



Le distilbène®: conséquences à la troisième génération

Camille Gros

► **To cite this version:**

Camille Gros. Le distilbène®: conséquences à la troisième génération. Gynécologie et obstétrique. 2012. dumas-00743624

HAL Id: dumas-00743624

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00743624>

Submitted on 19 Oct 2012

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

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



SICD1
Bibliothèques
de l'UJF et de Grenoble INP

**Université
Joseph Fourier** 
GRENoble
MEDECINE

AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
U.F.R DE MEDECINE DE GRENOBLE

DEPARTEMENT DE MAÏEUTIQUE DE GRENOBLE

LE DISTILBENE®:
CONSEQUENCES A LA TROISIEME
GENERATION

Mémoire soutenu le 30 août 2012

Par GROS Camille
née le 22 juillet 1986

En vue de l'obtention du Diplôme d'État de Sage-Femme
Année 2012

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
U.F.R DE MEDECINE DE GRENOBLE

DEPARTEMENT DE MAÏEUTIQUE DE GRENOBLE

LE DISTILBENE®:
CONSEQUENCES A LA TROISIEME
GENERATION

Mémoire soutenu le 30 août 2012

Par GROS Camille
née le 22 juillet 1986

En vue de l'obtention du Diplôme d'État de Sage-Femme
Année 2012

REMERCIEMENTS

Je remercie les membres du Jury:

Mme le Dr Pascale HOFFMANN, MCU-PH en Gynécologie-Obstétrique au CHU de Grenoble, Présidente du jury;

Mr le Dr Charles BERARD, Assistant Spécialiste en Gynécologie Obstétrique au Centre Hospitalier de la Région d'Annecy;

Mme Chantal SEGUIN, Directrice de l'Ecole de Sages-Femmes, département de Maïeutique de l'UFR de Médecine de Grenoble, représentée par Nadine VASSORT, Sage-femme enseignante cadre supérieure;

Mr Lionel DI MARCO, Sage-Femme enseignant à l'Ecole de Sages-Femmes, département de Maïeutique de l'UFR de Médecine de Grenoble;

Mme Anne DECHAUD, Sage-Femme à l'Hôpital Couple-Enfant de Grenoble.

Je remercie plus particulièrement:

Mr le Professeur Jean-Claude PONS, PU-PH en Gynécologie-Obstétrique au CHU de Grenoble, directeur de ce mémoire;

Mr Lionel DI MARCO, Sage-Femme Enseignant à l'Ecole de Sages-Femmes de Grenoble, guidant de ce mémoire;

Mr Rémy SLAMA, Chargé de recherche à l'INSERM de Grenoble, unité « Epidémiologie environnementale appliquée à la reproduction et à la santé respiratoire »;

Mlle Lise GIORGIS-ALLEMAND, Ingénieur de recherche à l'INSERM de Grenoble,

merci d'avoir réussi à nettoyer les données pour les rendre exploitables, merci pour ton assistance informatique, statistique... ce mémoire n'aurait pas pu se faire sans ton aide précieuse;

Mmes Julie TORT et Lucile CAUBIT, sages-femmes chargées de recherche à la maternité de Port-Royal,

pour m'avoir aidé à exploiter l'ancienne base de données;

Mr CHAMBON, informaticien à Port-Royal,

pour son aide lors de l'extraction des données;

Laura, ma sœur Isabelle, ma famille et mes amies,

pour leur aide statistique, les relectures et leur soutien pendant ces années d'étude.

TABLE DES MATIERES

Abréviations.....	1
I- Introduction.....	2
II- Matériel et Méthodes.....	4
III- Résultats.....	6
1- Caractéristiques des populations.....	7
2- Antécédents obstétricaux.....	7
3- Pathologies de la grossesse.....	8
4- Accouchement et devenir des nouveau-nés.....	9
5- Malformations néonatales.....	11
IV- Discussion.....	14
1- Limites de l'étude.....	14
2- Discussion.....	15
a) La deuxième génération.....	15
b) La troisième génération.....	16
V- Conclusion.....	21
Références bibliographiques.....	23
Annexe	

ABREVIATIONS

ACC: adénocarcinome à cellules claires

ASP: avortement spontané précoce

AST: avortement spontané tardif

DES: diéthylstilbestrol

FIVETE: fécondation in vitro et transfert d'embryon

INSERM: institut national de la santé et de la recherche médicale

ITG: interruption thérapeutique de grossesse

MAP: menace d'accouchement prématuré

OGE: organes génitaux externes

OR: odds ratio

PMA: procréation médicalement assistée

RPM: rupture prématurée des membranes

RR: risque relatif

SA: semaines d'aménorrhée

I-Introduction

Le diéthylstilbestrol (DES), œstrogène de synthèse non stéroïdien, a été découvert en 1938 par l'anglais Charles Dodds [1]. Suivant l'hypothèse qu'un apport d'œstrogènes permettrait d'éviter les fausses-couches, Smith recommande en 1946 l'administration de DES pour prévenir les menaces d'avortements spontanés et les hémorragies gravidiques [2]. La mise sur le marché mondial a été faite sans aucune vérification d'efficacité ou de non-toxicité.

Dès 1953, Dieckman montre par une étude randomisée contrôlée l'absence d'efficacité du DES dans la prévention des fausses-couches [3]; et en 1971, Herbst montre une incidence accrue d'adénocarcinomes à cellules claires (ACC) chez les filles dont les mères ont pris du DES pendant leur grossesse, cancer gynécologique jusque-là exceptionnel dans la population générale [4]. Cette étude entraînera l'interdiction d'usage du DES pendant la grossesse aux États-Unis, mais son retrait sera plus tardif dans d'autres pays, notamment la France.

En France, commercialisé sous les noms de Distilbène® ou de Stilboestrol-Borne®, le DES a été utilisé de 1948 à 1977 pour le traitement des grossesses à risque: antécédents d'avortements spontanés, hémorragies du premier trimestre, diabète, pré-éclampsie, pour certaines stérilités inexplicables, mais aussi probablement dans le cas de grossesses sans aucune complication. On estime qu'en France 200 000 femmes ont été traitées, donnant naissance à 80 000 filles et 80 000 garçons [6].

