

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—
**Tome XXVIII
publié le 1.12.2004**



*VINGT-HUITIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2004*

Surveillance des grossesses chez les femmes exposées au DES in utero

M. TOURNAIRE, S. EPELBOIN, M.-C. LAFAY-PILLET,
S. BULWA, N. DE MEDEIROS, P. RAYNAL*
(Paris)

I. INTRODUCTION

L'histoire du diéthylstilbœstrol (DES) n'appartient pas encore au passé : ses prescriptions ont duré en France de 1950 à 1977, avec un pic de 1964 à 1974. Si le risque d'adénocarcinome à cellules claires (ACC) du col et du vagin s'amenuise, les complications de la reproduction sont à prévoir jusqu'en 2020 environ. On estime que 160 000 grossesses traitées par DES ont évolué jusqu'à terme, soit 80 000 naissances de filles. Celles-ci sont âgées en 2004 de 27 à 54 ans, le plus fort contingent se situant entre 30 et 40 ans. Étant donné l'âge tardif actuel des grossesses en France, on doit s'attendre à prendre en charge 70 000 à 100 000 grossesses à l'avenir (1).

Nous aborderons les points suivants concernant l'exposition au DES in utero :

- retentissement sur l'appareil génital féminin ;
- effets du DES sur le reste de l'organisme ;
- retentissement sur la fertilité et les grossesses ;
- retentissement sur la « troisième génération » ;
- traitements proposés ;
- prise en charge avant et pendant la grossesse.

* Service de Gynécologie-Obstétrique – Hôpital Saint Vincent de Paul
82 avenue Denfert-Rochereau – 75014 PARIS

II. RAPPEL DU RETENTISSEMENT DE L'EXPOSITION AU DES IN UTERO SUR L'APPAREIL GÉNITAL

I. Adénocarcinome à cellules claires du col ou du vagin

Le risque d'adénocarcinome à cellules claires est évalué à 1/1000 femmes exposées. En France, le nombre de cas diagnostiqués est évalué à 80.

En 1999, le registre américain recensait 715 cas enregistrés. On considère cependant qu'il comporte une forte sous-évaluation étant donné qu'il repose sur la base du volontariat (2).

Aux Pays-Bas, en 1997, le registre probablement très complet établi à partir des cas des laboratoires d'anatomie pathologique recensait 47 cas associés à une exposition au DES in utero (3). Cette étude faisait apparaître les notions suivantes :

- Il existait deux pics de fréquence des adénocarcinomes à cellules claires : l'un chez les femmes jeunes, avec une moyenne de 26 ans, l'autre dans la période post-ménopausique, avec une moyenne de 71 ans ;

- Dans le groupe des femmes jeunes, l'exposition au DES in utero était retrouvée dans seulement 64 % des cas d'ACC, et l'âge était situé entre 14 et 37 ans (moyenne 21,3) ;

- Lorsque le DES était associé, il s'agissait dans 62 % des cas d'un cancer du vagin ; lorsque l'exposition au DES n'était pas démontrée, il s'agissait dans 70 % des cas d'ACC du col ;

- Pour le deuxième pic, qui se situait entre 44 et 88 ans, il n'y avait pas eu, dans cette série, d'exposition au DES in utero.

L'hypothèse proposée par Hanselaar (3) pour ces deux pics est la suivante : on peut estimer qu'il faut 10 à 20 ans entre le début d'une anomalie cellulaire et le développement d'un cancer. L'exposition au DES in utero serait un des facteurs facilitants pour le pic d'ACC chez les femmes jeunes. La « tempête hormonale » de la période péri-ménopausique pourrait être un facteur favorisant pour le deuxième pic.

Sur un plan pratique, la question qui se pose est celle d'une éventuelle deuxième vague de ces lésions chez les femmes exposées in utero au DES lorsqu'elles parviendront à ces tranches d'âge avancées. Aux États-Unis, les prescriptions sont allées de 1946 à 1971 et ce phénomène n'a pas été observé à ce jour, à l'exception d'un cas à l'âge de 48 ans publié en 1998 (4).

*SURVEILLANCE DES GROSSESSES CHEZ LES FEMMES EXPOSÉES AU DES IN UTERO***2. Dysplasie du col**

Hatch (5) trouvait, sur 3899 femmes exposées comparées à 1374 non exposées, un risque relatif moyen de 2,1 (I.C. 95 % 1,2-3,8). Il était supérieur en cas d'exposition précoce : 2,8 (I.C. 95 % 1,4-5,5) si l'exposition avait débuté à 7 SA.

3. Adénose

Il s'agit de tissu de type glandulaire situé sur l'exocol et/ou le tiers supérieur du vagin. L'adénose a été trouvée chez 70 % des femmes exposées (2) mais ce taux varie selon la date d'administration du DES : 85 % avant 14 SA, 70 % de 14 à 21 SA, 0 % à plus de 22 SA.

L'évolution de l'adénose se fait vers la guérison spontanée par métaplasie malpighienne comme on le voit dans les ectropions en général, avec souvent des œufs de Naboth.

4. Anomalies anatomiques du col

Les anomalies anatomiques visibles à l'examen du col se trouvent dans 33 à 75 % des cas (6, 7). Elles sont d'autant plus fréquentes que l'exposition a été précoce. Elles seront décrites plus loin.

Les différents traitements appliqués sur le col, laser, électrocoagulation, conisation, peuvent aussi donner un aspect particulier et comportent un risque de complications, sténose de l'orifice externe du col et dystocie cervicale.

Anomalies de structure du tissu cervical (8) : on a observé une augmentation de la proportion de muscle lisse par rapport au collagène, des modifications des fibrilles de collagène et un taux diminué d'élastine. Ces anomalies pourraient expliquer certains accidents d'incompétence cervicale, alors que le col est de dimensions normales.

Anomalies de sécrétion : la glaire cervicale est assez souvent insuffisante en quantité ou de qualité déficiente.

5. Anomalies du corps utérin

Ces anomalies se trouvent en moyenne chez 69 % des femmes exposées (9). Kaufman les a décrites avec leurs fréquences relatives :

TOURNAIRE & COLL.

utérus en forme de T (50 %), hypoplasie du corps utérin (44 %), constrictions (24 %) avec des associations variées de ces aspects.

Nous avons trouvé 82 % d'hypoplasie et/ou d'utérus en T dans notre série de femmes prises en charge en FIV (10).

Les anomalies de l'utérus dépendent de la date d'exposition au DES : 73 % en cas d'exposition à des termes inférieurs ou égaux à 12 SA, 68 % de 13 à 18 SA et 45 % à 19 SA et au-delà. Il est à noter que l'organogénèse des canaux de Muller est terminée à 18 SA. Il est vraisemblable que les anomalies constatées après exposition postérieure à cette date correspondent à des modifications du myomètre.

Il existe une relation entre les anomalies de structure du col et les anomalies de l'utérus : les anomalies de l'utérus se trouvent dans 86 % en cas d'anomalie du col et 56 % en l'absence d'anomalie du col (9).

Il est important de préciser que dans cette description des images hystérogaphiques, comme dans la pratique, on rencontre rarement d'image de béance anatomique. Selon la définition habituelle de la béance, il s'agit d'une tunnellation, sans rétrécissement entre la cavité de l'utérus et le canal cervical. Cette absence de béance peut s'expliquer par le fait que l'utérus est souvent de dimensions réduites, tout spécialement dans ses deux tiers inférieurs. De même, la partie cervicale de l'utérus est souvent réduite dans toutes ses dimensions. Hamey (11), qui a fait des mesures du canal cervical, a trouvé un diamètre en moyenne trois fois inférieur à celui des cols non DES.

Au total, l'hystérogaphie ne permet pas d'exclure le diagnostic d'incompétence cervicale, puisqu'il s'agit habituellement, non d'une béance anatomique, mais d'une incompétence fonctionnelle. L'hystérogaphie risque donc de rassurer à tort.

Aubriot (12) considère que l'hypoplasie utérine peut se définir comme une distance entre les cornes utérines inférieure à 4 cm, ainsi qu'une distance entre le fond utérin et l'orifice interne inférieure à 2,5 cm.

