

exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol" *J Dev Behav Pediatr* 1990 ; **11** (2) : 49-58.

31- Fried PA et Watkinson B "Differential effects on facets of attention in adolescents prenatally exposed to cigarettes and marijuana" *Neurotoxicol Teratol* 2001 ; **23** (5) : 421-430.

32- Richardson GA et coll. "Prenatal alcohol and marijuana exposure : effects on neuropsychological outcomes at 10 years" *Neurotoxicol Teratol* 2002 ; **24** (3) : 309-320.

33- Day NL et coll. "Effect of prenatal marijuana exposure on the cognitive development of offspring at age three" *Neurotoxicol Teratol* 1994 ; **16** (2) : 169-175.

34- Fried PA et Watkinson B "Visuoperceptual functioning differs in 9- to 12- year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana" *Neurotoxicol Teratol* 2000 ; **22** (1) : 11-20.

35- Fried PA et coll. "Reading and language in 9- to 12- year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana" *Neurotoxicol Teratol* 1997 ; **19** (3) : 171-183.

36- Fried PA et coll. "60- and 72-month follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol : cognitive and language assessment" *J Dev Behav Pediatr* 1992 ; **13** : 383-391.

37- Fried PA et coll. "12- and 24- month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed

to marijuana, cigarettes and alcohol" *Neurotoxicol Teratol* 1988 (4) ; **10** : 305-313.

38- Porath AJ et Fried PA. "Effects of prenatal cigarette and marijuana exposure on drug use among offspring" *Neurotoxicol Teratol* 2005 ; **27** (2) : 267-277.

39- Prescrire Rédaction "Laparoschisis, un défaut de fermeture in utero paraombilical" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (248) : 194.

40- Williams LJ et coll. "Maternal lifestyle factors and risk for ventricular septal defects" *Birth Defect Res* 2004 ; **70** : 59-64.



Troubles psychiques après exposition in utero au DES

Résumé

● Des années 1950 à la fin des années 1970, des millions de femmes dans le monde ont reçu pendant leur grossesse du *diéthylstilbestrol* (alias DES), promu alors en prévention des avortements spontanés malgré un essai clinique interrompu en 1953 car une analyse intermédiaire ne montrait aucun bénéfice dans cette situation.

● Depuis 1971, il est apparu que le *diéthylstilbestrol* a des effets somatiques délétères sur les adultes exposés in utero : malformations génitales féminines avec des conséquences obstétricales, cancers du vagin, troubles urogénitaux masculins.

● Quels sont les effets psychiques de l'exposition in utero au *diéthylstilbestrol* ? Pour répondre à cette question, nous avons réalisé une synthèse de l'évaluation selon la méthode habituelle de *Prescrire*.

● Deux études ont montré que les souris exposées au DES durant leur gestation avaient un comportement plus agressif que les souris non exposées.

● Dans l'espèce humaine, un risque de survenue à l'adolescence ou à l'âge adulte de troubles psychiques chez des personnes exposées in utero au *diéthylstilbestrol* a été évoqué sur la base d'un essai randomisé et d'études épidémiologiques.

● Un essai randomisé *diéthylstilbestrol* versus placebo a été mené à Londres dans les années 1950 sans être publié. Dans les années 1980, les auteurs ont pu récupérer une partie des données et obtenir des renseignements sur l'état de santé des enfants exposés. Les troubles psychiques ont été 2 fois plus fréquents dans le groupe des adultes vraisemblablement exposés in utero au *diéthylstilbestrol*.

● Parmi 3 études épidémiologiques à grands effectifs, une a montré que la survenue d'épisodes dépressifs majeurs a été environ 1,5 fois plus fréquente chez les femmes exposées in utero au *diéthylstilbestrol* que chez les femmes non exposées ; une autre a montré que les femmes exposées ont eu un épisode de perte de poids importante plus souvent que les femmes non exposées ; une autre n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les groupes en termes d'épisodes dépressifs.

● Des études de faible effectif ont montré des épisodes dépressifs plutôt plus fréquents après exposition in utero.

● En pratique, les données conduisent à considérer comme vraisemblable l'augmentation du risque de troubles psychiques chez les personnes exposées in utero au *diéthylstilbestrol*. Leur état psychique mérite une attention particulière.

Rev Prescrire 2011 ; **31** (333) : 513-516.