De nombreuses études ont mis en évidence des conséquences chez les enfants exposés au DES *in utero*.

Chez les filles, on note une incidence accrue de certains cancers du vagin comme l'ACC, de nombreuses anomalies cervicales et vaginales, des malformations utérines et plus de cas d'infertilité [7-9]. Au niveau obstétrical, les grossesses sont plus compliquées, avec plus de risque de grossesses extra-utérines, d'avortements spontanés et de pathologies obstétricales comme la pré-éclampsie, la rupture prématurée des membranes (RPM), le placenta praevia. On note également une plus grande fréquence de la présentation du siège [10-14].

Chez les garçons, les études montrent une plus grande fréquence de kystes

épidydimaires, d'hypotrophies testiculaires, de cryptorchidies, d'hypospadias, ainsi qu'une augmentation de fréquence des cancers testiculaires [15,16,29].

Très tôt, un problème de terminologie s'est posé. Les femmes traitées au cours de leur grossesse ont été appelées la première génération, les enfants issus de ces grossesses constituent la seconde génération. Cette terminologie est différente de celle utilisée par les généticiens.

Les études sur la souris montrent un effet trans-générationnel du DES, ce qui invite à la vigilance pour les générations suivantes [17-18].

Ainsi, depuis une dizaine d'années, des études se sont penchées sur les enfants dont les mères ont été exposées au DES *in utero* (soit la troisième génération). Plusieurs études ont montré une incidence accrue d'hypospadias chez les nouveau-nés garçons [21-26], une étude a montré une plus grande fréquence de certaines formes d'atrésie de l'œsophage [27], et une dernière étude émet l'hypothèse d'un plus grand nombre de malformations cardiaques chez les petites-filles [28].

En 2010, 25 000 filles DES avaient entre 33 et 40 ans, des grossesses sont donc à attendre jusqu'en 2020, rendant ce problème d'actualité pour encore plusieurs années [29].

Cette étude a pour but de continuer les recherches sur la troisième génération.

Son objectif principal est de comparer la fréquence des malformations néonatales entre les enfants dont la mère a été exposée au DES *in utero* et les enfants dont la mère n'a pas été exposée, soit les conséquences directes de l'exposition au DES *in utero*.

Son objectif secondaire est de rechercher les conséquences indirectes de l'exposition au DES *in utero*, soit les conséquences de la prématurité, en comparant les issues de l'accouchement et leur déroulement, le terme et le poids de naissance moyens, ainsi que le taux de transfert des nouveau-nés.

II- Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective réalisée au sein de l'unité «Epidémiologie environnementale appliquée à la reproduction et à la santé respiratoire» de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) de Grenoble. Le matériel étudié est la base informatique de la maternité de Port-Royal de Paris (maternité de niveau III). Ont été incluses dans l'étude toutes les femmes ayant accouché à la maternité de Port-Royal entre le 1er janvier 1993 et le 31 décembre 2005. Un code spécifiant l'exposition au DES dans les antécédents gynécologiques nous a permis de séparer deux groupes:

- une population exposée, c'est-à-dire l'ensemble des femmes ayant accouché à Port-Royal durant cette période et ayant été exposées au DES *in utero*,
- une population non exposée, c'est-à-dire l'ensemble des femmes ayant accouché à Port-Royal durant cette même période et n'ayant pas été exposées au DES *in utero*.

Nous n'avons pas retenu de critères d'exclusion.

Le critère de jugement principal est la présence d'une malformation constatée à la naissance.

Nous les avons regroupées par catégories: les malformations de l'appareil cardiovasculaire, de l'appareil digestif, les syndromes polymalformatifs, les malformations des doigts et orteils, les malformations des mains et pieds, des membres, de la région anale, des organes génitaux externes masculins et féminins et de la région inguinale, les malformations de la paroi abdominale, du cou, de l'œil, de la cavité buccale, de la face, du crâne et de la peau.

Pour les deux populations, nous avons également recueilli pour notre critère de jugement secondaire le déroulement de l'accouchement, le terme et le poids de naissance, ainsi que le taux de transfert des nouveau-nés.

En ce qui concerne l'analyse statistique, les variables qualitatives sont décrites par des effectifs et des pourcentages, les variables quantitatives par des moyennes (et des écarts-types).

Les comparaisons des effectifs entre les deux populations ont été faites grâce au test

du Chi², ou de la probabilité exacte de Fischer quand les effectifs étaient inférieurs à 5, les résultats étant statistiquement significatifs lorsque p (p.value) est inférieur à 0,05.

Les variables quantitatives ont été comparées grâce au test de Student.

L'association entre l'exposition au DES et la variable étudiée est calculée par le risque relatif (RR) de malformation congénitale ou de pathologie. Nous n'avons pas ajusté nos RR.

Dans nos tableaux, les p.value qui apparaissent sont celles du test du chi², nous avons ensuite calculé les RR en utilisant la formule: $RR = f1 / f0$,

avec $f1 =$ nombre de malades exposés/ nombre total d'exposés,

et $f2 =$ nombre de malades non exposés/ nombre total de non exposés.

III-Résultats

Par accès à la base informatique de la maternité de Port-Royal, nous avons pu recueillir les données des accouchements survenus entre le 1er janvier 1993 et le 31 décembre 2005. Le diagramme suivant présente la répartition des naissances entre nos deux populations.

