

L'HISTOIRE DU DISTILBÈNE® RACONTÉ AUX PETITS-ENFANTS : L'EFFET TRANSGÉNÉRATIONNEL

par **Patrick FÉNICHEL, Françoise BRUCKER-DAVIS, Nicolas CHEVALIER** (Nice)

- *L'épisode du traitement par diethylstilbestrol (DES), ou distilbène®, un estrogène de synthèse, fait partie de ces épisodes dramatiques de l'histoire de la médecine qui ont généralement un effet structurant. Il illustre parfaitement le danger de prescrire des traitements dont l'efficacité n'est pas formellement reconnue surtout pendant la période de la grossesse, les différences toujours possibles entre des molécules de synthèse et la molécule native et la nécessité de se préserver des pressions de l'industrie pharmaceutique. Mais cette expérience médicale malheureuse a paradoxalement également été génératrice de nouveaux concepts physio-pathologiques. Elle est à la base des hypothèses concernant le rôle de l'exposition foetale aux perturbateurs endocriniens estrogéno-mimétiques sur la programmation à distance de pathologies chroniques adultes et sur leur éventuelle transmission transgénérationnelle via des mécanismes épigénétiques.*

Mots-clé : *distilbène, adénocarcinome vaginal, hypospadias, exposition foetale, perturbateurs endocriniens, effet transgénérationnel*

INTRODUCTION

Le Distilbène® nom commercial du diethylstilbestrol (DES), régulièrement prescrit aux femmes enceintes entre 1950 et 1975 pour tenter de réduire le risque de fausses couches, a eu des conséquences dramatiques chez les enfants des mères traitées pendant leur grossesse. Cet épisode marquant de l'histoire de la médecine, a permis bien sûr de confirmer qu'il était imprudent de prescrire un médicament sans preuve réelle d'efficacité, surtout dans la période de gestation particulièrement à risque et qu'une hormone de synthèse n'avait pas forcément exactement les mêmes propriétés que l'hormone native. Mais paradoxalement il a également permis l'émergence à partir de cette véritable « expérimentation » humaine involontaire, de nouveaux concepts physio-pathologiques. Il est d'ailleurs, vraisemblable que nous n'ayons pas tiré encore toutes les leçons de cette prescription malheureuse, comme l'illustre plus de 50 ans après, le suivi des cohortes de familles où la mère a été traitée, montrant chez la fille de 2^{ième} génération un risque multiplié par 3 de développer un cancer du sein après 50 ans (1) et une fréquence apparemment majorée d'hypospadias chez les petits fils de 3^{ième} génération (2), suggérant à la fois la programmation foetale à distance d'une pathologie adulte et sa possible transmission transgénérationnelle.

HISTORIQUE

Le tableau 1 résume quelques dates essentielles dans l'histoire du DES, prescrit pendant plus de 20 ans entre les années 1950 et 1970 à plus de 10 millions de femmes dont 400.000

Tableau 1 - Exposition in utero au Distilbène : historique

1936	Synthèse du DES. Dodd et Larson (1)
1946	Distilbène préconisé dans les fausses couches spontanées et la prématurité : 5 à 125 mg/jour de 6SA à 35SA
1953	Étude randomisée en double aveugle N=840 non supérieur au placebo. Dieckman (2)
1970	7 cas d'adénocarcinomes cervicovaginaux à cellules claires (ACC) chez de très jeunes filles exposées in utero au DES. Herbst (3)
1972	Interdiction aux EU par la FDA
1975	1 ^{er} cas d'ACC décrit en France
1976	disparaît du Vidal comme traitement des fausses couches en France
1977	contre indication chez la femme enceinte
1977	malformations utérines liées au DES. Kauffmann (4)
1981	complications gravidiques. Papiernik (5)
1990	anomalies génitales décrites chez l'homme
2006	cancer du sein RRx3 après 50 ans 2 ^{ème} génération. Palmer (6)
2002	Hypospadias 3 ^{ème} génération. Klip (7)
2009	Mécanismes épigénétiques de programmation fœtale après exposition au DES hyperméthylation du gène HOX 10 dans le cancer de l'utérus. Bromer (8)

en France, sous la pression des firmes pharmaceutiques, bien que dès 1953 une étude randomisée en double aveugle, de taille conséquente, ait démontré son absence d'efficacité (3) facilement explicable puisque l'on prenait alors la conséquence (baisse des stéroïdes en début de fausse-couche) pour la cause. L'observation dans la même région de plusieurs cas simultanés d'adénocarcinomes cervico-vaginaux à cellules claires, un cancer exceptionnel, chez de très jeunes filles exposées in utero au DES (4), allait conduire à son interdiction progressive dans cette indication, d'abord aux États-Unis puis en Europe puis de façon relativement tardive en France en 1977. Le suivi ultérieur des cohortes d'enfants allait progressivement mettre en évidence des pathologies de l'appareil de reproduction chez la fille mais également chez le garçon, bien que reconnues plus tardivement et sur des cohortes moins importantes que chez la fille. D'autres affections chroniques en dehors des fonctions de reproduction sont également observées chez les adultes, toutes anomalies reproduites expérimentalement chez le rongeur par exposition fœtale ou périnatale. Plus récemment ont été rapportées des anomalies constatées à la 3^{ème} génération, donc par transmission transgénérationnelle en l'absence pourtant de mutations, évoquant des mécanismes épigénétiques.