Salle (13) a fait une évaluation de la vascularisation de l'utérus. Il a mis en évidence une élévation des résistances vasculaires utérines avec une mauvaise compliancé en deuxième phase de cycle. Il a émis l'hypothèse que cette anomalie de vascularisation pourrait être à l'origine du nombre élevé de fausses couches du premier trimestre.

6. Anomalies des trompes

On a décrit sous cœlioscopie des trompes grêles, des pavillons avec franges mal développées et parfois un orifice tubaire très étroit.

SURVEILLANCE DES GROSSESSES CHEZ LES FEMMES EXPOSÉES AU DES IN UTERO

L'hystérogaphie montre parfois des anomalies de la muqueuse tubaire mais le plus souvent un aspect normal. Ces aspects ne suffisent pas à expliquer le taux élevé des grossesses extra-utérines qui pourraient être liées à des anomalies fonctionnelles de la muqueuse.

La présence de grappes d'hydatides sessiles de Morgagni est quasi constamment observée à la cœlioscopie. Leur inclusion dans la séreuse tubaire, et le rétrécissement luminal qu'elles entraînent pourraient contribuer à expliquer la survenue des GEU.

7. Anomalies des ovaires

Cycle menstruel : il a été noté des irrégularités menstruelles plus fréquentes dans le cas de DES (32 % pour 15 % dans le groupe témoin) ainsi qu'une diminution globale du flux menstruel qui pourrait être attribuée à la plus petite surface endométriale (2).

Plus récemment, les équipes d'AMP ont constaté une augmentation des insuffisances prématurées de la réserve ovarienne en follicules antraux.

Il n'a pas été observé de différence d'âge de ménopause entre femmes exposées ou non exposées.

8. Endométriose

Il a été rapporté une plus grande fréquence d'endométriose (47 % après DES contre 39 % chez les femmes non exposées) (11).

III. RAPPEL DES AUTRES MODIFICATIONS DE L'ORGANISME

Modifications immunologiques : Burke (14) a observé une altération de la réponse immunologique chez les femmes exposées in utero au DES. En comparant 13 femmes exposées et non exposées, il a trouvé une réaction immunitaire une fois et demi à trois fois plus forte en réponse à un stimulant des cellules T. Il évoque une altération de l'immunité cellulaire et une possible augmentation des maladies auto-immunes.

Modifications psychiques : une étude (15) a trouvé une vulnérabilité accrue avec la survenue de troubles psychiatriques tels qu'anxiété, dépression, anorexie mentale d'une fréquence multipliée par deux.

Les mêmes constatations ont été faites chez les garçons et les filles DES. Le rôle des œstrogènes de synthèse sur le processus de maturation cérébral a été évoqué.

Swan a rapporté une diminution des capacités d'orientation spatiale. Cependant, l'unanimité n'est pas faite sur l'éventualité de ces conséquences psychiques.

IV. RETENTISSEMENTS SUR LA REPRODUCTION

A. Fertilité

Une synthèse des résultats publiés a été donnée par Palmer en 2001 (16) : si on retient comme définition l'absence de grossesse désirée après un an, le risque relatif de stérilité est de 1,8 (I.C. 95 % 1,6-2,1). Ce risque est augmenté en cas d'anomalie de l'utérus : 7,7 (I.C. 95 % 2,3-25) et en cas d'anomalie des trompes : 2,4 (I.C. 95 % 1,2-4,6).

Parmi les causes, on retrouve (17) :

- Les perturbations de la fonction ovarienne dominées par l'insuffisance prématurée de réserve ovarienne ;
- La stérilité cervicale liée à une anomalie du col ou le plus souvent à une anomalie quantitative et/ou qualitative de la glaire pré-ovulatoire. Elle est attestée par un test de Hühner négatif ou faible. Elle peut être générée ou aggravée par des traitements locaux, laser ou conisation ;
- L'augmentation de fréquence de l'endométriose ;
- Les anomalies de la cavité utérine (effet « mécanique ») ;
- Les difficultés d'implantation embryonnaire : ces difficultés d'implantation étudiées récemment pourraient avoir une cause utérine plus fonctionnelle que mécanique (18).

Une étude prospective a évalué la survenue d'une grossesse en fonction du statut endométrial (7). Celui-ci apparaît comme un des critères les plus significatifs et la fréquence des endomètres inadéquats est significativement plus élevée chez les femmes exposées. L'exposition au DES pourrait aussi toucher la vascularisation utérine et diminuer la compliance des vaisseaux utérins. Salle (13) formule deux hypothèses : le DES entraînerait une anomalie histologique au niveau des artères utérines. Les artères pourraient aussi être insensibles à l'action vasodilatatrice de l'œstradiol. Il en résulterait une diminution du flux sanguin nécessaire à une bonne implantation embryonnaire. L'absence d'implantation et les fausses couches spontanées très précoces seraient

SURVEILLANCE DES GROSSESSES CHEZ LES FEMMES EXPOSÉES AU DES IN UTERO

plutôt d'origine fonctionnelle que mécanique ou encore liées à l'association des deux anomalies (10). Une étude de l'endomètre réalisée par hystérocopie, échographie, doppler et IRM apporte des éléments en faveur de l'hypothèse vasculaire grâce à une évaluation de la vascularisation et de la zone jonctionnelle entre l'endomètre et le myomètre (19). Chez les sept femmes dont l'endomètre était particulièrement fin, sans modification spécifique entre la phase pré-ovulatoire et la phase lutéale pendant laquelle les résistances vasculaires étaient élevées, l'IRM a retrouvé une zone jonctionnelle de faible épaisseur ;

- Les anomalies tubaires (effet premier ou secondaire par augmentation de fréquence des GEU) ;
- La perturbation des réactions immunitaires qui sont excessives a été évoquée dans la pathologie de la fertilité : il s'agit pour l'instant d'une hypothèse non confirmée.

L'ensemble de ces motifs d'infertilité induit pour environ 1/3 des femmes ayant un projet d'enfant une aide médicale à la procréation, soit insémination intra-utérine en cas de dysovulation ou stérilité cervicale, soit fécondation in vitro.

B. Grossesse

Deux revues générales retenant les essais contrôlés apportent des informations précises sur l'évolution des grossesses : celle de Goldberg (8), rassemblant 10 études, et celle de Swan (2), portant sur 7. Nous rapporterons aussi les expériences françaises avec l'enquête du CNGOF (20), portant sur 110 grossesses chez 57 patientes, et la série de Saint-Vincent-de-Paul rassemblant 471 grossesses chez 378 femmes (7).

L'évolution des grossesses après exposition au DES peut être simple et normale mais le taux d'accidents (grossesses extra-utérines, fausses couches précoces, fausses couches tardives et prématurité) est statistiquement plus élevé (tableaux I, II et III).

Grossesse extra-utérine

Goldberg (8) a rapporté le taux de grossesses extra-utérines de 5 % contre 0,5 % dans le groupe témoin, soit un risque relatif de l'ordre de 10 (tableau I). Dans la synthèse de Swan (2), le risque relatif était de 13,5 en cas d'anomalies anatomiques et de 8,6 pour l'ensemble des cas DES. Dans l'étude du CNGOF (20), le taux de grossesses extra-utérines était de 15 % contre 2 % dans le groupe témoin (RR 7,5). Dans notre série, les GEU représentaient 5,2 % des grossesses antérieures, augmentation significative ($p < 0,01$) vis-à-vis des témoins (7).

TOURNAIRE & COLL.