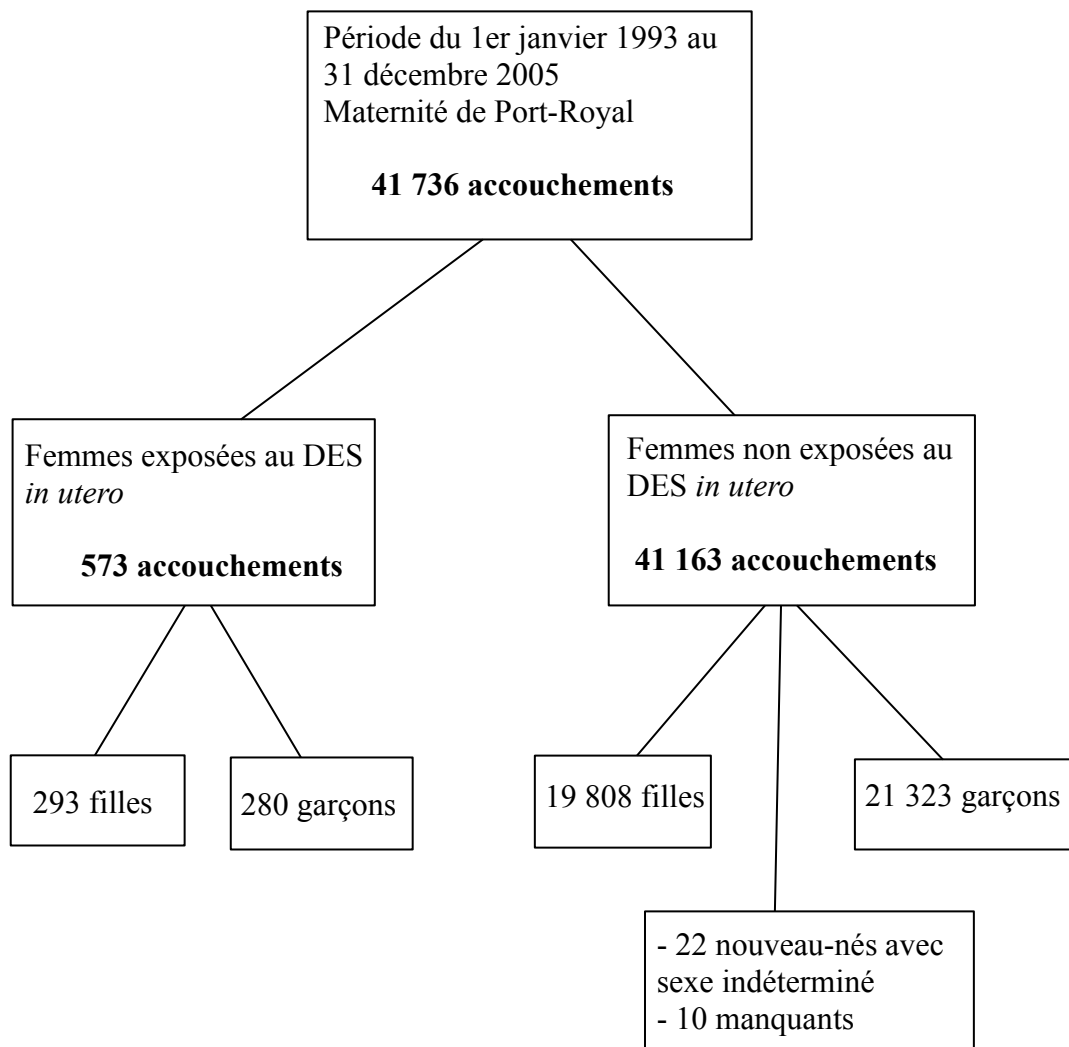


Figure 1: Diagramme de population

1- Caractéristiques des populations

Dans le tableau 1 présenté en Annexe, nous avons comparé les caractéristiques générales des deux populations. L'âge moyen des patientes était de 32 ans dans la population non exposée au DES et de 31 ans dans la population DES ($p=0,13$).

Les patientes des deux populations étaient comparables sur leur gestité et leur parité, ainsi que sur leur consommation de tabac. Nous n'avons pas pu exploiter la variable de la consommation d'alcool.

Comme il n'existe pas d'identifiant unique pour les patientes, nous ne sommes pas en mesure de savoir combien de fois chacune des patientes est présente dans la base.

2- Antécédents obstétricaux

Le tableau 2 (Annexe) présente les antécédents obstétricaux des deux populations.

On note une fréquence d'avortements spontanés précoces (ASP) plus élevée chez les patientes exposées au DES *in utero*, avec un RR de 1,5 d'avoir au moins deux antécédents d'ASP ($p=0,04$). Les patientes exposées au DES *in utero* ont également une fréquence plus élevée d'antécédents d'accouchement prématuré et de menace d'accouchement prématuré (MAP) ($p<0,01$). Par contre, on ne met pas en évidence de différence statistiquement significative de fréquence d'avortements spontanés tardifs (AST) et d'interruptions thérapeutiques de grossesses (ITG) entre les deux populations.

3- Pathologies de la grossesse

	Population DES n= 573	Population non DES n= 41 163	p	Risque relatif
Placenta praevia	4 (0,7)	95 (0,23)	0,05	3
Syndromes vasculo- rénaux	13 (2,27)	935 (2,27)	0,99	1
Souffrance fœtale	2 (0,35)	349 (0,85)	0,25	0,4
Mort fœtale in utero	0	72 (0,17)	/	/
RPM ou fissuration	30 (5,24)	869 (2,11)	<0,01	2,48
Oligo ou anamnios	3 (0,52)	265 (0,64)	1	0,8
Hydramnios	0	153 (0,37)	/	/
Béance du col	3 (0,52)	54 (0,13)	0,04	4
MAP	32 (5,58)	1 060 (2,57)	<0,01	2,17
Menace d'AST	1 (0,17)	70 (0,17)	0,62	1

Tableau 3: Comparaison des pathologies de la grossesse

On retrouve une fréquence de RPM ou de fissuration 2,5 fois plus élevée chez les patientes exposées au DES *in utero* ($p < 0,01$), une fréquence de béance du col multipliée par quatre ($p = 0,04$), et une fréquence de MAP multipliée par deux ($p < 0,01$). On note également une fréquence de placenta praevia trois fois plus élevée chez les patientes exposées au DES *in utero* ($p = 0,05$).

4- Accouchement et devenir des nouveau-nés

		Population DES n= 573	Population non DES n= 41 163	p	Risque Relatif
Mode d'accouchement	Voie basse	455 (79,41)	31 825 (77,33)	0,24	1
	Césarienne	118 (20,6)	9 329 (22,67)	0,24	0,9
	<i>Manquants</i>	0	9	/	/
Hémorragie de la délivrance	Inférieure à 1 litre	71 (12,39)	4 782 (11,62)	0,57	1,1
	Supérieure à 1 litre	20 (3,49)	648 (1,57)	<0,01	2,22
	Non	482 (84,12)	35 733 (86,81)	/	/

Tableau 4: Comparaison du déroulement de l'accouchement

On ne met pas en évidence de différence statistiquement significative du mode d'accouchement entre les deux populations. On note un RR de 2,22 pour les patientes exposées au DES *in utero* de présenter une hémorragie de la délivrance supérieure à un litre, cette différence étant statistiquement significative ($p < 0,01$).