PATHOLOGIES RAPPORTÉES À LA DEUXIÈME GÉNÉRATION APRÈS EXPOSITION FŒTALE AU DES

ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION

Le tableau 2 représente les différentes anomalies qui ont été décrites dans l'espèce humaine après exposition prénatale au DES dans le cadre de suivi de cohortes de femmes ayant été traitées pendant leur grossesse par le DES dans l'optique d'une prévention de fausses couches spontanées à répétition. Ces anomalies ont été décrites dans les deux sexes, et sont de trois ordres. Elles concernent en premier lieu les anomalies du développement avec des malformations de l'appareil génital à la naissance, ce qui pourrait se rapprocher d'un effet tératogène touchant les perturbations de la régulation endocrinienne de la différenciation sexuelle, sans que l'on ait retrouvé d'anomalies chromoso-

Tableau 2 - Anomalies après exposition in utero au DES (2^{ème} génération)

Anomalies	Risque relatif	Observation	Références
Reproduction chez la fille			
Adénocarcinome cellules claires du vagin ou du col utérin	1/625 <39ans SIR . 24 (8,8-52)	K exceptionnel dont 65% après exposition au DES	Troisi (9) Vechoop (10)
Dysplasie du col ou du vagin	X2		Hatch, (11)
Anomalies de taille et de forme de l'utérus dont utérus en T		Cause de stérilité et de fausse-couche	Kaufman (4) Tournaire (12)
Endométriose		-	Stillman (13)
Hypofertilité		Causes multiples : troubles de l'ovulation problème cervico-utérin	Menizer (14)
Complications obstétricales (GEU, FCS précoce et tardive)			Papiernik (5)
K du sein	RR 1,9 >40 ans RR 3 >50 ans RR 1,01 (0,9-1,13)		Palmer (6) Vechoop (10)
Reproduction chez le garçon			
Hypospadias	OR 1,7 (0,4-6,9) OR 1,7 (0,4-6,9) OR 9 (3,1 - 26)	Forme mineure Forme moyenne	Palmer (15) Brouwers (16)
Cryptorchidie	RR 1,9 (1,13 -4)		Palmer(15)
Cryptorchidie DES <13SA	RR 2,9 (1,65 - 2)	Risque majoré si exposition précoce	Palmer (15)
Kyste épидидymaire	RR 2,4 (1,54-4)		Palmer (15)
Inflammation testiculaire	RR 2,4 (1,51-4)		Palmer ()
Cancer testiculaire	RR (3,05 (0,65-22)	Non significatif malgré une tendance	Strohsnitter (17)
Hypofertilité	NS NS		Wise (18) Wilcox (19)
Hors reproduction			
Diabète	OR 1,21 (0,96-1,54)	Suivi de près de 10.000 patients entre 1994 à 2006 avec ajustement de nombreux facteurs confondants	Troisi (20)
Maladies cardiovasculaires	OR 1,27 (1,00-1,62)		Troisi (20)
Hypercholestérolémie	OR 1,12 (1,02-1,22)		Troisi (20)
Hypertension	OR 1,14 (1,02-1,28)		Troisi (20)
Ostéoporose	OR 1,30 (0,95-1,79)		Troisi (20)

miques ni géniques. Les deux autres types d'anomalies sont des anomalies qui vont se révéler en fait plus tard, dans l'enfance ou à l'âge adulte, et concernent soit le développement de tumeurs bénignes ou malignes, soit des troubles de la fertilité. C'est le cas pour la fille exposée in utero au DES qui va développer dans l'enfance un adénocarcinome vaginal (4) ou après 40 ans, un cancer du sein (1) alors que la mère qui a été traitée pendant sa grossesse par le DES ne développera jamais d'adénocarcinome vaginal et ne présentera qu'un risque très faiblement majoré de cancer du sein. Ce concept de programmation fœtale d'une pathologie adulte a été énoncé pour la 1^{ère} fois par Barker (5) dans les années 80 établissant clairement la relation entre l'hypotrophie fœtale et le risque de développement à l'âge adulte de diabète, d'obésité et de maladies cardiovasculaires. Barker démontrait ainsi que l'environnement fœtal, en particulier nutritionnel, entraînait des conséquences durables pouvant s'exprimer tardivement (5).

