

Le scandale du DES 60 ans après : de sérieuses préoccupations

M.-O. SOYER-GOBILLARD^[1], L. GASPARI^[2], C. SULTAN^[2]

1. Paris 6-Laboratoire Arago, Présidente de HHORAGES* (Halte aux Hormones Artificielles pour les Grossesses), Asnières-sur-Seine

2. Unité d'endocrinologie et gynécologie pédiatriques, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU-Université de Montpellier

Les effets somatiques des estrogènes de synthèse et du diéthylstilbestrol (DES) en particulier (malformations génitales, infertilité, cancers) chez les enfants exposés *in utero* sont reconnus depuis longtemps. Ce n'est pas le cas des troubles psychiatriques, bien que des études expérimentales fournissent des données comportementales convaincantes. Nous avons pu démontrer ces effets psychiatriques à partir de la cohorte nationale de patients de HHORAGES*.

Dans la cohorte HHORAGES, les questionnaires de 1 002 enfants exposés *in utero* ont été analysés. Parmi eux 619 présentent des troubles psychiatriques tels que schizophrénie (17,4 %), bipolarité (26,2 %), troubles du comportement et troubles du comportement alimentaire (8,4 %) ainsi que de nombreux suicides et séries de tentatives de suicide. Les mécanismes moléculaires des effets de ces estrogènes synthétiques sur le cerveau des enfants exposés *in utero* sont de type épigénétique. Récemment élucidés chez de jeunes psychotiques exposés *in utero* au DES/EE de la cohorte HHORAGES, ils démontrent la présence d'une hyperméthylation au niveau de gènes impliqués dans le neurodéveloppement. La contamination fœtale par le DES doit donc être considérée comme un modèle clinique de contamination prénatale sur le développement et la croissance du fœtus ; son effet transgénérationnel doit inciter à un principe élémentaire de précaution pour les femmes enceintes.

Le cerveau fœtal se développe sous l'influence du milieu hormonal endogène et sous l'influence de substances exogènes à activité hormonale. Les effets somatiques des estrogènes de synthèse (malformations génitales, infertilité, cancers) chez les enfants exposés *in utero* sont reconnus depuis longtemps^[1]. Ce n'est pas le cas des troubles psychiatriques, bien que les études expérimentales fournissent des données comportementales convaincantes. Au-delà des anomalies somatiques bien connues, des troubles psychiatriques graves ont été récemment documentés chez des enfants exposés *in utero* à des estrogènes synthétiques tels que le diéthylstilbestrol (Distilbène®, DES) et l'éthinylestradiol (EE)^[2,3].

Effets psychiatriques des estrogènes de synthèse (DES/EE) chez les enfants exposés *in utero*

Chez l'homme, les travaux concernant l'apparition de troubles du comportement chez les enfants après une exposition *in*

utero aux hormones synthétiques sont peu nombreux. En 2012, Kebir et Krebs^[2] ont analysé plusieurs études épidémiologiques concernant les effets du DES sur les enfants exposés *in utero* et l'apparition de troubles psychiatriques chez ceux-ci. Seules trois grandes études épidémiologiques ont été réalisées : en 1953, 2007 et 2010. La première réalisée par Dieckmann et coll.^[4], reprise par Vessey et coll. 30 ans plus tard^[5], étaye l'hypothèse d'un lien entre troubles psychiatriques et exposition prénatale au DES : un doublement des dépressions et troubles anxieux a été observé dans la population exposée *in utero*. La deuxième, réalisée par Verdoux et coll.^[6] sur une cohorte de femmes de la Mutuelle de l'éducation nationale (MGEn) conclut qu'il n'y a pas de lien significatif entre l'exposition au DES, les suicides et/ou les consultations psychiatriques ou les hospitalisations. Une analyse détaillée ultérieure a toutefois révélé un certain nombre de biais dans cette étude. Dans la plus récente, menée par O'Reilly et coll. en 2010^[7] sur 76 240 infirmières américaines parmi lesquelles 1 612 ont été exposées au DES *in utero*, les auteurs montrent que les troubles dépressifs et anxieux ont été multipliés par 1,3 dans cette étude. Les troubles du comportement rapportés à la post-adolescence chez les enfants exposés *in utero* étaient la dépression, l'anxiété, la schizophrénie, l'anorexie et la boulimie. Nous avons conduit en 2016 une analyse basée sur 1 182 grossesses provenant de la collecte de questionnaires détaillés^[8] obtenus auprès de 529 familles de l'Association de patients HHORAGES^[9]. Nous avons observé 3 groupes :

Groupe 1 : 180 enfants premiers nés (102 fils + 78 filles) sans exposition au DES ont servi de contrôles intrafamiliaux. Nous avons nommé ce groupe « Pré-DES ». Aucun trouble n'a été observé parmi ces aînés.