		Population DES n= 573	Population non DES n= 41 163	p	Risque Relatif
Terme de naissance (SA)	Moyenne (e.t)	37,86 (3)	38,55 (2,87)	<0,01	
	<i>Manquants</i>	1	95	/	/
	< 32 SA	32 (5,59)	1 953 (4,76)	0,35	1,18
	< 37 SA	121 (21,15)	4 933 (12,01)	<0,01	1,76
Poids de naissance	Moyenne (e.t)	3 299 (698)	3 353 (472,28)	0,02	
Sexe	Masculin	280 (48,87)	21 323 (51,81)	0,16	/
	Féminin	293 (51,13)	19 808 (48,13)	0,15	/
	Indéterminé	0	22 (0,05)	/	/
	<i>Manquants</i>	0	10 (0,02)	/	/
Transfert immédiat	En réanimation	65 (11,34)	3 506 (8,52)	0,02	1,33
	En chirurgie	1 (0,17)	31 (0,075)	0,36	2,3

Tableau 5: Devenir des nouveau-nés

(e.t): écart-type

On note un terme de naissance moyen plus bas pour les nouveau-nés dont la mère a été exposée au DES *in utero* ($p < 0,01$), avec un RR de 1,76 pour les patientes exposées au DES *in utero* d'accoucher avant 37 SA ($p < 0,01$). Le poids de naissance moyen est également plus bas pour les enfants des patientes exposées au DES *in utero* ($p = 0,02$). Nous présentons ici le poids de naissance moyen des nouveau-nés à terme de nos deux populations.

On remarque également une fréquence plus importante de transfert immédiat en réanimation pour les enfants de femmes exposées au DES *in utero*, cette différence étant statistiquement significative ($p = 0,02$).

5- Malformations néonatales

	Population DES n= 573	Population non DES n=41 141	p	Risque Relatif
Malformations	29 (5,06)	2003 (4,87)	0,83	1,4
<i>Manquants</i>	0	22	/	/
Malformations appareil cardio-vasculaire	0	11 (0,027)	>0,99	/
Malformations appareil digestif	0	37 (0,09)	>0,99	/
Syndromes polymalformatifs	2 (0,35)	197 (0,48)	>0,99	0,73
Malformations doigts- orteils	1 (0,175)	62 (0,15)	0,58	1,16
Malformations mains-pieds	5 (0,87)	129 (0,31)	0,04	2,78
Malformations de membres	0	51 (0,12)	>0,99	/
Malformations de la région anale	1 (0,175)	11 (0,027)	0,15	6,53
Malformations de la région inguinale et des organes génitaux féminins	0	25 (0,13)	>0,99	/
Malformations de la paroi abdominale	2 (0,35)	76 (0,185)	0,29	1,89
Malformations du cou	1 (0,175)	86 (0,21)	>0,99	0,83
Malformations de l'œil	0	20 (0,05)	>0,99	/
Malformations de la cavité buccale	0	45 (0,11)	>0,99	/
Malformations de la face	2 (0,35)	68 (0,165)	0,25	2,11
Malformations du crâne	3 (0,52)	148 (0,36)	0,47	1,45
Malformations de la peau	2 (0,35)	186 (0,45)	>0,99	0,77

Tableau 6: Malformations néonatales

La fréquence de malformations des organes génitaux externes des nouveau-nés garçons sera détaillée dans un autre tableau.

On ne met pas en évidence de différence statistiquement significative de fréquence globale de malformations entre les deux populations.

On note un RR de 2,78 des nouveau-nés dont les mères ont été exposées au DES *in utero* de présenter une malformation des mains ou des pieds.

Nous nous sommes penchés sur ces cas en particulier.

Dans la population exposée au DES *in utero*, cinq enfants ont présenté une malformation des mains ou des pieds. Un nouveau-né avait une malformation de la face associée (anomalie du nez), les quatre autres étaient des anomalies isolées. Toutes ces malformations ont été découvertes à l'examen clinique. Ces enfants sont nés à des termes compris entre 35 et 40 SA, avec des poids de naissance normaux. Leurs mères ne présentaient aucun antécédent particulier, à part une grossesse obtenue par une technique de procréation médicalement assistée (PMA), la FIVETE (fécondation *in vitro* et transfert d'embryon) pour l'un d'entre eux, et deux mères présentant une malformation congénitale de l'utérus non traitée.

On peut noter que parmi ces cinq enfants, il n'y a qu'une seule fille, dont la mère avait présenté au cours de la grossesse un oligo-anamnios.

	Population DES n= 280	Population non DES n=21 312	p	Risque Relatif
Malformations des organes génitaux externes masculins	5 (1,79)	132 (0,62)	0,01	2,88
<i>Manquants</i>	0	11	/	/
Hypospadias	3 (1,07)	38 (0,18)	0,02	6,01
Cryptorchidie	2 (0,71)	47 (0,22)	0,13	3,24
Autres malformations	0	51 (0,24)	/	/

Tableau 7: Malformations génitales des nouveau-nés garçons

En ce qui concerne les malformations des organes génitaux externes des nouveau-nés garçons, cinq enfants de femmes exposées au DES *in utero* sont également concernés.

Il s'agit ici pour chaque cas d'une malformation isolée, trois enfants présentant un hypospadias (anomalie du méat), les deux autres présentant une cryptorchidie (un ou

deux testicules non abaissés dans les bourses).

Pour les enfants présentant un hypospadias, deux sont nés à terme (>37 SA) avec un poids de naissance normal et sans antécédent particulier pour leurs mères, à part une grossesse compliquée d'une hypertension artérielle grave pour l'une d'elles. Le troisième cas concerne un enfant né à 27 SA pour un poids de naissance de 690 grammes.

Pour les enfants présentant une cryptorchidie, il s'agit d'un nouveau-né à terme eutrophe, et d'un enfant né par césarienne à 35 SA dans un contexte infectieux.