Tableau I. Évolution des grossesses après exposition au DES in utero à partir de 10 essais contrôlés, d'après Goldberg (8)

Évolution	Témoins %	DES %	RR
GEU	0,5	5	10
Avortements spontanés	13	24	1,8
Prématurés	7	14	2
Accouchements à terme	83	59	0,7
Enfants vivants	92	76	0,8

Tableau II. Évolution des grossesses dans 7 essais contrôlés après exposition au DES in utero. Influence des anomalies du vagin, du col et de l'utérus, d'après Swan (2)

Évolution	Témoins %	DES avec anomalies %		DES Total %	Risque relatif (IC 95 %)	
		Vagin Col	Utérus		DES + anomalies	DES total
GEU	0,5	6,3	7,6	4,4	13,5 (2,1-84,7)	8,9 (3,4-21,9)
Avortements spontanés	13	19	36	23	2,6 (1,8-3,8)	1,8 (1,5-2,2)
Accouchements prématurés	2	75	38	13	9,6 (4,0-23,4)	4,7 (2,8-7,9)
Grossesses n'atteignant pas le terme	15	67		41	4,9 (3,1-7,7)	2,7 (2,2-3,0)
Grossesses à terme	85	33		59	0,39	0,69

Tableau III. Évolution des grossesses après exposition au DES in utero, GEU exclues, d'après Pons (20)

Évolution	Témoins % N = 194	DES % N = 91
FCS 1 ^{er} trimestre	10	37
FCS 2 ^e trimestre	0,5	14
Accouchements prématurés	6	6
Prématurité vraie (prématurés/accouchements)	6,8	13,3
Accouchements à terme	83,5	43

SURVEILLANCE DES GROSSESSES CHEZ LES FEMMES EXPOSÉES AU DES IN UTERO

Avortements spontanés

Il est essentiel de distinguer les avortements du premier trimestre, qui correspondent à un arrêt d'évolution de la grossesse, des avortements tardifs qui sont le plus souvent de type « mécanique » liés à une incompétence cervicale. Cette incompétence cervicale se définit comme le raccourcissement, l'effacement et la dilatation parfois indolore du col de façon prématurée au cours de la grossesse, principalement au cours du second trimestre.

Malheureusement, les avortements du premier trimestre sont rarement distingués des avortements tardifs dans la littérature.

Pour Goldberg (8), le taux global d'avortements spontanés était de 24 % après DES et 13 % en l'absence d'exposition. Pour Swan (2), il était de 23 % contre 13 % chez les témoins.

Avortements du premier trimestre

Dans l'étude de Kaufman en 1980 (9), on distinguait le taux de fausses couches précoces en fonction de la présence d'anomalies utérines (26 %), ou avec un utérus normal (21 %). L'étude de Kaufman en 2000 (21) est la suite de l'étude classique de Dieckman en 1953 puisqu'elle a repris la même cohorte. Le taux d'avortements du premier trimestre était de 29,6 % après exposition contre 23,5 % sans exposition (IC 1,33, 1,13-1,53).

Dans l'étude de Levine (22), le taux de fausses couches du premier trimestre était de 22,5 % pour l'ensemble des femmes exposées, 25,8 % en cas d'anomalies utérines et 12,9 % en l'absence d'anomalie.

Pons (20) trouvait 37 % de fausses couches du premier trimestre en cas d'exposition au DES et 10 % chez les témoins, donc un risque relatif de 3,7.

Dans notre étude (7), les avortements du premier trimestre (de 1 à 7 par patiente) représentaient 36 % des grossesses antérieures. La différence était significative avec les témoins (17,6 %).

Retenons que le nombre de ces fausses couches du premier trimestre est notablement augmenté en cas d'exposition au DES avec un risque relatif de 1,3 à 3,7 ; le risque est plus élevé en cas d'anomalies utérines. En fonction des hypothèses avancées pour ces accidents, en particulier les fausses couches précoces à répétition, différents traitements ont été proposés : aspirine en début de grossesse (13), vasodilatateurs avant la grossesse (7) et plastie d'agrandissement (23).

Avortements spontanés tardifs (tableau IV)

Les taux observés au cours du deuxième trimestre étaient pour Kaufman (21) de 6,3 % contre 1,6 % pour les témoins et, pour Pons

TOURNAIRE & COLL.

Tableau IV. Avortements spontanés tardifs après exposition au DES in utero

Auteurs	Témoins %	DES %
Kaufman (2 ^e trimestre)	1,6	6,3
Pons (2 ^e trimestre)	0,5	14
Levine (16-25 SA)	–	5
Epelboin (16-23 SA)	–	8,6

(20), de 14 % contre 0,5 % chez les témoins. En prenant en compte la période de 16 à 25 semaines, Levine (22) trouvait un taux de 5 %.

Dans notre série (7), le taux des avortements tardifs de 15 à 23 SA était de 8,6 % des grossesses antérieures.

Ces avortements tardifs, tout spécialement entre 17 et 21 SA, constituent une particularité de l'exposition au DES. Les hypothèses pour expliquer ces avortements tardifs de type mécanique sont d'une part les dimensions réduites de la cavité dans les hypoplasies utérines, d'autre part l'incompétence cervicale en cas d'hypoplasie du col ou d'anomalies de structure du col. Le rôle de l'infection ascendante par un col perméable a aussi été évoqué.

Prématurité (tableau V)

Globalement, le taux de prématurité va de 12,6 % (7) à 14 % (8).

Dans la synthèse de Swan (2), le taux de prématurité moyen après DES était de 13 % mais, en cas d'anomalie du col ou du corps utérin, ce taux était fortement augmenté, de 19,2 %.

Tableau V. Accouchements prématurés après exposition au DES in utero

Auteurs	Témoins (%)	DES total (%)	RR DES total	RR DES + anomalies col, utérus
Epelboin	4,5	12,6	1,9	–
Goldberg	7	14	2	–
Pons	6,8	13,3	1,9	–
Swan	2	13	4,7	9,6

Accouchements à terme

Goldberg (8) a trouvé un taux d'accouchements à terme de 59 % après exposition pour 83 % dans le groupe témoin. Swan (2) a trouvé un pourcentage des grossesses arrivant à terme de 59 % pour le groupe DES dans son ensemble, de 33 % chez les femmes exposées

SURVEILLANCE DES GROSSESSES CHEZ LES FEMMES EXPOSÉES AU DES IN UTERO

avec anomalies du vagin, du col ou du corps utérin et de 85 % chez les témoins respectivement.

Pour Pons, le taux d'accouchements à terme est de 43 %.

Retenons que globalement la moitié environ des grossesses DES arrivent à terme. Cependant, dans cette population on doit distinguer deux catégories selon qu'il y a ou non une anomalie utérine. D'après la synthèse de Swan (2), on peut retenir qu'un tiers des grossesses arrivent à terme en cas d'anomalies contre 2/3 environ en l'absence d'anomalies.

Il apparaît aussi que pour la première grossesse le risque d'accidents est élevé : taux d'accouchements à terme 37 % (20).

Cependant, il est important de noter que pour des grossesses de rang supérieur, le fait d'avoir eu un ou plusieurs accouchements à terme ne met pas à l'abri d'un accident de fausse couche tardive ou de prématurité. Il s'agit là d'une particularité du DES dont on doit tenir compte pour la surveillance des grossesses.

Cas particulier des grossesses gémellaires

Ces grossesses sont particulièrement redoutées puisqu'elles sont censées ajouter au risque de prématurité des grossesses gémellaires celui qui est attaché au DES. Cependant, dans l'étude d'Epelboin (7) portant sur 16 grossesses gémellaires et 7 témoins, les termes de naissances n'étaient pas statistiquement différents. Sur 16 grossesses DES, toutes cerclées, 7 se sont terminées prématurément (44 %) : 4 entre 33 et 36 SA, 2 entre 28 et 32 SA et 1 avant 28 SA. Parmi les 7 grossesses témoins, il y avait 5 accouchements prématurés (4 entre 33 et 36 SA et 1 avant 28 SA).

Autres particularités

Linn (24) a trouvé au cours de la grossesse et de l'accouchement une augmentation significative de certains événements : saignements au cours du premier trimestre, prééclampsie, rupture prématurée des membranes, siège, placenta praevia (tableau VI).

Mittendorf (25) a noté une augmentation des cas de prééclampsie et d'hématomes rétroplacentaires non retrouvée par Bamigboye (26).

Des cas exceptionnels de rupture utérine ont été décrits : un cas à 12 SA au niveau du fond de l'utérus (27), deux autres cas ont été rapportés par Adams (28) et Williamson (29).

Thorp (30) a trouvé un taux plus élevé de césariennes, un taux d'hémorragies de plus de 400 ml en cours d'accouchement supérieur et surtout un taux augmenté d'hémorragies post-partum demandant des transfusions.