Groupe 2 : 740 enfants (315 garçons + 405 filles + 20 mort-nés) nés après une exposition au DES, cet estrogène de synthèse (interdit en 1977 en France) ayant été prescrit seul ou en association avec EE (interdit aux femmes

enceintes en 1980) ; nous avons appelé ce groupe « exposés au DES ». Les troubles psychiatriques ont été déterminés sur la base de dossiers médicaux, de prescription d'antipsychotiques ou d'antidépresseurs et/ou d'hospitalisations psychiatriques.

Pour les 250 garçons du groupe 2 (figure 1a) : Schizophrénies : N = 112 ; dépression, troubles bipolaires, anxiété : N = 85 ; troubles du comportement, violence, agressivité et troubles obsessionnels compulsifs : N = 47 ; troubles du comportement alimentaire (TCA) : N = 6 ; la schizophrénie était la pathologie dont la prévalence était la plus élevée.

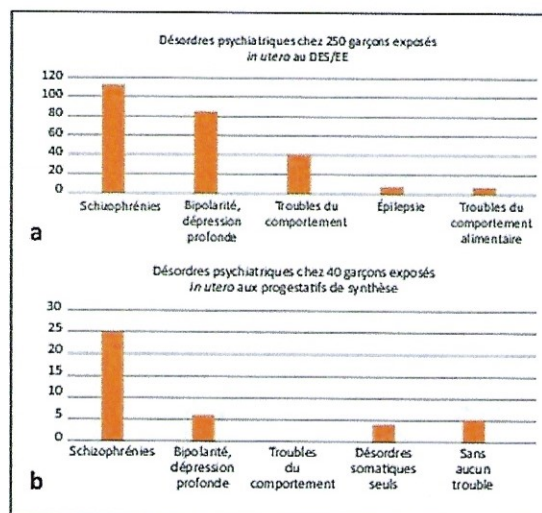
Pour les 353 filles du groupe 2, les troubles psychiatriques étaient les suivants (figure 2a) : TCA : N = 75 ; dépression, troubles bipolaires, anxiété : N = 163 ; schizophrénies, troubles schizo-affectifs : N = 53 ; troubles du comportement et troubles obsessionnels compulsifs : N = 62, la prévalence des troubles bipolaires et dépressifs étant la plus importante chez les filles.

La prévalence des troubles psychiatriques présentés par les enfants exposés *in utero* par rapport à la population générale montre une augmentation drastique concernant en particulier les psychoses et les séries de tentatives de suicide (N = 612) et suicides aboutis (N = 32).

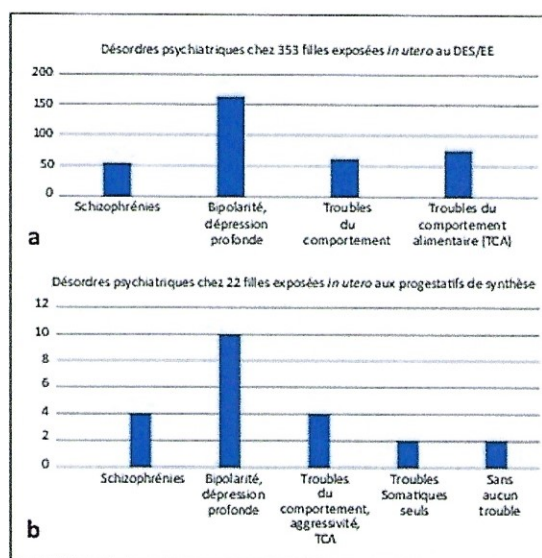
Groupe 3 : 262 enfants (130 fils + 132 filles) nés d'une mère qui avait pris du DES pour une grossesse précédente : nous avons nommé ce groupe « post-DES ». Parmi eux, 6,1 % présentaient des troubles psychiatriques : nous avons émis l'hypothèse d'une rémanence du DES dans les tissus graisseux de la jeune mère, larguée au cours de la grossesse suivante^[3].

Impact épigénétique du DES/EE, donc effet transgénérationnel

À l'échelle moléculaire, les actions de ces estrogènes impliquent des mécanismes épigénétiques. À partir de la cohorte



Figures 1. Comparaison entre les troubles psychiatriques observés sur les patients-mâles exposés *in utero* soit aux estrogènes de synthèse (DES, EE) (a) soit aux progestatifs de synthèse (b). HHORAGES data.