ANOMALIES HORS DES FONCTIONS DE REPRODUCTION

En dehors d'une anomalie structurale ou fonctionnelle de l'appareil génital, les études épidémiologiques ont donc mis en évidence un risque plus élevé de maladies métaboliques, cardio-vasculaires ou osseuses (Tableau 2). La preuve du rapport entre toutes ces anomalies (génitales ou non) portant sur la deuxième génération et constatées lors des études épidémiologiques est apportée par la possibilité de les provoquer chez le rongeur par exposition du fœtus ou du nouveau-né à des doses correspondantes de DES (cf tableau 3 ou figure 1). La figure 2 illustre parfaitement la possibilité d'induire une obésité chez l'animal adulte par une simple exposition fœtale limitée au DES (6).

PATHOLOGIES RAPPORTÉES À LA TROISIÈME GÉNÉRATION APRÈS TRAITEMENT DE LA GRAND-MÈRE PAR DES AU COURS DE LA GROSSESSE

ANOMALIES DANS L'ESPÈCE HUMAINE

C'est en 2002 que Klip et al (2) rapportent pour la première fois un risque majoré d'hypospadias chez les petits-enfants des grands-mères traitées pendant leur grossesse par le distilbène. Cette observation surprenante, car concernant des garçons qui n'ont pas été directement exposés, mais dont la mère l'avait été in utero par la prise de DES chez la grand-mère, a été dans un premier temps contesté du fait de la rareté de l'affection (0,3 %

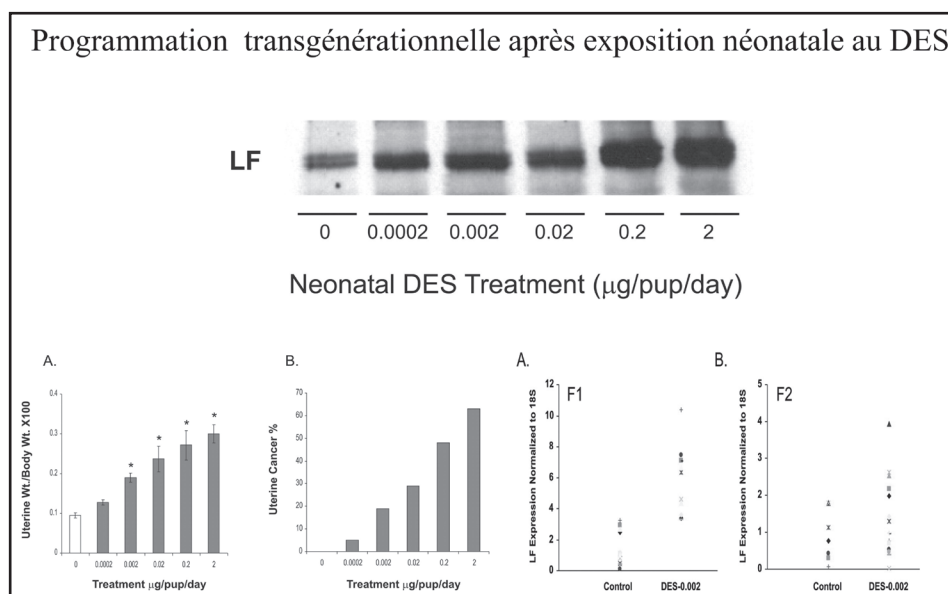


Figure 1 - En haut : **expression de la lactoferrine par l'utérus adulte sous l'effet de E2, après exposition néonatale au DES chez la souris (d'après Li 1998)**

En bas à gauche : **effet dose dépendant d'une exposition néonatale au DES sur la taille (A) et la susceptibilité tumorale (B) de l'utérus adulte chez la souris (d'après Newbold)**

En bas en droite : **surexpression de la lactoferrine dans l'utérus adulte de la souris ayant été exposée au DES en période néonatale (F1) et chez sa fille non exposée (F2) illustrant ainsi l'effet transgénérationnel (d'après Newbold 1998).**

Tableau 3 - Exposition in utero au DES : effets transgénérationnels 3^{ème} génération

Anomalies	Risque relatif	Observation	Références
Chez l'homme			
Hypospadias	OR 21,3 (6,5-70,1)	Traitement de la mère pour infertilité FIV ou non	Klip (7)
	OR 4,9 (1-22,3)	Régression logistique	Brouwers (21)
	8/97 vs 0/300 p<0,001	Même famille exposés/contrôles	Kalfa (22)
	NS		Palmer (23)
	OR 4,99 (1,2-16,8)	Étude rétrospective	Pons (24)
Malformations congénitales fils	OR 1,53 (1,04-2,23)	} Biais de contrôle ?	Titus-Ernstoff(25)
Malformations congénitales filles	OR 4,56 (1,27 - 16,34)		
Malformations cardiaques	OR 4,56 (1,127 - 16,34)		
Chez les rongeurs			
Hypofertilité femelle	Sans effet	-	Newbold (26)
Adénocarcinome utérin	Exposition prénatale ou néonatale	Effet transgénérationnel 3 ^{ème} génération	Newbold (27)
Tumeur du rete testis	Effet transgénérationnel	Exposition prénatale ou néonatale	Newbold (28)
Surexpression de la lactoferrine dans l'utérus	Effet transgénérationnel	Transmission par la mère	Newbold (27)