Dans la série d'Epelboin (7), le taux de césariennes n'était pas différent de celui des témoins. Le nombre d'hémorragies de la délivrance

TOURNAIRE & COLL.

Tableau VI. Particularités des grossesses et accouchements après exposition au DES in utero, d'après Linn (24)

Événements	Témoins (%)	DES (%)	p < 0,5
Saignements 1 ^{er} trimestre	9,2	25,5	+
Saignements 2 ^e trimestre	3,8	4,5	
Saignements 3 ^e trimestre	4,8	5,5	
Pré-éclampsie	3,5	7,5	+
Travail prématuré	3,8	10,5	+
HRP	1,2	2,0	
RP membranes	4,4	8,0	+
Siège	4,2	13,0	+
Placenta praevia	0,5	2,0	+
Souffrance foetale aiguë	3,2	5,0	

sévères (transfusion ou transfert pour embolisation) était plus élevé (7 cas) que dans le groupe témoin (0).

L'évaluation des courbes de dilatation n'a pas montré de différence pour un premier accouchement. En revanche, la dilatation était plus lente de façon significative pour les accouchements de rang supérieur (30). Dans le groupe des menaces sévères d'accouchement prématuré avec col très modifié, l'accouchement peut être très rapide.

Grossesse après adénocarcinome à cellules claires du col ou du vagin

Dufour (31) a rapporté 8 cas d'ACC, 4 du col, 3 du vagin et 1 du col et du vagin traités de façon conservatrice et souhaitant une grossesse.

Parmi ces 8 patientes, deux ont obtenu des grossesses. L'une a obtenu trois grossesses spontanées, la première s'est terminée par une fausse couche précoce, la deuxième et la troisième par des naissances à terme par césarienne. Pour l'autre patiente, la grossesse a été obtenue après stimulation et insémination avec spermatozoïdes du conjoint et s'est terminée par une naissance par voie basse à 35 SA. Une deuxième grossesse obtenue par FIV est actuellement en cours de troisième trimestre.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'autre cas de grossesse après ACC. Ceci s'explique probablement par le recours habituel à l'hystérectomie pour le traitement des ACC.

SURVEILLANCE DES GROSSESSES CHEZ LES FEMMES EXPOSÉES AU DES IN UTERO

Relation entre accidents obstétricaux des mères et filles DES

La question soulevée est celle d'une relation entre les accidents de grossesse chez les filles DES et l'augmentation des accidents obstétricaux de leurs mères pour lesquelles celles-ci avaient été traitées par DES. Barnes (32) n'a pas trouvé de relation entre les pathologies obstétricales des mères et des filles.

État des nouveau-nés (tableau VII)

Linn (24) a évalué l'état des nouveau-nés. Il apparaît un certain nombre de différences significatives, mais la plupart des anomalies constatées sont en fait liées à la prématurité.

On redoute surtout la grande prématurité qui est en effet à l'origine d'un nombre plus élevé d'hospitalisations en néonatalogie, de difficultés respiratoires, de décès et de séquelles.

Tableau VII. État des nouveau-nés de femmes exposées au DES in utero, d'après Linn (24)

Enfants	Témoins %	DES %	p < 0,5
Anomalies majeures	2,7	5	+
Anomalies mineures	6,3	6,5	
Poids de naissance < 2 500 g	7,7	21	+
Âge gestationnel < 37 SA	7,3	18	+
Mort-né	0,6	1,0	
Infection néonatale	1,1	1	
Hospitalisation en néonatalogie	17,1	22	+
Score d'Apgar < 6	7,7	9,5	
Problèmes respiratoires	5,1	12,0	+
Sexe masculin	51,1	46	+

V. RETENTISSEMENT SUR LA TROISIÈME GÉNÉRATION

Ce sujet est l'objet de fortes inquiétudes parmi les femmes exposées.

Chez l'animal, il a été observé sur la troisième génération de souris, chez les mâles des cancers du testicule, chez les femelles des adénocarcinomes (33, 34). Dans l'espèce humaine, l'effet sur la troisième génération est en cours d'évaluation. Chez les garçons, on a mis en

évidence une augmentation de fréquence des hypospades (4 cas pour 250 garçons), ce qui donne un risque relatif de 21,3 (35).

Dans une étude de Kaufman (36), 28 filles de troisième génération DES ont été examinées. Alors que leurs mères présentaient des anomalies typiques du DES au niveau de la filière génitale, aucune de ces filles ne présentait d'anomalie. Kaufman considère que la transmission d'effets du DES sur la troisième génération est improbable.

En 2003, Blatt (37) a publié un cas de carcinome à petites cellules de l'ovaire, rare chez les adolescentes (1 % des tumeurs à cet âge). On a noté que sa mère avait été exposée au DES in utero. Le commentaire fait par les auteurs est que, bien qu'anecdotique, ce cas évoque la possibilité d'un effet de l'exposition au DES sur la troisième génération. La question de cette transmission peut donc être posée mais un tel cas isolé n'apporte pas d'élément substantiel pour cette théorie.

À ce jour, on peut donc conclure avec Kaufman (35) qu'il n'y a pas, en dehors des cas d'hypospades, de données démontrant la survenue d'anomalies de la troisième génération, tout spécialement chez les filles.

VI. TRAITEMENTS PROPOSÉS

I. Hystéroplastie d'agrandissement

Principe : la réduction de volume de la cavité utérine observée dans des utérus DES avec des aspects d'éperons sous-cornuaux et d'anneaux de striction paraît due à la présence d'un myomètre excédentaire. L'intervention a pour but d'améliorer la fertilité ou de réduire le risque de fausses couches précoces à répétition en augmentant le volume de la cavité par incision du myomètre. Ce sujet a été l'objet d'un travail de l'ANAES (23) dont voici les principaux éléments.

L'intervention consiste à inciser sous contrôle visuel le myomètre. L'objectif est d'obtenir une cavité triangulaire. Un contrôle habituellement par hystérographie est réalisé deux mois après l'intervention.

Résultats. Parmi quatre études rétrospectives, deux permettaient d'apprécier la faisabilité de la méthode. Les deux autres avaient pour but d'évaluer les résultats, mais il n'existe aucune étude comparative permettant d'apprécier l'efficacité réelle de cette chirurgie pour la stérilité ou pour les fausses couches à répétition.

SURVEILLANCE DES GROSSESSES CHEZ LES FEMMES EXPOSÉES AU DES IN UTERO

Deux cas de placenta accreta ont été rapportés dans une étude et deux cas de synéchie post-opératoire.

Dans la série d'Epelboin (7), parmi les 7 cas d'hémorragies sévères de la délivrance chez les femmes exposées au DES, 3 sont survenues chez des femmes ayant eu une hystéroplastie d'agrandissement.

Cette technique crée des cicatrices endométriales et myométriales et expose au risque de perforation utérine comme toute hystérochirurgie.

Des cas de rupture utérine ont été rapportés après hystéroscopie opératoire (38).

Après cette intervention, l'utérus doit être considéré comme cicatriciel.

La complication redoutée est l'anomalie d'insertion du placenta avec fréquence accrue des placentas accretas et des hémorragies de la délivrance.

Application pour la pratique : « en 2003, les données des quatre études ne permettaient pas d'apprécier l'efficacité et la sécurité de l'hystéroplastie d'agrandissement dans le traitement des anomalies utérines secondaires à l'exposition au DES ».

« Cette intervention ne peut pas être systématique : des patientes exposées au DES in utero ayant des dysmorphies utérines notables ont pu mener des grossesses à terme. 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. Les experts recommandent qu'elle soit effectuée par un chirurgien ayant une bonne expérience de l'hystéroscopie » (23).

2. Cerclage

A. Cerclage prophylactique

Ce cerclage est pratiqué habituellement à 15 ou 16 SA, voire plus tôt en cas d'antécédents d'avortement par incompetence cervicale plus précoce.

Avantages du cerclage

L'étude qui fait autorité est celle du *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (39) qui conclut à « **une réduction de la prématurité en cas de haut risque d'accouchement prématuré** ».