Figures 2. Comparaison entre les troubles psychiatriques observés sur les patientes-filles exposées *in utero* soit aux estrogènes de synthèse (DES, EE) (a) soit à des progestatifs de synthèse (b). HHORAGES data.

de HHORAGES, Rivollier et coll.^[10] ont décrit des régions méthylées différentielles spécifiques (DMR) sur deux gènes impliqués dans le neurodéveloppement. Ces modifications de méthylation semblent vraiment spécifiques car elles n'existent pas dans les contrôles méthylomiques ni chez les aînés non exposés ni chez de jeunes patients psychotiques non exposés au DES^[11]. Ces (hyper)méthylations spécifiques différentielles sont situées sur les gènes ZPF57 et ADAMTS9 impliqués dans le neurodéveloppement. Les auteurs suggèrent que, chez de jeunes patients psychotiques exposés *in utero* au DES/EE, l'hyperméthylation du gène ZPF57 est associée à une psychose. Le gène ADAMTS9 est impliqué quant à lui dans le contrôle de la forme des organes sexuels, dans le développement de l'utérus et des organes reproducteurs^[12], souvent anormaux après exposition au DES *in utero*, dans le contrôle du développement du système nerveux central^[13] ainsi que dans plusieurs types de

cancers^[14]. Le fait que ce mécanisme moléculaire soit de nature épigénétique (hyperméthylation) implique forcément un effet transgénérationnel^[15]. Dès 1997, Walker & Haven^[16] ont démontré chez la souris un effet multigénérationnel avec intensification sur plusieurs générations, dans la transmission de cancers induits par le DES. En 2011, nous avons pu observer avec Kalfa et coll.^[17] que la prévalence des hypospades induits par une exposition *in utero* au DES était 2 fois supérieure chez les petits-fils DES à celle observée chez des nouveau-nés DES. Il existe donc bien chez l'homme un effet transgénérationnel du DES. Nous avons par ailleurs récemment rapporté les « conséquences psychiatriques d'un traitement par la progestérone synthétique pendant la vie fœtale^[18,19] ». Ces données sortent de la problématique de ce rapport. Elles seront néanmoins évoquées comme une conséquence supplémentaire des contaminations fœtales et à titre de comparaison avec celles observées pour le DES.

Comparaison entre effets psychiatriques et somatiques sur filles et garçons exposés *in utero* au DES/EE (figure 1a,2a) ou aux progestatifs de synthèse (figure 1b,2b).

Dans les deux catégories d'exposition *in utero*, DES/EE ou progestatifs de synthèse, la schizophrénie est le trouble le plus répandu chez les garçons exposés et les troubles bipolaires/dépession profonde chez les filles. Les troubles du comportement alimentaires sont signalés seulement chez les filles exposées *in utero* au DES/EE.

Après exposition *in utero* aux progestatifs, parmi les 49 enfants atteints de troubles psychiatriques de notre cohorte, 3 garçons et 7 filles présentaient à la fois des troubles somatiques et des troubles psychiatriques (figures 1 et 2) :

- garçons (3) : hypospadias (1), absence de méat urinaire (1), cryptorchidie bilatérale + ambiguïté sexuelle (1) ;
- filles (7) : stérilité hormonale (2), hirsutisme + énorésie (1), énorésie (1), hirsutisme (1), hermaphrodisme (1), ambiguïté sexuelle + urètre étroit (1).

Parmi les 6 enfants exposés souffrant de troubles somatiques seuls nous avons observé :

- pour les garçons (4) : méga-urètre bilatéral (1 petit-enfant), cryptorchidie unilatérale (1), hypospadias avec de nombreuses interventions de reconstruction, ambiguïté sexuelle (1) ;
- pour les filles (2) : stérilité hormonale (2).

Conclusion

Les troubles somatiques chez les garçons et les filles, tels que malformations génitales, stérilité, azoospermie, endométriose, cancers sont maintenant reconnus comme une conséquence de l'exposition au DES ou à l'EE *in utero*. Nos données suggèrent de plus que l'exposition au DES/EE pendant la grossesse est associée à une incidence élevée de troubles psychiatriques avec un risque plus élevé de schizophrénie, les fils DES étant plus touchés que les filles DES et inversement pour la bipolarité.

