



. Exposition *in utero* au diéthylstilbestrol, cancérogenèse, malformations et anomalies structurales □ une histoire dramatique trop vite oubliée

Des «affaires» médicales retentissantes, dont tout le monde a entendu parler, finissent par tomber dans l'oubli... Il en va ainsi du diéthylstilbestrol, plus connu sous l'abréviation de DES □ la médiatisation de l'«affaire DES» dans les années 70 a surtout porté sur les cancers. L'adénocarcinome à cellules claires du vagin et du col de l'utérus chez les filles exposées au DES *in utero*, dont l'incidence est de l'ordre de 1 pour 1000, est devenu plus rare aujourd'hui (le délai moyen de survenue est en effet de 22 ans). Mais d'autres effets dus à une exposition *in utero* au DES sont toujours d'actualité et souvent méconnus □ problèmes de fertilité, gynécologiques ou obstétricaux chez la femme, anomalies morphologiques uro-génitales chez l'homme.

Le réseau DES France (association de femmes et de familles traitées ou exposées pendant la grossesse) milite depuis des années pour que ces effets soient mieux connus et surtout mieux pris en charge.

Synthétisé par Charles Dodds, un universitaire anglais, en 1938, le DES a été le premier œstrogène de synthèse utilisable par voie orale. Après sa découverte, son but étant essentiellement philanthropique (permettre à des femmes d'avoir des enfants) et nullement mercantile. C. Dodds ne déposa donc aucun brevet. En 1947, un laboratoire commercialisera le DES aux Etats Unis dans l'indication prévention des fausses couches et des accouchements prématurés. D'autres laboratoires, dans le monde entier, se précipitèrent sur cette molécule sans brevet. L'idée qui prévalait à l'époque était que les femmes qui faisaient des avortements à répétition avaient un déficit en œstrogènes et qu'en apportant (par voie orale, ce qui était extrêmement simple) un œstrogène (de synthèse), elles n'auraient plus de difficultés à avoir des enfants. (Pour la petite histoire, C. Todds se suicidera des années plus tard après avoir appris que son invention avait entraîné des centaines de cas de cancer.) En 1953, pourtant, une étude clinique, ce qui était rare à l'époque, montrera que le DES ne permettait pas de diminuer les avortements. Cela n'empêcha pas, pendant près de 25 ans, d'utiliser très largement le DES dans cette indication, dans la plupart des pays où il était commercialisé.

L'Agence des produits de santé vient d'envoyer une lettre aux médecins et mis sur son site une mise au point sur le DES (www.afssaps.sante.fr)

En France, le DES a été utilisé de 1948 à 1977 chez la femme enceinte. Deux spécialités en contenaient □ le Distilbène® et le Stilbœstrol-Borne®. Environ 200 000 femmes en ont reçu en France, entre 1948 et 1976. Le nombre d'enfants nés après exposition *in utero* est estimé à 160 000. La grande mode du DES a culminé à la fin des années 60 et au tout début des années 70. La période de la grossesse la plus à risque se situe entre la 6^e et la 17^e semaine d'aménorrhée.

Le premier cas de cancer a été publié en 1971, le premier cas français a été publié en 1975.

Les anomalies possibles après exposition *in utero*

Chez l'homme, on peut voir des anomalies testiculaires (hypotrophie testiculaire, cryptorchidie, induration capsulaire) et des anomalies de position du méat urinaire (hypo- ou épispadias).

Chez la femme, outre l'adénocarcinome, on peut voir

. une adénose (ectopie cervico-vaginale de la muqueuse cylindrique). C'est une anomalie fréquente, d'évolution le plus souvent favorable, mais les lésions peuvent saigner ou, plus souvent, être aggravées par des interventions intempestives (coagulation, cryothérapie, laser)

. d'autres anomalies cervico-vaginales, notamment une hypoplasie du col utérin

. des anomalies utérines (souvent associées aux précédentes) □ utérus en T et de petite taille, hypoplasie utérine, rétrécissement de la cavité (synéchies), etc.