environ), et concernaient des femmes traitées pour infertilité. Néanmoins, elle a été confirmée par au moins 4 autres études dont celle de Kalfa, particulièrement intéressante par son groupe contrôle, représenté par des enfants issus de mères non exposées, nées dans les mêmes fratries que le sujet atteint correspondant (7). Des malformations hors sphère génitale, en particulier cardio-vasculaires, ont été également retrouvées avec une plus grande fréquence dans une étude récente (8). Cependant, cette étude a également été critiquée méthodologiquement pour son groupe contrôle du fait du taux très bas de malformations rapportées, elle demande à être confirmée. Ces constatations de transmission transgénérationnelle d'une affection acquise après exposition in utero à un environnement délétère sont à présent admises scientifiquement. Elles s'appuient sur de nombreux modèles expérimentaux d'exposition à un environnement foetal délétère sur le plan

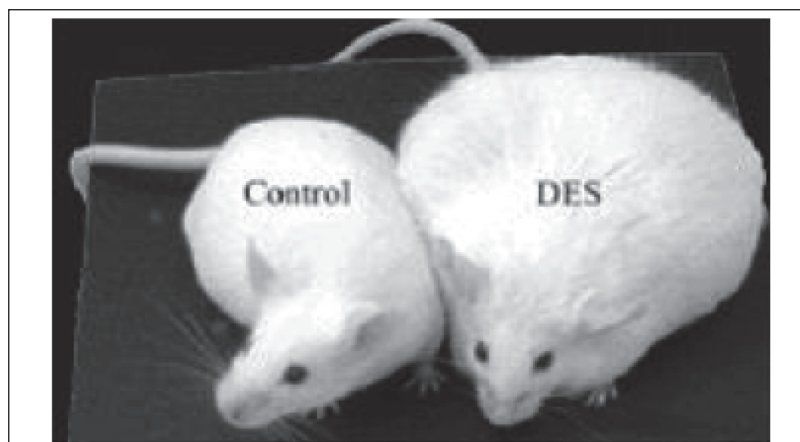


Figure 2 - Programmation de l'obésité adulte chez la souris par exposition néonatale au distilbène

toxique, nutritionnel ou comprenant un stress. Elles intriguent particulièrement quant à leurs mécanismes de transmission.

CONCORDANCE AVEC LE MODÈLE DE RONGEUR

Le tableau 3 résume et compare les effets transgénérationnels observés chez l'homme et ceux obtenus expérimentalement chez le rongeur (souris ou rat) traité au DES, cancer de l'utérus transmis à F2 par la mère (F1) exposée in utero par le traitement de sa mère (F0), tumeurs du rete testis chez le mâle transmis à F2 par le père (F1) exposé in utero au DES par sa mère (F0).

Le tableau 4 met en évidence que des facteurs nutritionnels chez les parents y compris le père, l'exposition à des perturbateurs endocriniens estrogéniques ou anti-androgéniques ou le stress sont susceptibles d'imprimer le fœtus et de transmettre sur plusieurs générations, une modification du phénotype conduisant à une affection chronique (surpoids, trouble métabolique, hypofertilité, susceptibilité tumorale, troubles du comportement).

QUELS MÉCANISMES MOLÉCULAIRES ?

LA FENÊTRE D'EXPOSITION

La période fœtale semble particulièrement propice à l'induction d'anomalies induites par l'exposition au DES. Ceci peut être dû à l'importance des stéroïdes sexuels dans le contrôle du développement et de la différenciation de l'appareil génital. Il est possible également dans la mesure où le DES se lie très peu aux protéines porteuses (SHBG faiblement sécrétées par le fœtus ou alpha foeto-protéine), qu'il existe une immaturité enzymatique touchant les enzymes de détoxification, que les mécanismes de défense soient encore partiellement développés comme la barrière hémato-testiculaire. L'importance de la fenêtre d'exposition est par ailleurs bien illustrée par la différence de phénotype obtenue selon que la souris soit exposée à une période prénatale ou néonatale. Ainsi chez la femelle, la pré-exposition néo-natale entraîne à l'âge adulte le développement d'un cancer de l'utérus (9) alors que ces lésions ne sont pas retrouvées chez les animaux exposés en prénatal. De la même façon, chez le mâle une exposition fœtale à des faibles doses de DES entraîne chez les animaux adultes une augmentation de la prostate avec une augmentation du nombre de récepteurs des androgènes (10).