La contamination fœtale par le DES doit être considérée comme un modèle clinique de contamination prénatale pour l'étude de l'impact de xénohormones ou de leurs analogues. Au vu de leurs effets somatiques et psychiatriques, le principe de précaution doit être retenu au plus haut point lors de leur utilisation, en particulier chez les femmes enceintes : de plus, le mécanisme épigénétique de l'action moléculaire du DES sur le cerveau fœtal, qui implique un effet transgénérationnel, constitue un risque pour les générations futures. ■

Conflits d'intérêt :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun intérêt financier concurrentiel ; le financement de l'association HHORAGES-France provient exclusivement des adhésions et des dons de familles et de sympathisants.

Remerciements :

Nous remercions les membres du bureau de HHORAGES pour leur aide constante ainsi que les familles, qui par leurs témoignages constituent une précieuse source de données.

*HHORAGES : association nationale inscrite au portail épidémiologique de l'INSERM.

Références

1. Toumaire M, Epelboin S, Devouche E. *Thérapie* 2014 ; 69 : 101-14.
2. Kebir O, Krebs MO. *World J Biological Psychiatry* 2012 ; 13 : 84-95.
3. Soyer-Gobillard MO, Sultan C. *Gynécologie-Obstétrique Pratique* 2015 ; 274 : 4-5.
4. Dieckman WJ, Davis ME, Rynkiewicz LM, Pottinger RE. *Am J Obstet Gynaecol* 1953 ; 66 : 1062-81.
5. Vessey MP, Falweather DV, Norman-Smith B, Buckley J. *Br J Obstet Gynaecol* 1983 ; 90 : 1007-17.
6. Verdoux H, Ropers J, Costagliola D, Clavel-Chapelon F, Paoletti X. *Psychological Medicine* 2007 ; 37 : 1315-22.
7. O'Reilly EJ, Mirzaei F, Forman MR, Ascherio A. *Am J Epidemiol* 2010 ; 171 : 876-82.
8. Soyer-Gobillard MO, Sultan C. In : *State of the Art of Therapeutic Endocrinology*, Ed Sameh Magdeldin, Niigata University, Japan. InTech, 2012 ; pp. 67-86.
9. Soyer-Gobillard MO, Gaspari L, Paris F, Courtet Ph, Sultan C. *Gynecol Endocrinol* 2016 ; 32 : 25-9.
10. Rivollier F et al. *PLoS ONE* 2017 ; 12(4).
11. Kebir O et al. *Molecular Psychiatry* 2017 ; 22 : 512-8.
12. Mittaz L et al. *Biol Reprod* 2004 ; 70 : 1096-105.

13. Lemarchant S et al. *J Neuroinflammation* 2013 ; 10 : 133.
14. Zhang C et al. *Cancer Genet Cytogenet* 2010 ; 196 : 38-44.
15. Skinner MK. *Mol Cell Endocrinology* 2014 ; 398 : 4-12.
16. Walker BE, Haven ML. *Carcinogenesis* 1997 ; 18 : 791-3.
17. Kalfa N et al. *Fertil Steril* 2011 ; 95 : 2574-7.
18. Soyer-Gobillard MO et al. *Gynecol Endocrinol* 2019 ; 35 : 247-50.
19. Soyer-Gobillard MO, Gaspari L, Sultan C. In : *Mental Disorders*, Ed. R. Woolfolk, IntechOpen, London, 2019 ; 20pp. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.80969>, On line. In press.

30^e Salon de GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE PRATIQUE

01-02-03 AVRIL 2020

30 ANS

PALAIS DES CONGRÈS DE PARIS
2, place de la Porte Maillot - 75017 Paris

DIRECTION SCIENTIFIQUE : D. ZARCA

COMITÉ SCIENTIFIQUE :
A. AGOSTINI, L. BOUBLI, B. DEVAL,
F. LÉCURU, J.-M. LEVAILLANT, S. MIMOÛN,
J. MONSONÉGO, P. PUJOL, D. ROTTEN,
L. SALOMON, É. SEDBON, M. SPIELMANN, K. ZARCA

Organisation : L.E.N. MÉDICAL
56, bd de la Mission Marchand
CS 50062 - 92418 Courbevoie
cedex
Tél. : 01 47 55 31 31
Fax : 01 47 55 31 32
salon@len-medical.fr

N° formateur : 11 75 39120 75
Agrément FMC : 100 249
Photos : © Adobe Stock

RENSEIGNEMENTS ET INSCRIPTION :
www.gynecologie-pratique.com

ANTI-ÂGE
CANCÉROLOGIE
CHIRURGIE
COLPOSCOPIE
ÉCOLE D'ÉCHOGRAPHIE
ENDOCRINOLOGIE
GESTION DES CONFLITS
ESPACE IMAGERIE
IMAGERIE DE LA FEMME
IMAGERIE DE DEMAIN
INFERTILITÉ
MÉDECINE CONNECTÉE
MÉDECINE FŒTALE
MÉDECINE PRÉDICTIVE
OBSTÉTRIQUE
SEXOLOGIE/ANDROLOGIE