. des anomalies des trompes, qui apparaissent grêles à la coelioscopie.

Les complications gynécologiques et obstétricales possibles

Ce sont essentiellement des

- . problèmes de fertilité, survenant chez un tiers des femmes exposées
- . complications obstétricales □ grossesse extra-utérine (risque multiplié par 6), fausses couches précoces, fausses couches tardives (en particulier entre les 17^e et 22^e semaines d'aménorrhée), prématurité (du même ordre de grandeur que pour les grossesses gémellaires).

Il est donc indispensable de rechercher une exposition *in utero* au DES chez une femme née avant 1977 devant tout problème de fertilité, des antécédents d'avortement à répétition du premier et surtout du deuxième trimestre, des lésions caractéristiques du col et/ou du vagin, un utérus en T ou hypoplasique à l'hystérographie.

Pour toute exposition connue ou suspectée, il faut orienter vers une consultation spécialisée. Un bilan gynécologique doit être pratiqué tous les ans.

Toute grossesse doit être considérée comme une grossesse à risque. La prévention des fausses couches et de la prématurité passe essentiellement par un repos précoce, un cerclage du col si nécessaire.

Il reste néanmoins pour le DES d'autres questions en suspens

- . d'autres effets, notamment psychiatriques, sont évoqués depuis quelque temps, sans qu'il y ait à ce jour d'éléments tangibles en faveur d'un lien de causalité
- . la grande inconnue est aussi de savoir si des effets retardés sont encore possibles à la génération suivante (ce que laisse supposer une étude hollandaise, pour l'instant non confirmée).

Reste aussi que les histoires passées, aussi dramatiques fussent elles, ne servent pas toujours de leçon. Il suffit de voir le véritable délire de prescription d'un médicament tel que la progestérone (Utrogestan®) qui, pendant longtemps, a été prescrite en France à toute femme qui avait des contractions au cours de la grossesse, y compris près du terme, alors que l'indication obstétricale était □ menace d'avortement ou prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale jusqu'à la 12^e semaine de grossesse (voir *Infos*, janvier 1998). Heureusement qu'il s'agit de progestérone naturelle, pour laquelle il n'y a pas aujourd'hui de raison de penser qu'elle pourrait être cancérigène, susceptible d'entraîner des malformations ou d'autres anomalies. (Cet engouement pour la progestérone s'est un peu calmé depuis que des cas d'hépatite, dont certains graves, ont été signalés.) Espérons que l'histoire du DES ne se renouvellera pas, ni avec la progestérone, ni avec d'autres produits à la mode tels que les phyto-estrogènes.

Françoise Haramburu

. Les tisanes ne sont pas toujours innocentes □ une nouvelle interaction possible entre millepertuis et irinotecan

Dans une étude en ouvert, en *cross-over* (ou en chassé-croisé comme disent si joliment les Québécois) avec tirage au sort, les concentrations plasmatiques et l'aire sous la courbe d'un des métabolites actifs, le SN-28, de l'irinotecan (Campto®), un anticancéreux, étaient significativement diminuées lors de prise de millepertuis. Une potentielle interaction de plus due au millepertuis, puissant inducteur enzymatique, en particulier de l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (voir *Infos* avril 2000, n°22), avec un risque possible de diminution de l'efficacité de l'anticancéreux. F.H.

Mathijssen RHJ et al. Journal of the National Cancer Institute 2002 □ 94 □ 247

Infos est désormais sur le site web □ du département de pharmacologie: www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr. Si vous souhaitez recevoir un message vous avertissant de la mise en ligne, envoyez un message, en précisant vos coordonnées professionnelles à □ pharmacovigilance@pharmaco.u-bordeaux2.fr

Pour tout renseignement sur les effets indésirables des médicaments □

Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament Tél : 05 56 98 16 07

Pour tout renseignement sur l'abus et la dépendance (médicaments ou autres substances) □

Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance Tél : 05 57 57 62 84

Hôpital Pellegrin - 33076 Bordeaux Cedex - télécopie : 05 57 57 46 60