Parmi les nouveau-nés garçons de femmes non exposées au DES, on note 38 cas d'hypospadias, parmi lesquels 21 nouveau-nés à terme (> 37 SA), les 17 autres étant nés prématurément, dont quatre avant 30 SA.

Dans les cas de cryptorchidie des enfants de femmes non exposées au DES, il s'agit de 44 enfants nés à terme (> 37 SA), un enfant né à 30 SA, et deux autres enfants nés à 35 et 36 SA.

IV- Discussion

1- Limites de l'étude

Il s'agit d'une étude d'analyse secondaire sur base de données, ce qui a présenté des avantages et des inconvénients.

Cela nous a permis de recueillir toutes les données relatives aux accouchements des 13 années auxquelles nous nous sommes intéressés. Nos données proviennent des dossiers informatisés issus des dossiers médicaux, et évitent donc les biais de rappel des études par questionnaire en permettant une analyse objective. Cependant, les données de ces dossiers dépendent du soin avec lequel ces données ont été entrées dans la base (risque d'erreurs de saisie). De plus, l'information sur l'exposition au DES *in utero* repose sur la parole des patientes lors des entretiens médicaux et n'a pas été confirmée par la suite.

La base de données dont nous nous sommes servis pour cette étude n'est plus utilisée à Port-Royal depuis 2005, il a donc été difficile d'extraire les données et de les rendre exploitables, peu de personnes sachant encore se servir de cette base.

Certaines variables n'ont pas pu être exploitées, comme par exemple les grossesses multiples, ou le recours à une technique de PMA.

L'idéal aurait été de pouvoir combiner à notre étude une vérification des données en les confrontant à celles des dossiers papiers archivés, ce qui nous aurait permis d'approfondir nos données, en renseignant plus les malformations et en détaillant leur gravité et leur prise en charge à la naissance. Cela n'a malheureusement pas été possible dans les délais imposés pour ce mémoire, ainsi qu'à cause de certains problèmes techniques (déménagement des archives en cours, ce qui a rendu leur consultation impossible).

2- Discussion

a) La deuxième génération

Au niveau des antécédents gynécologiques, notre population exposée au DES *in utero* présente plus d'antécédents d'ASP, d'accouchements prématurés et de MAP. Dans un livre paru en 2010 et intitulé DES (Distilbène- Stilboestrol) Trois Générations: réalités- perspectives [29], Tournaire compare les résultats des différentes études menées sur la seconde génération DES. Selon les études de Goldberg, Swan, Pons et Kaufman, le RR d'avortement spontané au premier trimestre pour les femmes DES comparé à la population non DES est compris entre 1,6 et 2,5. Nous trouvons ici un RR de 1,5 pour les ASP, ce qui est donc proche des résultats de ces études. Par contre, on ne retrouve pas ici de différence significative pour les antécédents d'AST, accident souvent considéré comme caractéristique de l'exposition au DES. On peut se poser la question de savoir si cette variable a été bien remplie au moment de l'interrogatoire des patientes, peut être que les AST ont parfois été notés simplement en ASP sans précision de terme.

Du point de vue des pathologies de la grossesse, nous retrouvons une fréquence plus importante de RPM ou de fissuration, de béance du col et de MAP.

Linn retrouve un taux augmenté de pré-éclampsie, de RPM, de présentation du siège et de placenta praevia [10]. Nous ne retrouvons pas ici de différence significative pour les syndromes vasculo-rénaux, dans lesquels nous avons englobé la pré-éclampsie et l'éclampsie, l'hypertension artérielle grave, le HELLP syndrome et la présence d'une protéinurie. La présentation fœtale n'étant pas disponible dans nos données, nous ne pouvons pas conclure pour la présentation du siège.

Thorp a décrit un taux plus important de césariennes chez les filles DES [11], nous ne retrouvons ici aucune différence dans le mode d'accouchement entre nos deux populations. Il décrit également un taux plus important d'hémorragies de la délivrance. A ce niveau, nos valeurs sont semblables à celles de Linn [10], avec un taux d'hémorragie d'environ 3% dans la population exposée au DES contre 1,5% dans la population non exposée. Dans notre étude, nous avons séparé les hémorragies en fonction de leur importance, et la différence de fréquence n'est significative que

pour les hémorragies supérieures à un litre.

Au niveau des termes de naissance et de l'état des nouveaux-nés, nous retrouvons également des résultats en accord avec les précédentes études [10-14]. Le terme de naissance moyen des petits-enfants DES est significativement plus bas, avec un RR de 1,76 d'accoucher avant terme.

Tournaire résume ce problème ainsi: «seulement la moitié des grossesses des filles DES arrivent à terme, mais un tiers en cas d'anomalie utérine associée, ou deux tiers en l'absence d'anomalie utérine» [29]. Dans notre étude, 78% des accouchements ont lieu à terme (>37 SA), mais nous n'avons pas pris en compte dans notre analyse la présence d'une malformation utérine.

Par ailleurs, à Port-Royal, les patientes ayant été exposées au DES *in utero* bénéficiaient d'un suivi plus régulier que les patientes à « bas-risque », avec notamment un arrêt de travail précoce. Ces mesures peuvent peut être expliquer les meilleurs résultats des termes de naissance de notre population DES par rapport aux autres études.

Les autres résultats, le poids de naissance moyen plus bas et le taux de transfert en réanimation plus élevé chez les petits-enfants DES ont également déjà été décrits, et sont à mettre en relation avec le taux plus élevé de naissances prématurées [10].

b) La troisième génération

Depuis 2002, des études se sont penchées sur la troisième génération DES et se sont interrogées sur la possibilité d'une augmentation des malformations néonatales.

Aucune étude n'a trouvé une fréquence globale de malformations plus élevée chez les petits-enfants DES, et nous sommes en accord avec ce résultat, la fréquence globale de malformations étant d'environ 5% pour nos deux populations.

Plusieurs études ont évalué le risque d'hypospadias, chacune trouvant un RR plus ou moins élevé pour les petits-fils DES.

La première étude publiée par Klip en 2002 trouvait un RR de 21,3 [21]; mais, réalisée dans une cohorte de femmes consultant pour FIV (fécondation in vitro), la population n'était pas représentative des filles DES, qui, bien que le recours à la PMA soit augmenté, obtiennent tout de même des grossesses spontanées.