SOMMAIRE

- 02** **CANCÉROLOGIE**
Cancers du sein de grade 3 : peut-on vraiment se passer des signatures génomiques ?
D. ZARCA, M. DELOMÉNIE, A. RAFII, M. BOLLET, M.-D. BENJOAR, M. SPIELMANN
- 06** **THÈME MÉNOPAUSE ET PÉRIMÉNOPAUSE**
Syndrome génito-urinaire de la ménopause après cancer du sein
L'hormonothérapie est-elle (quand même) possible ?
D. ROTTEN
Prise en charge de l'hypoandrogénie en péri-ménopause
S. GINTER
- 10** **ENDOCRINOLOGIE**
Le scandale du DES 60 ans après : de sérieuses préoccupations
M.-O. SOYER-GOBILLARD, L. GASPARI, C. SULTAN
- 12** **IMAGERIE**
La gyration cérébrale fœtale en échographie
J.-P. BAULT
- 14** **SEXOLOGIE PRATIQUE**
Les orgasmes féminins, dysfonctions et prises en soins
E. MOREAU, A. ROMBY
- 15** **PIÈGES EN IMAGERIE MAMMAIRE**
Petite masse de progression lente
C. FARGES, S. COHEN-ZARADE
- 15** **ACTUS PHARMA**
Programme scientifique et bulletin d'inscription du 30^e Salon de Gynécologie-Obstétrique Pratique joint à ce numéro
Cahier 2 numéroté de 1 à 4 joint à ce numéro

INISTV

Retrouvez le nouveau programme sur www.gynecologie-pratique.com, voir page 9

CANCÉROLOGIE

Cancers du sein de grade 3

Peut-on vraiment se passer des signatures génomiques ?

D. ZARCA, M. DELOMÉNIE, A. RAFII, M. BOLLET, M.-D. BENJOAR et M. SPIELMANN
Institut français du sein, Paris

La position prise par les experts de la HAS, qui s'est déjà répercutée sur les pratiques de certaines équipes en France, est formelle sur ce point : les signatures génomiques ne sont utiles que pour certaines tumeurs de grade 2, dont il convient, par des études complémentaires, de préciser le profil.



En revanche, la HAS juge inutile (voire nocive) l'utilisation d'une signature pour les tumeurs de grade 3 et recommande implicitement le refus de toute prise en charge financière lorsque le test est réalisé⁽¹⁾. On notera qu'il s'agit ici d'une recommandation originale liée à ce que la HAS nomme (sans le définir) « le contexte français ». Pour ne citer qu'elles, les instances allemandes, britanniques ou nord-américaines se sont positionnées très différemment. Sur les tumeurs de grade 3, nous verrons à quel point la position de la HAS, liée à l'appréciation du « risque clinique », est méthodologiquement et médicalement discutable.

Suite page 2

THÈME MÉNOPAUSE ET PÉRIMÉNOPAUSE

Syndrome génito-urinaire de la ménopause après cancer du sein

L'hormonothérapie est-elle (quand même) possible ?

D. ROTTEN
Paris

Comment traiter le syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM) chez les patientes qui ont eu un cancer du sein lorsque celles-ci sont affectées de symptômes invalidants et rebelles aux thérapeutiques non hormonales ? L'usage des traitements hormonaux est de principe banni chez les patientes ayant eu un cancer hormono-dépendant de crainte qu'ils aient un effet promoteur sur d'éventuelles métastases occultes. Comment dès lors interpréter la déclaration à laquelle se réfèrent généralement les recommandations : « chez les patientes ayant un antécédent de cancer du sein estrogéno-dépendant, l'utilisation des traitements hormonaux sera exceptionnellement envisagée, toujours après discussion entre le gynécologue, l'oncologue et la patiente elle-même ». Quels sont donc les éléments de cette discussion ? Cela signifie-t-il que la prescription est sans danger en cas de cancer dont les récepteurs hormonaux sont négatifs ?

Suite page 6

PROGRAMME SCIENTIFIQUE JOINT À CE NUMÉRO

30^e Salon de
**GYNÉCOLOGIE
OBSTÉTRIQUE PRATIQUE**

01-02-03
AVRIL 2020

30
ANS

PALAIS DES CONGRÈS
DE PARIS
2, place de la Porte Maillot - 75017 Paris

DIRECTION SCIENTIFIQUE :
D. ZARCA