Tableau 4 - Effets transgénérationnels 3^{ème} génération hors DES

Exposition	Animal	Effet	Génération	Référence
Vinclozoline / Metoxychlore in utero	Rat	hypospermatogenèse	F1-F4 via sperme	Anway (29)
-	Drosophile	Susceptibilité tumorale	F1-F3	Xing (30)
Régime hypercalorique néonatal	Souris	Diabète de type 2	F0-F2 via mère	Pentinat (31)
Régime hyperlipidique mère	Souris	Poids de la fille	F0-F3 via sperme	Dunn (32)
Stress maternel	Souris	Stress	F0-F3 via sperme	Franklin (33)
Obésité partielle	Souris	Désordre métabolique	F0-F2 via sperme (miRNA)	Fullston (34)
Trauma	Souris	Comportement + anomalies métaboliques	F0-F2 via miRNA sperme	Gapp (35)

LA NATURE CHIMIQUE DE L'ESTROGÈNE

Les observations cliniques qui ont été faites chez des enfants de femmes traitées par DES pour prévenir le risque de fausse-couche, ont constitué en quelques sortes les premières observations consécutives à l'exposition à un toxique environnemental estrogénomimétique in utero dans l'espèce humaine. Il a été ensuite démontré que le DES traversait bien le placenta et était capable d'induire directement des effets sur le développement foetal. Le fait de pouvoir reproduire ces anomalies chez le rongeur, a permis de confirmer que ces effets impliquaient bien directement ou indirectement les récepteurs ER α car ils étaient diminués chez les souris invalidées ou augmentés chez les souris surexprimant ce récepteur. Les effets ont été également reproduits dans les mêmes conditions par d'autres estrogénomimétiques, l'estradiol 17 β , l'éthinyl estradiol, également des produits chimiques industriels comme le bisphénol A ou le nonylphénol, les pesticides organochlorés, mais avec des effets différents selon les différents estrogénomimétiques. Néanmoins, les mécanismes d'action du DES restent encore imparfaitement compris et pourraient passer par d'autres récepteurs aux estrogènes comme ER-R (Estrogen Related Receptor) (11) ou d'autres récepteurs nucléaires comme montrés dans notre laboratoire par Volle et al (12) concernant le récepteur nucléaire orphelin NROb-2. L'implication de plusieurs récepteurs avec une affinité différente pour le DES pourrait expliquer le paradoxe apparent d'effets totalement opposés selon la dose : par exemple, les doses faibles augmentent le volume prostatique en raison d'une augmentation de l'expression des récepteurs aux androgènes alors que les doses plus élevées produisent l'effet inverse. Ceci conduit à une courbe du profil dose/réponse en forme de U renversée. Un tel profil, contraire aux lois de la toxicologie classique, a été retrouvé également lorsque nous avons étudié l'effet in vitro du Bisphénol A sur la prolifération des cellules séminomateuses humaines, ceci correspondant à deux effets différents et opposés sur deux récepteurs différents ER β et le récepteur membranaire GPR30 (13).

LE MÉCANISME DE PROGRAMMATION FCETALE D'UNE PATHOLOGIE ADULTE : LES MODIFICATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES

C'est vraisemblablement en reproduisant les effets délétères de l'exposition in utero au DES chez les rongeurs que les premiers arguments en faveur de modifications épigénétiques à l'origine de la programmation des pathologies adultes ont été mises en évidence. On ne peut exclure bien sûr l'effet mutagène de doses élevées de DES telles qu'elles ont été prescrites chez la femme enceinte, néanmoins de telles anomalies qui auraient pu être induites par les dérivés estrogéniques aux effets oxydants, n'ont jamais été réellement mises en évidence. Des gènes impliqués dans le développement et dans la différenciation structurale de l'appareil de reproduction comme les gènes HOX ont été incriminés (14) alors même que les mécanismes moléculaires à l'origine des différences d'expression de ces gènes ne s'accompagnent pas de modifications de la structure de l'ADN. C'est en 1997 que Li et coll (15) mettent en évidence pour la 1^{ère} fois dans le modèle de la souris exposée au DES en période néo-natale, des modifications épigénétiques d'un gène estrogéno-dépendant, la lactoferrine, exprimée au niveau de l'utérus. Ce gène sera surexprimé à l'âge adulte en raison d'une déméthylation de son promoteur et cette surexpression est dose-dépendante de l'exposition néo-natale au DES (figure 1) et associée à la susceptibilité à développer à l'âge adulte un cancer de l'utérus. Cette expérience apparemment anodine constitue une des premières illustrations d'une modification épigénétique, induite par modulation de l'environnement hormonal foetal et qui s'exprimera longtemps après, à l'âge adulte par l'induction d'une tumeur maligne. A l'âge adulte, il est vraisemblable que ces modifications épigénétiques touchent également comme cela a été montré chez le

hamster (16), l'expression de gènes estrogéno-régulés au niveau de l'utérus comme C-Jun, C-Fos, C-Myc, BALC, BCL-2 et BCLX et impliqués soit dans la prolifération soit dans l'apoptose des cellules utérines (17).