Inconvénients du cerclage

Il s'agit d'une intervention qui demande le plus souvent une anesthésie générale ou loco-régionale. La rupture des membranes lors du

cerclage est un évènement exceptionnel (1/647 cerclages dans l'étude du *Royal College*). Une fièvre post-partum a été trouvée dans 6 % des cas dans le groupe cerclage contre 3 % dans le groupe sans cerclage.

Techniques

Shirodkar (40) a proposé une technique avec incision vaginale, décollement vésical pour placer le matériel le plus près possible de l'orifice interne du col. Dans une variante, Gervaise (41) emploie une bandelette prothétique et un fil supplémentaire afin d'éviter le déplacement de la bandelette. Ces techniques avec incision ont deux inconvénients : le décollement vaginal peut s'accompagner de saignements parfois assez abondants et elles exigent une naissance par césarienne.

Mac Donald (42) : un fil ou une bandelette est placé par faufilage à la jonction exocolvagin, ce qui permet son ablation en fin de grossesse et l'accouchement par voie vaginale est accepté. Cette technique a l'avantage de la simplicité mais elle n'est pas adaptée aux cols hypoplasiques fréquents dans le cas d'exposition au DES. Cette difficulté est soulignée par Levine (22) et par Goldberg (8). On ne peut en effet espérer un quelconque effet de renfort par un fil placé sur l'extrémité d'un col de 1 centimètre de long, ce qui définit le col hypoplasique (figure 1).

C'est pour cette raison que nous proposons une adaptation de la technique de Mac Donald.

Figure 1. Col hypoplasique après exposition au DES



Technique de Mac Donald adaptée aux cols hypoplasiques (43) (fig. 2 à 5)

Grâce à une traction sur le col vers le haut avec une bonne exposition par des valves vaginales en repoussant fortement le périnée en arrière, l'utérus est extrait et sa portion isthmique devient accessible. En arrière, une bandelette peut être insérée ainsi à 4 ou 5 cm de l'orifice cervical externe au niveau de l'insertion des ligaments utérosacrés. La

SURVEILLANCE DES GROSSESSES CHEZ LES FEMMES EXPOSÉES AU DES IN UTERO

Figure 2. Technique de Mac Donald modifiée. Cerclage du col hypoplasique : exposition de la face postérieure de l'isthme.

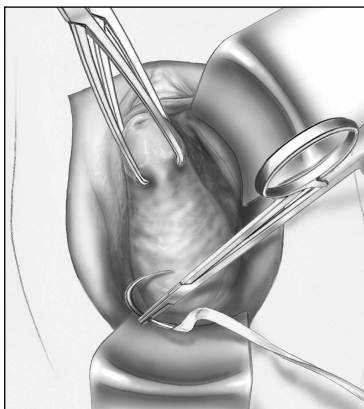


Figure 3. Cerclage du col hypoplasique. Premier temps de « 6 heures à 3 heures »

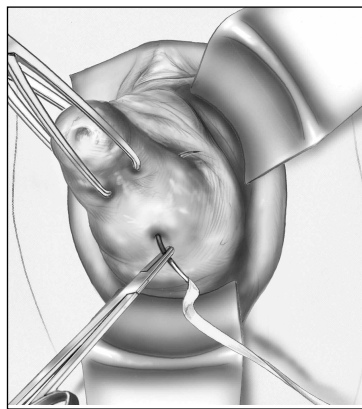


Figure 4. Cerclage du col hypoplasique. Deuxième temps de « 3 heures à midi »

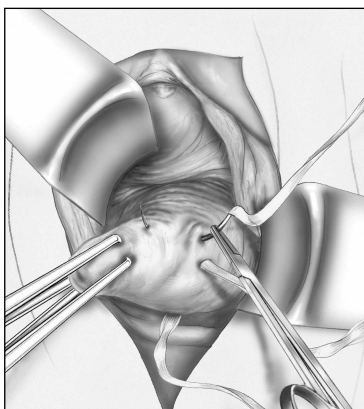
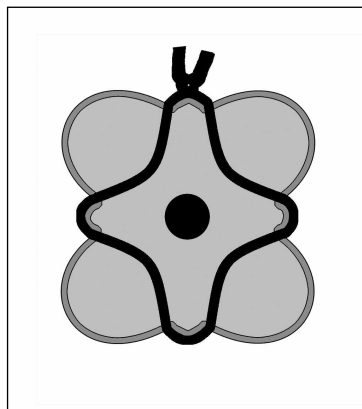


Figure 5. Trajet schématique de la bandelette



bandelette est passée en deux fois à gauche puis en deux fois à droite avec la deuxième aiguille, en mordant profondément dans le massif cervical et en laissant 8 mm entre la sortie et l'entrée de la bandelette pour assurer un effet de capiton. Latéralement, la bandelette se trouve à 3 ou

4 cm environ de l'orifice externe du col. En avant, la bandelette est insérée à 2,5 cm environ de l'orifice externe à la limite de la vessie. La longueur cervicale, évaluée cliniquement, passe ainsi de 10 mm environ avant le cerclage à 26 mm en moyenne. À l'échographie, la longueur cervicale passe en moyenne de 26 mm à 39 mm. Le cerclage est enlevé en consultation à 37 SA. Lorsque la bandelette est très incrustée, une analgésie peut être nécessaire.

Notons que cette technique, initialement décrite pour les cols hypoplasiques, peut aussi être appliquée aux cols non hypoplasiques : elle permet de réduire le risque de migration du matériel soit vers le canal cervical soit à l'extrémité du col.

Cerclage par voie abdominale : initialement décrit par Benson (44), cette technique a comme indication la difficulté de réaliser un cerclage par voie vaginale donc éventuellement les cols hypoplasiques ou des antécédents d'échec de cerclage par voie vaginale.

On a recours à une laparotomie pour mettre en place le cerclage et la naissance se fait par césarienne.

Von Theobald (45) et Gallot (46) ont proposé récemment le **cerclage par voie coeloscopique**.

Indications

Les conclusions de l'essai contrôlé coordonné par le *Royal College* sont les suivantes : « le cerclage du col devrait être proposé aux femmes à haut risque, telles que celles qui ont une histoire de trois grossesses ou plus se terminant avant 37 semaines ». Certains interprètent cette phrase en considérant qu'il faut attendre plusieurs accidents avant de pratiquer un cerclage. En réalité, si les antécédents obstétricaux constituent un excellent marqueur de risque de prématurité, il existe des situations qui comportent un risque de même niveau parfois dès la première grossesse : c'est le cas des situations d'exposition au DES avec haut risque de fausse couche tardive (6,3 à 14 %, tableau IV) et de prématurité (19,2 %) en cas d'anomalies utérines (Swan, tableau II).

Il n'y a pas d'essai prospectif contrôlé sur le cerclage en cas d'exposition au DES in utero et les indications pour cette population sont en fait très variables selon les équipes.

Ludmir (47), dans une étude prospective non contrôlée sur 63 patientes, pratiquait un cerclage en cas d'hypoplasie à titre prophylactique, et un cerclage thérapeutique à un terme plus avancé en cas de modification du col. Il a observé une augmentation moyenne de durée de grossesse. Il conclut en recommandant un cerclage pour toutes les patientes exposées au DES, qu'il y ait ou non hypoplasie cervicale.

SURVEILLANCE DES GROSSESSES CHEZ LES FEMMES EXPOSÉES AU DES IN UTERO

Pour Kaufman (9) et dans les recommandations de l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (48), le cerclage est indiqué lorsqu'il y a eu un accident caractéristique de l'incompétence cervicale.

Certains ne pratiquent le cerclage qu'après deux, voire trois accidents d'avortement tardif ou d'accouchement prématuré (49).

Dans notre équipe, nous avons adopté l'attitude intermédiaire suivante : le cerclage est indiqué dans la population DES à haut risque soit après un ou plusieurs accidents de type incompétence cervicale, avortement deuxième trimestre ou accouchement prématuré, soit devant un haut risque lié à des anomalies de l'utérus, en pratique en cas d'hypoplasie cervicale et/ou en cas d'hypoplasie sévère du corps utérin, ceci éventuellement dès la première grossesse. Cette indication de cerclage en fonction des antécédents ou en cas de col hypoplasique est celle qui est recommandée par Salle (50).