En 2005, avec une partie de la cohorte incluse dans la présente étude, Pons trouve un Odds Ratio (OR) de 5 pour l'hypospadias [24,25].

L'étude de Palmer de 2005 indiquait un OR de 1,7 pour l'hypospadias [23]. Réalisée par questionnaire avec un recul de plusieurs années, il est possible qu'un biais de mémorisation ait diminué l'association entre exposition au DES et hypospadias dans cette étude.

Une étude de Browsers aux Pays-Bas a conclu à un OR de 2,3 pour l'hypospadias [22], et une étude menée en 2002 à la maternité de Saint Vincent de Paul à Paris indiquait un RR de 5 [29].

Dans notre étude, les malformations ont été regroupées en catégories. Étaient incluses dans la catégorie « malformation des organes génitaux externes masculins » différentes malformations: anomalie morphologique de la verge, du méat (hypospadias), un ou deux testicules non abaissés (cryptorchidie), ambiguïté sexuelle.

Sur les cinq petits-fils DES présentant une telle malformation, on compte trois hypospadias et deux cryptorchidies. Le RR global de présenter une malformation des OGE pour les nouveau-nés garçons est de 2,88.

En faisant une analyse séparée pour l'hypospadias et la cryptorchidie, l'association entre DES et survenue de la malformation n'est significative que pour l'hypospadias, avec un RR de 6,01. Ce résultat, inférieur à celui de Klip mais supérieur à ceux de Palmer et Browsers, est proche de celui observé dans l'étude menée à Saint Vincent de Paul.

Cependant, il est possible qu'un facteur de confusion ait interféré. En effet, à l'heure où l'on s'interroge sur la possibilité de conséquences des techniques de PMA sur les

nouveau-nés [30], et n'ayant pas pu exploiter la variable du recours à la PMA, il est possible que ceci ait interféré dans nos résultats.

Comme l'hypospadias, la cryptorchidie était plus fréquente à la seconde génération DES. Rigot retient « un risque ratio de 2, soit un doublement du risque par rapport à la population générale » pour les fils DES [29].

Les autres études menées sur l'hypospadias n'ont pas analysé la cryptorchidie; nos résultats ne montrent pas un risque accru pour la troisième génération.

Par ailleurs, nous ne notons pas de cas de malformations des OGE chez les petites-filles DES de notre population. Les malformations observées à la seconde génération étaient « invisibles » à la naissance et ne se sont révélées que plus tard, lors d'examens gynécologiques pour les anomalies cervicales, des bilans d'infertilité ou des pathologies obstétricales pour les anomalies utérines.

Notre étude, ne reposant que sur l'examen clinique à la naissance ne nous permet pas de nous prononcer sur la survenue chez les filles de la troisième génération des anomalies observées chez leurs mères.

En 2007, Felix et al ont mis en évidence une augmentation de fréquence de l'atrésie de l'œsophage chez les petits-enfants DES [27].

Nous ne retrouvons pas ici ce résultat, aucun enfant de la population exposée au DES ne présentant d'atrésie de l'œsophage, ou plus globalement de malformation de l'appareil digestif. Mais cette anomalie étant très rare (environ 0,03% des nouveau-nés), et notre population exposée au DES *in utero* étant composée de seulement 573 femmes, il est possible que nous n'ayons pas pu mettre en évidence une telle association.

L'étude de Felix a été menée selon une méthodologie différente, en croisant des registres de malformations avec ceux des hôpitaux prenant en charge la chirurgie réparatrice. Pour évaluer la relation entre exposition au DES et atrésie de l'œsophage, il aurait donc fallu procéder autrement, peut être en s'associant aux services de pédiatrie s'occupant de la chirurgie réparatrice, et en recontactant les familles

d'enfants déjà opérés.

Une étude de Titus-Ernstoff et al publiée en 2010 émet l'hypothèse d'une augmentation de fréquence des malformations cardiaques chez les petites-filles DES [28]. Cependant ils nuancent leurs résultats en émettant une possible sous-déclaration des malformations cardiaques chez les filles de leur population témoin.

En effet, leur étude rapporte des taux similaires d'anomalies cardiaques chez les garçons de mères exposées au DES ou non, ainsi que chez les filles de mères exposées au DES, alors que le taux d'anomalies cardiaques est plus bas chez les filles de mères non exposées. Les anomalies ont été rapportées par les mères et leurs filles par questionnaire, il est donc possible qu'un biais de participation ait interféré. Par ailleurs, il n'est pas précisé quels genres d'anomalies cardiaques ont été rapportés.

Dans notre base de données, les malformations de l'appareil cardio-vasculaire relevées étaient d'une particulière gravité (comme la transposition des gros vaisseaux, la tétralogie de Fallot, la communication inter-ventriculaire ou auriculaire, le canal artériel, la coarctation de l'aorte, l'hypoplasie du cœur gauche), nécessitant une organisation de la naissance et une prise en charge immédiate en réanimation et chirurgie. De plus, nous n'avons que les malformations décelables à la naissance, ainsi, certaines anomalies cardiaques révélées pendant l'enfance ne nous étaient pas accessibles.

Nous ne mettons donc pas en évidence de risque plus important pour les petites-filles ou les petits-fils DES de malformations cardiaques détectables à la naissance.

Par contre, notre étude apporte un point nouveau sur la troisième génération DES.

En effet, les petits-enfants DES de notre cohorte ont un RR de 2,78 de présenter une malformation des mains ou des pieds par rapport à la population non exposée de la même période.

Sont regroupées dans la catégorie « malformations des mains ou des pieds » différentes anomalies comme les mains ou les pieds bots, l'absence de main, une anomalie morphologique du carpe ou des métacarpiens, une anomalie des plis palmaires.

Malheureusement, les cinq petits-enfants DES présentant une telle malformation étaient codés pour « autre malformation des mains ou des pieds », nous n'avons donc pas pu préciser la nature exacte de ces anomalies, ainsi que leur gravité.