LES MÉCANISMES DE TRANSMISSION TRANS-GÉNÉRATIONNELLE

Ces modifications épigénétiques ont été également mises en évidence dans un modèle très intéressant développé par Anway (18, 19) chez le rat exposé in utero au méthoxy-chlore un pesticide organo-chloré estrogéno-mimétique ou à la vinclozoline un antifongique anti-androgénique et dont les descendants mâles développent une hypofertilité avec une diminution de production et de qualité des spermatozoïdes et une augmentation de l'apoptose des cellules germinales post-meïotiques, associée à des modifications épigénétiques (hyper ou hypométhylation des îlots CpG) des promoteurs de certains gènes exprimés par les cellules germinales mâles. De façon étonnante, ces modifications sont retrouvées jusqu'à la 5^{ème} génération, transmises par le mâle et non par la femelle et donc par des spermatozoïdes qui sauf pour le mâle de 2^{ème} génération n'ont pas été exposés directement au perturbateur endocrinien. Comme nous l'avons vu, cette transmission transgénérationnelle a été également retrouvée avec le DES chez la souris après exposition néonatale dans un modèle du cancer de l'utérus (9) lors de la 3^{ème} génération ou après exposition à un environnement fœtal délétère nutritionnel, hormonal, toxique ou stressant. Théoriquement lors des étapes précoces de la gamétogenèse et lors de des premières divisions de l'œuf fécondé il existe une remise à zéro des compteurs de l'épigénétique et mises en place des phénomènes d'empreinte. Les mécanismes moléculaires pouvant expliquer le maintien sur plusieurs générations des modifications épigénétiques induites par l'environnement sont encore mal élucidées. Des travaux récents suggèrent l'implication des petits ARN non codants comme les microARNs : ainsi, dans différents modèles de souris des modifications du phénotype sont induites par simple injection dans l'œuf fécondé de microARNs de spermatozoïdes d'animaux ayant été exposés à un environnement délétère induisant des modifications génétiques (20).

CONCLUSION

Que ce soient par les données épidémiologiques humaines ou les données expérimentales chez les rongeurs, l'exposition fœtale ou périnatale au DES, un estrogène de synthèse, constitue un modèle privilégié et unique. Il a contribué à faire naître et développer des hypothèses physio-pathologiques nouvelles concernant le rôle de l'environnement fœtal dans le développement de pathologies chroniques adultes (reproduction, métabolisme, cancers hormono-dépendants, maladies neuropsychiatriques). Il soulève le rôle éventuel des polluants environnementaux à activité estrogénique, ainsi que le nouveau concept de transmission transgénérationnelle due à des modifications d'origine épigénétique induites par l'environnement.

**Service d'Endocrinologie-Diabétologie et Reproduction/
Inserm U1065-C3M , Hôpital de l'Archet, CHU de Nice
Route de Saint Antoine de Ginestière, Nice 06202**

Adresse pour la correspondance : Professeur Patrick Fénelch, Service d'Endocrinologie-Diabétologie et Reproduction/Inserm U1065-C3M. Hôpital de l'Archet, CHU de Nice, Route de Saint Antoine de Ginestière. Nice 06202
Tél : 04 92 03 55 19 - **Fax :** 04 92 03 54 25 - **E-mail :** fenichel.p@chu-nice.fr

THE DISTILBENE STORY FOR GRANDCHILDREN /
THE TRANSGENERATIONAL EFFECT

by **Patrick FENICHEL, Françoise BRUCKER-DAVIS**
and **Nicolas CHEVALIER** (Nice, France)

ABSTRACT

The distilbene story is a dramatic episode which belongs to the history of Medicine. It provided several useful lessons such as the importance of evidence based medicine and the hazard to develop treatments during pregnancy without careful animal verifications. However, this experience has also provided unexpected progress by suggesting new pathophysiological concepts : fetal programming of adult diseases and/or transgenerational transmission of environmental effects through epigenetic modifications.

