RN, Robboy SJ, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, Kaufman RU, Adam E, Herbst AL, Hatch EE. Cancer risk in men exposed in utero to diethylstilbestrol. J Nat Cancer Inst. 2001;93 :545-51.

<https://doi.org/10.1093/jnci/93.7.545>

Strohsnitter WC, Hyer M, Bertrand KA, Cheville AL, Palmer JR, Hatch EE, Agaard KM, Titus L, Romero IL, Huo D, Hoover RN, Troisi R. Prenatal Diethylstilbestrol Exposure and Cancer Risk in Males. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2021;30:1826-33

<https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-21-0234>

Titus-Ernstoff L, Troisi R, Hatch EE, Wise LA, Palmer J, Hyer M, Kaufman R, Adam E, Strohsnitter W, Noller K, Herbst AL, Gibson-Chambers J, Hartge P, Hoover RN. Menstrual and reproductive characteristics of women whose mothers were exposed in utero to diethylstilbestrol (DES). Int J Epidemiol. 2006;35:862-8.

<https://doi.org/10.1093/ije/dyl106>

Titus-Ernstoff L, Troisi R, Hatch EE, Hyer M, Wise LA, Palmer JR, Kaufman R, Adam E, Noller K, Herbst AL, Strohsnitter W, Cole BF, Hartge P, Hoover RN. Offspring of women exposed in utero to diethylstilbestrol (DES) : a preliminary report of benign and malignant pathology in the third generation. Epidemiology. 2008;19:251-7.

<https://doi.org/10.1097/ede.0b013e318163152a>

Titus-Ernstoff L, Troisi R, Hatch EE, Palmer JR, Hyer M, Kaufman R, Adam E, Noller K, Hoover RN. Birth defects in the sons and daughters of women who were exposed in utero to diethylstilbestrol (DES). Int J Androl. 2010;33:377-84.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2009.01010.x>

Titus L, Hatch EE, Drake KM, Parker SE, Hyer M, Palmer JR, Strohsnitter WC, Adam E, Herbst AL, Huo D, Hoover RN, Troisi R. Reproductive and hormone-related outcomes in women whose mothers were exposed in utero to diethylstilbestrol (DES): A report from the US National Cancer Institute DES Third Generation Study. Reprod Toxicol. 2019;84:32-38.

<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.12.008>

Tournaire M, Epelboin S, Lafay-Pillet MC, Bulwa S, de Medeiros N, Raynal P. Surveillance des grossesses chez les femmes exposées au DES in utero. In Carbonne B. Mises à jour en gynécologie et obstétrique CNGOF Paris 2004:79-107.

https://cngof.fr/app/uploads/2023/06/2004_Go_079_tournaire.pdf?x94059

Tournaire M. Surveillance des grossesses chez les femmes exposées au DES in utero. In Levadou A. Tournaire M. DES Trois générations : réalités – perspectives. Réseau D.E.S. France éditeur, Mont de Marsan. 2010:81-95.

<https://urlz.fr/olyL>

RETOUR SOMMAIRE

Tournaire M, Haie-Meder C. Cancer et DES : 3 générations. In Levadou A, Tournaire M. DES Trois générations : réalités – perspectives. Réseau D.E.S. France éditeur, Mont de Marsan. 2010:143-159.

<https://urlz.fr/olyT>

Tournaire M, Devouche E, Epelboin S, Cabau A. Diethylstilbestrol exposure : evaluation of the doses received in France. Eur J Epidemiol. 2012;27:315-6.

<https://doi.org/10.1007/s10654-012-9677-7>

Tournaire M, Epelboin S, Devouche E. Histoire du diethylstilbestrol. Therapie. 2014;69:101-114.

<https://doi.org/10.2515/therapie/2014012>

Tournaire M, Devouche E, Espié M, Asselain B, Levadou A, Cabau A, Dunbavand A, Grosclaude P, Epelboin S. Cancer risk in women exposed to diethylstilbestrol in utero. Therapie. 2015;70:433-441.

<https://doi.org/10.2515/therapie/2015030>

Tournaire M, Epelboin S, Devouche E, Viot G, Le Bidois J, Cabau A, Dunbavand A, Levadou A. Adverse health effects in children of women and men exposed in utero to DES. Therapie. 2016;71:395-404.

<https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.01.006>

Tournaire M, Devouche E, Epelboin S. Answer to UCB letter to the editor concerning “cancer risk in women exposed to diethylstilbestrol in utero”. Therapie. 2017;72:514-515.

<https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.09.003>

Tournaire M, Devouche E, Epelboin S, Cabau A, Dunbavand A, Levadou A. Birth defects in children of men exposed in utero to diethylstilbestrol (DES). Therapie. 2018;73:399-407

<https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.02.007>

Tournaire M, Lafaye N, Levadou A. Screening for cancers of the cervix and vagina in women exposed to diethylstilbestrol.