A ce jour, aucune description de l'action du DES sur les extrémités des membres n'a été rapportée, aussi nous voulons être prudents dans notre interprétation. Ne pouvant pas préciser la nature de ces malformations, il existe deux possibilités.

Première possibilité, il peut s'agir de malformations consécutives à une malposition *in utero*, d'autant plus que sur les cinq petits-enfants DES présentant une malformation des mains ou des pieds, deux mères avaient une malformation congénitale de l'utérus non traitée, et une troisième avait présenté un oligo-anamnios au cours de la grossesse.

Seconde possibilité, il peut s'agir de malformations squelettiques. Dans l'étude de Titus-Ernstoff, les nouveau-nés garçons de la troisième génération présentaient un OR de 1,70 pour les anomalies squelettiques, résultat cependant non significatif [28]. Comme pour les anomalies cardiaques, il n'est pas précisé quels genres d'anomalies squelettiques ont été rapportés.

A noter que sur nos cinq petits-enfants DES avec une anomalie des mains ou des pieds, quatre sont des garçons.

Le DES est reconnu à l'origine de désordres génétiques et épigénétiques [19,20], nous pouvons nous poser la question de savoir si ces modifications interfèrent dans l'expression de gènes impliqués dans la construction osseuse des extrémités.

V- Conclusion

Cette étude s'inscrit dans la lignée de celles menées depuis une dizaine d'années sur la troisième génération DES. Savoir qu'elles ont été exposées au DES est une situation génératrice d'une grande angoisse pour les trois générations, et actuellement encore, le parcours de grossesse des femmes de la seconde génération est souvent difficile. Nous montrons dans cette étude que ces grossesses sont plus souvent pathologiques, suivies de naissances prématurées, impliquant un besoin de soins plus important des nouveau-nés.

Les études chez la souris montrant des répercussions sur plusieurs générations, l'attente est grande des études sur la troisième génération.

Nous avons par cette étude montré que des effets du DES se retrouvent chez les enfants dont les mères ont été exposées *in utero*, avec un risque accru d'hypospadias comme pour les fils de la seconde génération, et un risque accru de malformations des mains et des pieds, dont nous ne pouvons expliquer le mécanisme exact, peut être lié aux modifications génétiques et épigénétiques ou à des problèmes de malposition *in utero*. La poursuite de cette étude avec un accès aux dossiers pédiatriques des nouveau-nés serait souhaitable, afin de tenter de répondre à ces questions.

Cependant, ces malformations, bien qu'augmentées, restent tout de même rares chez les nouveau-nés de la troisième génération. Actuellement, nous n'avons pas d'argument pour proposer une prise en charge particulière des nouveau-nés DES de la troisième génération, simplement un examen clinique attentif et rigoureux comme pour tout nouveau-né. D'autres études sont nécessaires pour poursuivre les recherches, notamment pour la question des cancers, mais il faudra pour cela attendre que les petits-enfants DES atteignent un âge plus élevé.

Par ailleurs, nous ne devons pas oublier l'histoire du Distilbène et de ces générations d'hommes et de femmes qui vivent avec ses conséquences néfastes.

Récemment, le bisphénol A, oestrogéno-mimétique dont la molécule est proche de celle du DES a été interdit en France (mesure effective en 2014), mais d'autres perturbateurs endocriniens persistent dans notre environnement, ce qui doit inciter les professionnels de santé, de recherche et les organismes de surveillance à une grande vigilance avec ces molécules.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Dodds EG. Estrogenic activity of certain synthetic compounds. *Nature* 1938; 141: 247-9.
- [2] Smith OW, Smith GV, Hurwitz D. Increased excretion of pregnanediol in pregnancy from diethylstilbestrol with special reference to the prevention of late pregnancy accidents. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1946; 51: 411-5.
- [3] Dieckmann WJ, Davis ME, Rynkiewick LM, Pottinger RE. Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value? *Am J Obstet Gynecol* 1953;66:1062-81.
- [4] Herbst AL, Scully RE. Adenocarcinoma of the vagina in adolescence: a report of seven cases including six clear cell carcinomas. *Cancer* 1970;25:745.
- [5] Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med.*1971; 284: 878-81.
- [6] Spira A, Goujard J, Henrion R. L'administration de diethylstilbestrol (D.E.S.) pendant la grossesse, un problème de santé publique. *Rev. Epidem. et Santé Pub.* 1983; 31: 249-272.
- [7] Kaufman R, Binder G, Gray P, Adam E. Upper genital tract changes associated with exposure *in utero* to DES. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:51.
- [8] Kaufman RH. Upper genital tract changes and infertility in DES women. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1312.
- [9] Senekjian EK *and al.* Infertility among daughters either exposed or not exposed to DES. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:493.
- [10] Linn S, Lieberman E, Schoenbaum SC, Monson RR, Stubblefield PG, Ryan KJ. Adverse outcomes of pregnancy in women exposed to diethylstilbestrol *in utero*. *J Reprod Med* 1988; 33:3-7.
- [11] Thorp JM Jr., Fowler WC, Donehoo R, Sawicki C, Bowes WA Jr. Antepartum and intrapartum events in women exposed *in utero* to diethylstilbestrol. *Obstet Gynecol* 1990; 76:828-32.