Key-words: distilbene, vaginal adenocarcinoma, hypospadias, fetal exposure, endocrine disruptors, transgenerational effect.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, et al.**: Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive. Oncology* 2006; **15**:1509-1514. - 2. **Klip H, Verloop J, van Gool JD, et al.**: Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet* 2002; **359**: 1102-1107. - 3. **Dieckmann WJ, Davis ME, Rynkiewicz LM, et al.**: Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value? *Am J Obstet Gynecol* 1953; **66**: 1062-1081. - 4. **Herbst AL, Scully RE**: Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of 7 cases including 6 clear-cell carcinomas (so-called mesonephromas). *Cancer* 1970; **25**: 745-757. - 5. **Barker DJ**: The developmental origins of adult disease. *Eur J Epidemiol* 2003; **18**: 733-736. - 6. **Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN**: Environmental estrogens and obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2009; **304**: 84-89. - 7. **Kalfa N, Paris F, Soyer-Gobillard MO, et al.**: Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertil Steril* 2011; **95**: 2574-2577. - 8. **Titus-Ernstoff L, Troisi R, Hatch EE, et al.**: Birth defects in the sons and daughters of women who were exposed in utero to diethylstilbestrol (DES). *Int J Androl* 2010; **33**: 377-384. - 9. **Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN**: Adverse effects of the model environmental estrogen diethylstilbestrol are transmitted to subsequent generations. *Endocrinology* 2006; **147**: S11-17. - 10. **vom Saal FS, Timms BG, Montano MM, et al.**: Prostate enlargement in mice due to fetal exposure to low doses of estradiol or diethylstilbestrol and opposite effects at high doses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; **94**: 2056-2061. - 11. **Greschik H, Flaig R, Renaud JP, Moras D.**: Structural basis for the deactivation of the estrogen-related receptor gamma by diethylstilbestrol or 4-hydroxytamoxifen and determinants of selectivity. *J Biol Chem* 2004; **279**: 33639-33646. - 12. **Volle DH, Decourteix M, Garo E, et al.**: The orphan nuclear receptor small heterodimer partner mediates male infertility induced by diethylstilbestrol in mice. *J Clin Invest* 2009; **119**: 3752-3764. - 13. **Bouskine A, Nebout M, Brucker-Davis F, et al.**: Low doses of bisphenol A promote human seminoma cell proliferation by activating PKA and PKG via a membrane G-protein-coupled estrogen receptor. *Environ Health Perspect* 2009; **117**:1053-1058. - 14. **Ma L, Benson GV, Lim H, Dey SK, et al.**: Abdominal B (AbdB) Hoxa genes: regulation in adult uterus by estrogen and progesterone and repression in müllerian duct by the synthetic estrogen diethylstilbestrol (DES). *Dev Biol* 1998; **197**:141-154. - 15. **Li S, Washburn KA, Moore R, Uno T, et al.**: Developmental exposure to diethylstilbestrol elicits demethylation in its exon-4 in mouse uterus. *Cancer Res* 1997; **57**: 4356-4359. - 16. **Shick L, Carman JH, Choi JK, et al.**: Decreased immunoglobulin deposition in tumors and increased immature B cells in p53-null mice. *Cell Growth Differ* 1997; **8**: 121-131. - 17. **Li S, Hansman R, Newbold R, Davis B, et al.**: Neonatal diethylstilbestrol exposure induces persistent elevation of c-fos expression and hypomethylation in its exon-4 in mouse uterus. *Mol carcinogenesis* 2003; **38**: 78-84. - 18. **Akbas GE, Song J, Taylor HS**: A HOXA10 estrogen response element (ERE) is differentially regulated by 17 beta-estradiol and diethylstilbestrol (DES). *J Mol Biol* 2004; **340**: 1013-1023. - 19. **Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, et al.**: Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 2005; **308**: 1466-1469. - 20. **Rassoulzadegan M, Grandjean V, Gounon P, et al.**: RNA-mediated non-mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse. *Nature* 2006; **441**: 469-474.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES CITÉES DANS LES TABLEAUX