Dans notre série (7), le taux de cerclages prophylactiques était de 42 % pour les femmes exposées contre 2,3 % pour les témoins.

B. Cerclage thérapeutique

Le cerclage est alors appliqué devant un raccourcissement du col lors de la surveillance clinique ou échographique et éventuellement devant une sacculation des membranes dans le canal cervical. Michaels a proposé cette attitude (51). On peut objecter que ce cerclage est d'indication tardive par rapport aux dates des accidents DES et qu'il sera pratiqué dans des conditions moins favorables avec risque accru de rupture des membranes (52).

Dans notre série (7), le taux de cerclages thérapeutiques était de 1 % contre 0 % chez les témoins.

3. Traitements médicaux

Les tocolytiques peuvent être employés selon les mêmes modalités que dans les autres menaces d'accouchement prématuré.

Les corticoïdes sont indiqués en cas de menace d'accouchement imminent et non à titre systématique.

VII. PRISE EN CHARGE AVANT UNE GROSSESSE ET SUIVI GYNÉCOLOGIQUE

1. Interrogatoire

Il faut reconstituer l'histoire DES.

L'exposition au DES est parfois déjà connue de la mère et de la fille qui souhaitent des informations à l'occasion d'un désir de grossesse.

Histoire DES non connue : certaines questions peuvent aider à retrouver l'exposition : naissance en France entre 1950 et 1977, problèmes de grossesse chez la mère, fausse couche, prématurité, notion de prise de comprimés. Le souvenir de la prise de DES n'est pas toujours précis. Tilley (53) a trouvé que 29 % des femmes traitées ne se souvenaient pas de la prise de médicaments et 8 % n'avaient la prise de médicaments alors que celle-ci était mise en évidence par l'analyse du dossier.

Il peut être utile de faire le point sur les connaissances de la fille et éventuellement de la mère, sur l'incidence du DES. Que connaît-elle des effets du DES ? Quelle a été sa réaction à l'annonce de cette exposition ? Quelle a été la réaction de sa mère ? A-t-elle déjà eu des examens, quels conseils ont été reçus ? Est-ce que cette exposition au DES a une interférence sur la relation mère et fille ? Une partie de l'interrogatoire portera sur l'histoire gynécologique, régularité des cycles ou non, date des derniers frottis, antécédents obstétricaux à la recherche d'accidents évocateurs.

2. Examen

Il permet assez souvent de découvrir l'exposition au DES et réalise une première évaluation : recherche d'anomalies évocatrices au spéculum telles qu'hypoplasie cervicale (fig. 1), saillie antérieure en casquette d'aviateur, sillons circulaires autour du col ou sillons irréguliers, bourrelés, crêtes, pseudo-polypes, orifice cervical irrégulier chez une nullipare, diaphragmes vaginaux ; 75 % des patientes de notre population exposée présentaient au moins une de ces anomalies (54).

L'adénose peut être diagnostiquée devant l'aspect rosé du tissu glandulaire. Elle est mieux mise en évidence par le test au lugol qui va montrer soit une zone iodo-négative soit une métaplasie avec recouvrement progressif par un épithélium de faible épaisseur, moins riche en

SURVEILLANCE DES GROSSESSES CHEZ LES FEMMES EXPOSÉES AU DES IN UTERO

glycogène, qui prend donc faiblement le lugol, ce qui donne un aspect chamois inhomogène typique. La présence d'anomalies de structure du col ou du vagin donne une information indirecte sur le corps de l'utérus, puisqu'en cas d'anomalie du col une malformation de l'utérus est retrouvée dans 86 % contre 56 % lorsque le col est normal (6).

Un frottis annuel est pratiqué avec une technique un peu particulière : outre les prélèvements de l'endocol et de l'exocol, il est recommandé de faire des prélèvements sur toute lésion suspecte et sur les deux tiers supérieurs du vagin à la recherche d'un ACC.

L'hypoplasie du col est diagnostiquée par le toucher vaginal plus sûrement que par l'examen au spéculum. La longueur du col sera évaluée latéralement entre le sommet du col et le cul de sac vaginal (en avant ou en arrière, la mesure de cette longueur du col peut être faussée par la position antéfléchie ou rétrofléchie du corps utérin). L'hypoplasie se définit comme un col dont la saillie intravaginale est inférieure ou égale à 1 cm.

Il est recommandé de faire un palper de la paroi vaginale à la recherche d'une zone indurée qui peut être révélatrice d'un adénocarcinome à cellules claires. Cette lésion peut en effet être cachée sous une muqueuse normale.

3. Contraception

Mieux vaut prévoir une contraception adaptée et éviter les IVG chirurgicales. Un curetage ou une aspiration pourrait ajouter des synéchies aux anomalies de l'appareil génital. Il faut aussi rappeler que ces femmes ont un risque élevé de grossesses extra-utérines. Il faut donc choisir une méthode qui écarte ce risque. La contraception la plus adaptée habituellement est la pilule œstroprogestative (il n'a pas été mis en évidence de risque particulier chez ces femmes antérieurement exposées aux œstrogènes).

Les micro-progestatifs classiques doivent être évités parce que l'ovulation est souvent maintenue et qu'ils n'effacent pas le risque de grossesse extra-utérine. En revanche, les progestatifs type Cérazette® en continu ou les macro-progestatifs discontinus qui donnent un blocage d'ovulation peuvent être utilisés.

Il convient d'éviter une contraception par stérilet qui ne met pas non plus à l'abri d'une grossesse extra-utérine.

La contraception mécanique, en particulier par préservatifs, est acceptable.

4. Examens complémentaires en cas de projet d'enfant

– Échographie : elle peut apporter des informations utiles sur l'utérus : dimensions extérieures, forme et dimensions de la cavité utérine, forme et dimensions du col utérin. Dans le cas d'un bilan d'infertilité ou de fausses couches à répétition, l'échographie couplée au doppler apportera des informations intéressantes quant au pronostic d'implantation de l'embryon : statut de l'endomètre, résistances vasculaires, puisqu'il semble qu'une partie des accidents, stérilité, fausses couches à répétition, puisse être expliquée par des anomalies de l'endomètre (19) ou par des anomalies de compliance des vaisseaux utérins (13).

– Hystérogaphie : elle permet surtout d'avoir un diagnostic précis des éventuelles anomalies du corps utérin. Certains la pratiquent systématiquement, d'autres la réservent aux cas de difficultés de procréation ; c'est l'attitude que nous avons adoptée. Cette hystérogaphie recherchera principalement une hypoplasie utérine. Rappelons qu'il est rare de mettre en évidence une béance anatomique.

– Hystérocopie diagnostique : elle apporte des informations sur un éventuel rétrécissement de la cavité et sur les cornes utérines assez souvent effilées. Dans ce cas, il peut être difficile de visualiser les ostiums tubaires. Elle donne aussi des informations sur l'endomètre.

– La colposcopie ne paraît pas nécessaire à titre systématique. Elle trouve sa place en cas d'anomalie du frottis.

– La coelioscopie est indiquée en cas de stérilité, elle va rechercher des anomalies plus fréquentes en cas d'exposition au DES : trompes grêles, pavillons à franges courtes, endométriose.

– Bilan immunologique : celui-ci est à pratiquer en cas de fausses couches à répétition comme dans les autres indications. Il y aurait plus fréquemment de telles anomalies chez les patientes exposées au DES.

Conclusion de cette consultation d'évaluation : celle-ci permet de classer les situations DES en deux catégories :

– situation de haut risque de fausses couches tardives ou d'accouchement prématuré : hypoplasie cervicale, hypoplasie utérine sévère, accidents obstétricaux ;

– situation de risque modéré avec appareil génital normal cliniquement, à l'échographie et éventuellement à l'hystérogaphie.

Ainsi pourra être envisagée la conduite à tenir pour la grossesse à venir, en particulier dans son retentissement vis à vis de l'activité professionnelle.

VIII. CONSULTATIONS DE GROSSESSE

Première consultation

Un des buts de cette consultation est d'évaluer le niveau de risque pour chaque cas d'exposition au DES. La date d'exposition au DES donne une indication utile : plus la prise a été précoce en cours de grossesse, plus le risque d'anomalies génitales est élevé. Le deuxième élément essentiel est apporté par les antécédents obstétricaux.