- [12] Pons JC, Goujard J, Derbamme C, Tournaire M. Devenir des grossesses des patientes exposées *in utero* au diéthylstilbestrol. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1988;17:307-16.
- [13] Goldberg JM, Falcone T. Effect of diethylstilbestrol on reproductive function. Fertil Steril 1999;72:1-7.
- [14] Swan SH. Intra-uterine exposure to diethylstilbestrol: long-term effects in humans. Apmis 2000;108:793-804.
- [15] Cosgrove M, Benton B, Henderson BE. Male genitourinary abnormalities and maternal diethylstilbestrol. J Urol 1977 Feb;117(2): 220-2.
- [16] Gill WB, Schumacher GF, Bibbo M, Straus FH 2nd, Schoenberg HW. Association of diethylstilbestrol exposure *in utero* with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities. J Urol 1979 Jul;122(1):36-9.
- [17] Newbold RR, Hanson RB, Jefferson WN, Bullock BC, Haseman J, McLachlan JA. Proliferative lesions and reproductive tract tumors in male descendants of mice exposed developmentally to diethylstilbestrol. Carcinogenesis 2000;21:1355-63.
- [18] Newbold RR, Hanson RB, Jefferson WN, Bullock BC, Haseman J, McLachlan A. Increased tumors but uncompromised fertility in the female descendants of mice exposed developmentally to diethylstilbestrol. Carcinogenesis 1998;19:1655-63.
- [19] Newbold RR, Padilla-Banks, Jefferson WN. Adverse effects of the model experimental estrogen diethylstilbestrol are transmitted to subsequent generations. Endocrinol 2006; 147:S11-17.
- [20] Mc Lachlan JA, Burow M, Chiang TC. Gene imprinting in developmental toxicology: a possible interface between physiology and pathology. Toxicol Ltrs 2001;120:161-64.
- [21] Klip H, Verloop J, Van Gool JD, Koster ME, Burger CW, Van Leeuwen FE; OMEGA Project Group. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol *in utero*: a cohort study. Lancet 2002; 359:1102-7.
- [22] Brouwers MM, Feitz WF, Roelofs LA, Kiemeny LA, De Gier RP, Roeleveld N. Hypospadias: a transgenerational effect of diethylstilbestrol? Hum reprod 2006;21(3): 666-9.

- [23] Palmer JR, Wise LA, Robboy SJ, Titus-Ernstoff L, Noller KL, Herbst AL, Troisi R, Hoover RN. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol *in utero*. *Epidemiology* 2005;16(4):583-6.
- [24] Pons JC, Papiernik E, Billon A, Hessabi M, Duyme M. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol *in utero*. *Prenat Diagn* 2005;25(5):418-9.
- [25] Billon A. Le syndrome Distilbène: conséquences sur la deuxième et la troisième génération. Mémoire de Sage-Femme, Bourg-en-Bresse, 2004.
- [26] Kalfa N, Paris F, Soyer-Gobillard MO, Daures JP, Sultan C. Incidence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertil. Steril.* 2011;95(8): 2574-7.
- [27] Felix JF, Steegers-Theunissen RP, De Walle HE, 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(1):38.e1-5.
- [28] 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(2):377-84.
- [29] Levadou A, Tournaire M. DES (Distilbene-Stilboestrol) Trois générations: réalités-perspectives. Vigot: 2010.
- [30] Brouwers MM, Van Der Zanden LF, De Gier RP, Barten EJ, Zielhuis GA, Feitz WF et al. Hypospadias: risk factor patterns and different phenotypes. *BJU Int.* 2010;105(2):254-62.

ANNEXE

		Population DES n= 573	Population générale n=41 163	p
Âge	moyenne	31,8	32,1	0,13
Tabac pendant la grossesse*	oui	68 (11,87)	5 325 (12,94)	0,45
	<i>manquants</i>	0	2	
	non	505 (88,13)	35 836 (87,06)	
Gestité	1	201 (35,08)	13 989 (33,98)	0,96
	2	182 (31,76)	12 401 (30,13)	
	3	100 (17,45)	7 398 (17,97)	
	4 ou plus	88 (15,71)	7 375 (17,92)	
Parité	1	314 (54,8)	21 706 (52,73)	0,43
	2	193 (33,68)	12 847 (31,21)	
	3	55 (9,6)	4 685 (11,38)	
	4 ou plus	11 (1,92)	1 925 (4,68)	

Tableau 1: Caractéristiques générales des populations

		Population DES n= 573	Population générale n=41 163	Risque relatif	p
Antécédents d'ASP n (%)	0	436 (76,09)	32 412 (78,73)	0,97	0,04
	1	88 (15,36)	6 440 (15,65)	0,98	
	2	34 (5,93)	1 547 (3,76)	1,58	
	3	9 (1,57)	489 (1,19)	1,3	
	4 ou plus	6 (1,05)	275 (0,67)	1,57	
Antécédents d'AST	0	549 (95,81)	40 197 (97,65)	0,98	0.08
	1	21 (3,67)	797 (1,94)	1,89	
	2	2 (0,35)	124 (0,3)	1,16	
	3 ou plus	1 (0,17)	45 (0,11)	1,6	
Antécédents d'ITG	0	560 (97,73)	40 230 (97,73)	1	0,97
	1	13 (2,27)	877 (2,13)	1,06	
	2 ou plus	0	56 (0,14)	/	
Antécédents d'accouchement prématuré	0	511 (89,18)	39 264 (95,39)	0,93	<0,01
	1	54 (9,42)	1 611 (3,91)	2,41	
	2	7 (1,22)	249(0,61)	2,02	
	3 ou plus	1 (0,18)	39 (0,09)	1,84	
Antécédents de MAP	0	449 (78,36)	38 127 (92,62)	0,84	<0,01
	1	103 (17,98)	2 500 (6,07)	2,96	
	2	18 (3,14)	408 (0,99)	3,17	
	3 ou plus	3 (0,52)	128 (0,31)	1,68	

Tableau 2: Antécédents obstétricaux

RESUME

Objectifs: L'objectif principal de notre étude était de comparer la fréquence de malformations néonatales entre les enfants de femmes exposées au DES *in utero* et ceux de femmes non exposées.

L'objectif secondaire était de comparer les issues de la grossesse et de l'accouchement ainsi que l'état des nouveau-nés.

Méthode: Nous avons utilisé les données des accouchements de la maternité de Port-Royal survenus entre 1993 et 2005.

Résultats: Sur les 41 736 accouchements, 573 concernaient des femmes exposées au DES *in utero*. Les nouveau-nés de la population DES présentent un RR de 2,78 de présenter une malformation des mains ou des pieds, et les nouveau-nés garçons ont un RR de 6,01 de présenter un hypospadias. Les termes et les poids de naissance moyens sont plus bas dans la population DES, et on note une fréquence plus importante de transfert immédiat à la naissance.

Conclusion: Nos résultats confirment le risque augmenté d'hypospadias chez les nouveau-nés de la troisième génération DES déjà rapporté par d'autres études, et apportent un point nouveau avec un risque accru de malformations des mains et des pieds qui devra être approfondi par d'autres recherches.

Mots-clés: diéthylstilbestrol (DES), malformation des mains ou des pieds, hypospadias, troisième génération.