- 1. Dodds EG, Goldberg L, Larson W:** Oestrogenic activity of certain synthetic compounds. *Nature* 1936; **141**: 247-248. - **2. Dieckmann WJ, Davis ME, Rynkiewicz LM, et al.** Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value? *Am J Obstet Gynecol* 1953; **66**:1062-1081. - **3. Herbst AL, Scully RE :** Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of 7 cases including 6 clear-cell carcinomas (so-called mesonephromas). *Cancer* 1970; **25**: 745-757. - **4. Kaufman RH, Adam E, Binder GL, et al.:** Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offspring exposed in utero to diethylstilbestrol. *Am J Obstet Gynecol* 1980; **137**: 299-308. - **5. Papiernik E, Pons JC, Hessabi M:** [Obstetrical outcome in 454 women exposed to diethylstilbestrol during their fetal life: a case-control analysis]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005; **34**: 33-40. - **6. Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, et al.** Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2006; **15**: 1509-1514. - **7. Klip H, Verloop J, van Gool JD, et al.** Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet* 2002; **359**: 1102-1107. - **8. Bromer JG, Wu J, Zhou Y, Taylor HS.** Hypermethylation of homeobox A10 by in utero diethylstilbestrol exposure: an epigenetic mechanism for altered developmental programming. *Endocrinology* 2009; **150**: 3376-3382. - **9. Troisi R, Hatch EE, Titus-Ernstoff L, et al.** Cancer risk in women prenatally exposed to diethylstilbestrol. *International journal of cancer. J Int Cancer* 2007; **121**: 356-360. - **10. Verloop J, van Leeuwen FE, Helmerhorst TJ, et al.** Cancer risk in DES daughters. *Cancer Causes Control* 2010; **21**: 999-1007. - **11. Hatch EE, Herbst AL, Hoover RN, et al.** Incidence of squamous neoplasia of the cervix and vagina in women exposed prenatally to diethylstilbestrol (United States). *Cancer Causes Control* 2001; **12**: 837-845. - **12. Tournaire M, Lepercq J, Epelboin S** 1997 The daughters of diethylstilbestrol. Lessons from an error. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* **75**: 25-27. - **13. Stillman RJ, Miller LC** 1984 Diethylstilbestrol exposure in utero and endometriosis in infertile females. *Fertility and sterility* **41**: 369-372. - **14. Menczer J, Dulitzky M, Ben-Baruch G, et al.** 1986 Primary infertility in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Br J Obstet Gynecol* 1986; **93**: 503-507. - **15. Palmer JR, Herbst AL, Noller KL, et al.** 2009 Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Environ Health* 2009; **18**: 8-37. - **16. Brouwers MM, van der Zanden LF, de Gier RP, et al.** Hypospadias: risk factor patterns and different phenotypes. *BJU Int* 2010; **105**: 254-262. - **17. Strohsnitter WC, Noller KL, Hoover RN, et al.** Cancer risk in men exposed in utero to diethylstilbestrol. *J Nat Cancer Inst* 2001; **93**: 545-551. - **18. Wise LA, Titus-Ernstoff L, Palmer JR, et al.** Time to pregnancy and secondary sex ratio in men exposed prenatally to diethylstilbestrol. *Am J Epidemiol* 2007; **166**: 765-774. - **19. Wilcox AJ, Baird DD, Weiberg CR, et al.** Fertility in men exposed prenatally to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 1995; **332**: 1411-1416. - **20. Troisi R, Hyer M, Hatch EE, et al.** Medical conditions among adult offspring prenatally exposed to diethylstilbestrol. *Epidemiology* 2013; **24**: 430-438. - **21. Brouwers MM, Feitz WF, Roelofs LA, et al.** Hypospadias: a transgenerational effect of diethylstilbestrol? *Hum Reprod* 2006; **21**: 666-669. - **22. Kalfa N, Paris F, Soyer-Gobillard MO, et al.** Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertil Steril* 2011; **95**: 2574-2577. - **23. Palmer JR, Wise LA, Robboy SJ, et al.** Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Epidemiology* 2005; **16**: 583-586. - **24. Pons JC, Papiernik E, Billon A:** Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Prenat Diagn* 2005; **25**: 418-419. - **25. Titus-Ernstoff L, Troisi R, Hatch EE, et al.:** Birth defects in the sons and daughters of women who were exposed in utero to diethylstilbestrol (DES). *Int J Androl* 2010; **33**: 377-384. - **26. Newbold RR, Hanson RB, Jefferson WN, et al.** Increased tumors but uncompromised fertility in the female descendants of mice exposed developmentally to diethylstilbestrol. *Carcinogenesis* 1998; **19**: 1655-1663. - **27. Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN** Adverse effects of the model environmental estrogen diethylstilbestrol are transmitted to subsequent generations. *Endocrinology* 2006; **147**: S11-17. - **28. Newbold RR, Hanson RB, Jefferson WN, et al.** Proliferative lesions and reproductive tract tumors in male descendants of mice exposed developmentally to diethylstilbestrol. *Carcinogenesis* 2000; **21**: 1355-1363. - **29. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, et al.** Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 2005; **308**: 1466-1469. - **30. Xing Y, Shi S, Le L, et al.** Evidence for transgenerational transmission of epigenetic tumor susceptibility in *Drosophila*. *PLoS Genet* 2007; **3**: 1598-1606. - **31. Pentinat T, Ramon-Krauel M, Cebria J, et al.** Transgenerational inheritance of glucose intolerance in a mouse model of neonatal overnutrition. *Endocrinology* 2010; **151**: 5617-5623. - **32. Dunn GA, Bale TL** Maternal high-fat diet effects on third-generation female body size via the paternal lineage. *Endocrinology* 2011; **152**: 2228-2236. - **33. Franklin TB, Russig H, Weiss IC, et al.** Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biol Psychiatry* 2010; **68**: 408-415. - **34. Fullston T, Ohlsson Teague EM, Palmer NO, et al.** Paternal obesity initiates metabolic disturbances in two generations of mice with incomplete penetrance to the F2 generation and alters the transcriptional profile of testis and sperm microRNA content. *FASEB J* 2013; **27**: 4226-4243. - **35. Gapp K, Jawaid A, Sarkies P, et al.** 2014 Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. *Nat Neurosci* 2014; **17**: 667-669.