L'examen clinique va permettre de rechercher une hypoplasie cervicale et des signes de grossesse extra-utérine.

Échographie : il est conseillé de pratiquer une échographie précoce à 6 SA ou 7 SA pour vérifier la localisation de la grossesse.

La première consultation sert à élaborer un programme de prise en charge de la grossesse.

Consultations de surveillance

Le *rythme des consultations* est habituellement différent de la surveillance standard : il peut être calqué sur la surveillance des grossesses gémellaires, en sachant cependant que les accidents de l'incompétence cervicale du DES peuvent être précoces, dès le début du deuxième trimestre.

Un toucher vaginal sera pratiqué à chaque consultation, au rythme d'une consultation toutes les deux semaines à partir de 15 SA.

Réduction d'activité

Ce repos peut aller de la simple réduction des activités professionnelles et sportives à un repos strict au lit, voire à une hospitalisation.

Dates : le début de réduction d'activité paraît justifié, pour les cas de DES à haut risque, lors de la période des accidents de type « mécanique », c'est-à-dire à partir du deuxième trimestre. On ne peut espérer éviter les accidents du premier trimestre qui sont d'une autre nature. L'arrêt d'activité dès le début de grossesse ne paraît donc pas justifié, sauf en cas de métrorragies avec grossesse évolutive.

TOURNAIRE & COLL.

Pour le deuxième et le troisième trimestres, on peut s'inspirer des conseils donnés pour les grossesses gémellaires qui comportent, elles aussi, un risque élevé de prématurité.

Modalités :

En pratique, on peut distinguer :

- les cas de haut risque : le repos peut être préconisé dès le début du deuxième trimestre ;
- les cas de risque modéré : le repos avec arrêt de travail pourrait être préconisé ultérieurement, soit à 22 SA, soit plus tard en fonction des données de la surveillance.

Une des façons d'exprimer le niveau de repos peut être en nombre d'heures d'activité : par exemple, en cas de haut risque, ne pas dépasser 5 heures d'activité debout ou assise par jour. Cette durée pouvant être modulée en fonction des éléments de surveillance.

L'hospitalisation ne paraît justifiée qu'en cas de menace aiguë d'accouchement prématuré, objectivée par des contractions rapprochées à la tocométrie, ou en cas d'ouverture du col à l'orifice interne. La surveillance peut faire appel à l'aide d'une sage-femme à domicile ou de l'HAD. Les contraintes et les inquiétudes entraînées par ces situations constituent une épreuve souvent très lourde pour ces femmes qui ont grand besoin de soutien de la part de leur entourage et de l'équipe médicale. Les associations de patientes jouent un rôle remarquable dans ce domaine.

La surveillance du col par *échographie* est utilisée par certaines équipes, elle permet de diagnostiquer un raccourcissement du col utérin et peut aider à l'indication d'un cerclage tardif (51).

Cerclage prophylactique

Nous avons vu que ses indications variaient selon les équipes. La brièveté du col préexistante à la grossesse doit être prise en compte pour apprécier les éventuelles modifications en cours de grossesse, la plus importante étant l'évasement en entonnoir de l'orifice interne.

IX. ACCOUCHEMENTS ET POST-PARTUM

Le risque particulier de ces accouchements est l'hémorragie de la délivrance, ce qui justifie pour certains le recours à la délivrance dirigée.

SURVEILLANCE DES GROSSESSES CHEZ LES FEMMES EXPOSÉES AU DES IN UTERO

La césarienne ne comporte pas d'indications spécifiques pour la présentation céphalique, mais elle est quasi systématique pour la présentation du siège.

CONCLUSION

1. L'histoire du DES n'appartient pas encore au passé. Si le risque d'adénocarcinome à cellules claires du col ou du vagin s'amenuise, on doit s'attendre à prendre en charge 70 000 à 100 000 grossesses en France jusqu'en 2020 environ.

2. Les anomalies de l'appareil génital féminin sont d'autant plus fréquentes que l'exposition a été plus précoce.

3. Sur le reste de l'organisme, les effets observés après DES incluent une plus grande fréquence de modifications de l'immunité cellulaire. L'unanimité n'est pas faite sur l'éventualité de conséquences psychiques.

4. Si l'évolution des grossesses est souvent normale et simple, l'augmentation des taux de stérilité et d'accidents en cours de grossesse, GEU, fausses couches précoces, fausses couches tardives et prématurité concerne plus de la moitié des femmes. Pour la pratique, on doit distinguer deux populations de femmes DES qui ont des niveaux de risque différents en ce qui concerne les accidents éventuellement évitables, fausses couches tardives ou accouchements prématurés :

- Population à haut ou très haut risque en raison d'anomalies anatomiques (hypoplasie du col utérin, hypoplasie sévère du corps utérin) ou d'antécédents d'événements typiques de l'incompétence cervicale, fausse couche tardive mécanique ou prématurité ;

- Population à risque modéré en cas d'anatomie normale et en l'absence d'accidents d'incompétence cervicale.

On ne peut cependant isoler de population DES à bas risque car, à la différence des femmes non exposées, même après un ou plusieurs accouchements à terme, il persiste un risque notable de prématurité.

5. En l'absence d'étude contrôlée sur le cerclage dans la population DES, les attitudes varient selon les équipes. Certains ont proposé un cerclage systématique, d'autres après plusieurs accidents de fausses couches tardives ou d'accouchement prématuré. Nous avons choisi de pratiquer un cerclage en cas de haut risque soit du fait d'antécédents caractéristiques d'une incompétence cervicale soit du fait d'anomalies anatomiques. La technique du cerclage doit être adaptée en cas d'hypoplasie cervicale.

TOURNAIRE & COLL.

6. L'efficacité et la sécurité de l'hystéroplastie d'agrandissement n'ont pas été encore appréciées. Il ne s'agit pas d'une intervention de première intention chez les patientes n'ayant eu aucun accident de grossesse.

7. Certains événements de la grossesse sont plus fréquents après exposition au DES : saignements au cours du premier trimestre, pré-éclampsie dans certaines études, rupture prématurée des membranes, siège, placenta praevia.

8. L'accouchement est marqué par une dilatation plus lente chez les primigestes mais non différente pour les accouchements d'un rang supérieur. Le risque d'hémorragie sévère de la délivrance ou du post-partum est augmenté.

9. L'hypothèse d'une relation statistique entre accidents obstétricaux des mères et des filles DES n'a pas été confirmée.

10. Pour la troisième génération, il a été observé chez les garçons une augmentation de fréquence des hypospades. Aucune anomalie anatomique ou fonctionnelle liée au DES n'a été démontrée à ce jour chez les filles de la troisième génération.

Malgré un taux élevé d'accidents de grossesse, 86 % des femmes exposées au DES parviennent à avoir un ou plusieurs enfants vivants. Il convient de soutenir ces patientes en évitant deux écueils : négation des effets du DES ou pessimisme excessif.