J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2021;50:102042.

<https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.102042>

Tournaire M, Gondry J, Mauny L, Devouche E, Morice P. Late Cervical and vaginal clear cell adenocarcinoma in women exposed in utero to diethylstilbestrol : evaluation et screening.

J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2023;52:102630. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2023.102630>

Trémollières F, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G, Rousset-Jablonski C, Lecerf JM, Duclos M, et coll. Les femmes ménopausées : recommandations pour la pratique clinique du CNGOF et du GEMVi (Texte court) [Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines (Short version)]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2021;49:305-317. French.

<https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.03.010>

Troisi R, Hatch EE, Titus-Ernstoff I, Hyer M, Palmer J, Robboy S, Strohsnitter W, Kaufman R, Herbst A, Hoover R. Cancer risk in women prenatally exposed to diethylstilbestrol. Internat J of Cancer. 2007;121:356-60.

<https://doi.org/10.1002/ijc.22631>

Troisi R, Hatch EE, Palmer JR, Titus L, Robboy SJ, Strohsnitter WC, Herbst AL, Adam E, Hyer M, Hoover RN. Prenatal diethylstilbestrol exposure and high-grade squamous cell neoplasia of the lower genital tract. Am J Obstet Gynecol. 2016;215:322.e1-8.

<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.03.007>

Troisi R, Hatch E, Titus L, Strohsnitter X, Gail MH, Huo D, Adam E, Robboy SJ, Hyer M, Hoover RN, Palmer JR. Prenatal Diethylstilbestrol Exposure and Cancer Risk in Women.

Environ Mol Mutagen. 2017. <https://doi.org/10.1002/em.22155>

Troisi R, Titus L, Hatch EE, Palmer JR, Huo D, Strohsnitter WC, Adam E, Richer W, Hyer M, Hoover RN. A prospective cohort study of prenatal diethylstilbestrol exposure and cardiovascular disease risk. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103:206-212.

<https://doi.org/10.1210/jc.2017-01940>

RETOUR SOMMAIRE

Troisi R, Palmer JR, Hatch EE, Strohsnitter WC, Huo D, Hyer M, Fredriksen-Goldsen KI, Hoover R, Titus L. **Gender Identity and Sexual Orientation Identity in Women and Men Prenatally Exposed to Diethylstilbestrol.** Arch Sex Behav. 2020;49:447-454.
<https://doi.org/10.1007/s10508-020-01637-7>

Troisi R, Hyer M, Titus L, Palmer JR, Hatch EE, Huo D, Aagaard KM, Strohsnitter WC, Hoover RN. **Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of diabetes, gallbladder disease, and pancreatic disorders and malignancies.** J Dev Orig Health Dis. 2021;12:619-626.
<https://doi.org/10.1017/s2040174420000872>

Upson K, Sathyanarayana S, Scholes D, Holt VL. **Early-life factors and endometriosis risk.** Fertil Steril. 2015;104:964-971.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.040>

Verdoux H, Roperts J, Costigliola D, Clavel-Chapelon F, Paoletti X. **Serious psychiatric outcome of subjects prenatally exposed to diethylstilboestrol in E3N cohort study.** Psychol Med. 2007;37:1315-22.
<https://doi.org/10.1017/s0033291707000438>

Verdoux H, Devouche E, Tournaire M, Levadou A. **Impact of prenatal exposure to diethylstilbestrol (DES) on psychological outcome: a national survey of DES daughters and unexposed controls.** Arch Womens Ment Health. 2017;20:389-395
<https://doi.org/10.1007/s00737-016-0711-8>

Wautier A, Tournaire M, Devouche E, Epelboin S, Pouly JL, Levadou A. **Genital tract and reproductive characteristics in daughters of women and men prenatally exposed to diethylstilbestrol (DES).** Therapie. 2020;75:439-448.
<https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.10.004>

MISE À JOUR FEV. 2024 ; ce document est régulièrement actualisé, n'hésitez pas à consulter

www.des-france.org ←
fichier téléchargeable en bas de chaque page du site

Anne Levadou, Présidente de l'association
Pr Michel Tournaire, Membre du Conseil Scientifique de l'association

Réseau D.E.S. France

Association loi 1901 à but non lucratif, agréée par le Ministère des Affaires Sociales et de la Santé n° d'agrément N2021RN0027. SIREN 400 979 118 - SIRET 400 979 118 000 58 - APE 9499 Z

Siège social : Réseau D.E.S. France – 1052 rue de la Ferme de Carboué – 40 000 Mont de Marsan

RETOUR SOMMAIRE