SURVEILLANCE DES GROSSESSES CHEZ LES FEMMES EXPOSÉES AU DES IN UTERO

Bibliographie

1. Tournaire M, Lepercq J, Epelboin S. The daughters of diethylstilbestrol. Lessons from an error. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 75: 25-7.
2. Swan SH. Intrauterine exposure to diethylstilbestrol: long-term effects in humans. *Apmis* 2000; 108: 793-804.
3. Hanselaar A, van Loosbroek M, Schurbiers 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.
4. Hatch EE, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, Noller KL, Kaufman RH, Mittendorf R, Robboy SJ, Hyer M, Cowan CM, Adam E, Colton T, Hartge P, Hoover RN. Cancer risk in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Jama* 1998; 280: 630-4.
5. 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.
6. Kaufman RH, Adam E. Genital tract anomalies associated with in utero exposure to diethylstilbestrol. *Isr J Med Sci* 1978; 14: 353-62.
7. Epelboin S. Déroulement de 471 grossesses de femmes exposées au DES in utero. A paraître.
8. Goldberg JM, Falcone T. Effect of diethylstilbestrol on reproductive function. *Fertil Steril* 1999; 72: 1-7.
9. Kaufman RH, Adam E, Binder GL, Gerthoffer E. Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offspring exposed in utero to diethylstilbestrol. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 299-308.
10. Epelboin S, Bulwa S. Pharmacovigilance et reproduction : le mauvais exemple du Distilbène. *Contracept Fertil Sex* 1993; 21: 658-72.
11. Hamey AF, Hammond CB, Soules MR, Greaseman WT. Diethylstilbestrol induced upper genital tract anomalies. *Fertil Steril* 1979; 31: 142-6.
12. Aubriot F, Hamou J, Dubuisson J, Frydman R, Fernandez H. L'hystéroplastie d'agrandissement : à propos des résultats. *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29: 888-94.
13. Salle B, Sergeant P, Awada A, Bied-Damon V, Gaucherand P, Boisson C, Guibaud S, Benchaib M, Rudigoz RC. Transvaginal ultrasound studies of vascular and morphological changes in uteri exposed to diethylstilbestrol in utero. *Hum Reprod* 1996; 11: 2531-6.
14. Burke L, Segall-Blank M, Lorenzo C, Dynesius-Trentham R, Trentham D, Mortola JF. Altered immune response in adult women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 78-81.
15. Verdoux H. Conséquences psychiatriques et comportementales à long terme des expositions intra-utérines à des médicaments ou des substances psychoactives. *Thérapie* 2002; 57
16. Palmer JR, Hatch EE, Rao RS, Kaufman RH, Herbst AL, Noller KL, Titus-Ernstoff L, Hoover RN. Infertility among women exposed prenatally to diethylstilbestrol. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 316-21.
17. Cabau A, Lion O. Accidents de la reproduction et stérilité chez les femmes exposées au DES in utero. Etude rétrospective portant sur 258 femmes exposées et 50 sœurs non exposées. *Contracept Fertil Sex* 1996; 24: 253-8.
18. Noyes N, Liu HC, Sultan K, Rosenwaks Z. Endometrial pattern in diethylstilbestrol-exposed women undergoing in-vitro fertilization may be the most significant predictor of pregnancy outcome. *Hum Reprod* 1996; 11: 2719-23.
19. Epelboin S, Tournaire M. Exposition au DES : conséquences sur la fertilité et la grossesse. *Abstract Gynecol* 2001; 250: 15-8.
20. 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.
21. Kaufman RH, Adam E, Hatch EE, Noller K, Herbst AL, Palmer JR, Hoover RN. Continued follow-up of pregnancy outcomes in diethylstilbestrol-exposed offspring. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 483-9.
22. Levine RU, Berkowitz KM. Conservative management and pregnancy outcome in diethylstilbestrol-exposed women with and without gross genital tract abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*

TOURNAIRE & COLL.

- 1993; 169: 1125-9.
23. ANAES. Evaluation de l'hystéroplastie d'agrandissement dans le traitement des anomalies utérines secondaires à l'exposition au diéthylstilbestrol. 2003.
 24. 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.
 25. Mittendorf R, Williams MA. Stilbœsterol exposure in utero and risk of pre-eclampsia. *Lancet* 1995; 345: 265-6.
 26. Bamigboye AA, Morris J. Œstrogen supplementation, mainly diethylstilbestrol, for preventing miscarriages and other adverse pregnancy outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD004271.
 27. Porcu G, Courbiere B, Sakr R, Carcopino X, Gamerre M. Spontaneous rupture of a first-trimester gravid uterus in a woman exposed to diethylstilbestrol in utero. A case report. *J Reprod Med* 2003; 48: 744-6.
 28. Adams D, Druzin M, Cederqvist L. Intrapartum uterine rupture. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 471-3.
 29. Williamson HO, Sowell GA, Smith HE. Spontaneous rupture of gravid uterus in a patient with diethylstilbestrol-type genital changes. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 158-60.
 30. 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.
 31. Dufour M. Possibilité de grossesse après un adénocarcinome à cellules claires chez les femmes exposées in utero au DES. Mémoire élève sage-femme. Université de Reims 2004.
 32. Barnes AB, Colton T, Gundersen J, Noller KL, Tilley BC, Strama T, Townsend DE, Hatab P, O'Brien PC. Fertility and outcome of pregnancy in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 1980; 302: 609-13.
 33. Turusov VS, Trukhanova LS, Parfenov Yu D, Tomatis L. Occurrence of tumours in the descendants of CBA male mice prenatally treated with diethylstilbestrol. *Int J Cancer* 1992; 50: 131-5.
 34. Newbold RR, Hanson RB, Jefferson WN, Bullock BC, Haseman J, McLachlan JA. Increased tumors but uncompromised fertility in the female descendants of mice exposed developmentally to diethylstilbestrol. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1655-63.
 35. Klip H, Verloop J, van Gool JD, Koster ME, Burger CW, van Leeuwen FE. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 1102-7.
 36. Kaufman RH, Adam E. Findings in female offspring of women exposed in utero to diethylstilbestrol. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 197-200.
 37. Blatt JVL, L. Weiner, T. Sailer, S. Ovarian carcinoma in an adolescent with transgenerational exposure to diethylstilbestrol. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 635-6.
 38. Tannous W, Hamou J, Henry-Suchet J, Achard B, Lelaidier C, Belaisch-Allart J. Ruptures utérines lors d'accouchements après hystérocopie opératoire. *Presse médicale*. 1996; 25: 159-61.
 39. MRC, RCOG. Working party on cervical cerclage. Final report of Medical Research. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 516-23.
 40. Shirodkar VN. A new method of operative treatment for habitual abortions in the second trimester of pregnancy. *Antiseptic* 1955; 52: 299-300.
 41. Gervaise A, Senat M, Audibert F, Frydman R, Fernandez H. Cerclage cervical par enfouissement d'une bandelette prothétique. Technique, indications et résultats à partir d'une série de 28 grossesses. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000; 29: 579-87.
 42. McDonald IA. Suture of the cervix for inevitable miscarriage. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1957; 64: 346-50.
 43. Raynal P, Le Meaux JP, Tournaire M. Technique de cerclage des cols hypoplasiques après exposition au DES in utero. : Soumis pour publication.
 44. Benson RC, Durfee RB. Transabdominal Cervico Uterine Cerclage During Pregnancy For the Treatment of Cervical Incompetency. *Obstet Gynecol* 1965; 25: 145-55.
 45. Von Theobald P. Le cerclage isthmique par coelioscopie. *J Gynecol Obstet* 2002.
 46. Gallot D, Savary D, Laurichesse H, Bournazeau JA, Amblard J, Lemery D. Experience with three cases of laparoscopic transabdominal cervico-isthmic cerclage and two subsequent pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110: 696-700.

SURVEILLANCE DES GROSSESSES CHEZ LES FEMMES EXPOSÉES AU DES IN UTERO

47. Ludmir J, Landon MB, Gabbe SG, Samuels P, Mennuti MT. Management of the diethylstilbestrol-exposed pregnant patient: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 665-9.
48. ACOG. Cervical cerclage. Number 17, October 1996. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 56: 211-2.
49. Pons JC. Conséquences obstétricales de l'exposition in utero au diéthylstilbestrol. Mises à jour en gynécologie obstétrique. CNGOF 1992: 291-313.
50. Salle B, Awada A, Gaucherand P, Rudigoz R. Retentissement obstétrical des malformations utérines dues au DES. *Encycl Med Chir (Elsevier Paris) Obstétrique* 1997; Fa 5-061-A-10: 4 p.
51. Michaels WH, Thompson HO, Schreiber FR, Berman JM, Ager J, Olson K. Ultrasound surveillance of the cervix during pregnancy in diethylstilbestrol-exposed offspring. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 230-9.
52. Charles D, Edwards WR. Infectious complications of cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 1065-71.
53. Tilley BC, Barnes AB, Bergstrahl E, Labarthe D, Noller KL, Colton T, Adam E. A comparison of pregnancy history recall and medical records. Implications for retrospective studies. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 269-81.
54. Belaisch J. L'exposition au diéthylstilbestrol pendant la vie intra-utérine : signes qui doivent la faire évoquer. Implications thérapeutiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1983; 12: 481-8.