Des années 1950 à la fin des années 1970, des millions de femmes dans le monde ont reçu pendant leur grossesse du *diéthylstilbestrol* (DES), promu alors pour prévenir un avortement spontané (1). En France, le nombre d'enfants exposés in utero au *diéthylstilbestrol* a été estimé à 160 000 environ (1). Les conséquences somatiques à long terme de cette exposition in utero ont peu à peu émergé (lire en encadré page 515).

30 ans après les dernières prescriptions à des femmes enceintes, des questions sur les conséquences d'une exposition in utero au DES se posent encore (2). Notamment, quels sont les éléments dont on dispose début 2011 concernant un risque de troubles psychiques à l'âge adulte causé par l'exposition in utero au DES ? Pour répondre à cette question, nous avons réalisé une synthèse de l'évaluation selon la méthode habituelle de *Prescrire* (a) (rappelée page 516).

Chez la souris : agressivité plus fréquente

Des études animales ont comparé le comportement de souris ayant été ►►

.....
a- Les troubles psychiques abordés dans ce texte se distinguent (dans la mesure où ceci est précisé dans les publications) du mal-être reconnu spécifique des personnes ayant connaissance de leur exposition in utero au DES (réf. 19). De plus, la notion de troubles psychiques est complexe et vaste. Nous n'abordons pas ici les conséquences en termes de latéralisation cérébrale ni d'identité du genre (réf. 2).

► exposées pendant la gestation au DES et celui de souris exposées au o,p-dichlorodiphényltrichloroéthane (o,p-DDT), un pesticide agissant comme un antagoniste des récepteurs androgéniques, à celui de souris témoins non exposées (3à6).

Un comportement agressif vis-à-vis de leurs congénères de même sexe a été beaucoup plus souvent observé chez les souris exposées au DES que chez les témoins (3à6). Les autres données concernent une exposition au DES périnatale, voire postnatale.

Un essai randomisé DES versus placebo aux résultats troublants

Des auteurs britanniques ont eu connaissance à la fin des années 1970 d'un essai randomisé *diéthylstilbestrol* versus placebo, mené à Londres sur plus de 800 femmes dans les années 1950, et dont les résultats n'ont pas été publiés (7). Ces auteurs n'ont pu récupérer qu'une partie des données de l'essai, mais ont pu obtenir des renseignements sur l'état de santé des enfants exposés in utero et non exposés, lorsque ceux-ci avaient entre 24 ans et 30 ans, au moyen d'un questionnaire envoyé à leur médecin généraliste.

À notre connaissance, c'est le seul suivi au long cours de participantes à un essai comparatif du *diéthylstilbestrol* et de leurs enfants, s'étant intéressé aux effets psychiques (b).

Un suivi d'essai versus placebo.

Les femmes incluses dans cet essai devaient prendre le traitement de la 6^{ème} semaine de grossesse à la 35^{ème} semaine, en débutant à la dose de 5 mg par jour pour atteindre 125 mg par jour à la 35^{ème} semaine (7). L'essai a été interrompu en 1953 après l'inclusion de 813 patientes, en raison des résultats d'une analyse intermédiaire portant sur 460 patientes ne montrant aucun bénéfice en termes de prévention des arrêts de grossesse (c).

Les dossiers médicaux de 561 patientes ont pu être exploités. Chaque dossier indiquait si la patiente avait reçu le traitement A ou B. Mais le moyen d'identifier les traitements A et B comme le *diéthylstilbestrol* ou le placebo n'a pas été retrouvé.

Le médecin généraliste de chacune des 561 femmes a été interrogé par questionnaire. Une réponse fournissant des

données pour la période 1977-1982 a été obtenue pour 527 femmes (272 du groupe A et 255 de groupe B) et 568 enfants.

Troubles psychiques. Dans les 2 sexes, les troubles psychiques (dépression, anxiété, etc.) ont été 2 fois plus nombreux dans le groupe B que dans le groupe A (15,1 % versus 7,4 % ; $p < 0,01$) et des cas d'anorexie ont été recensés (3 cas versus 1; absence de différence statistiquement significative) (7).

Certains éléments et le souvenir d'un investigateur de l'essai ont conduit les auteurs britanniques à penser que le traitement B était le *diéthylstilbestrol*. En effet, deux types de troubles ont été plus fréquents chez les enfants nés de mères du groupe B que chez ceux nés de mères du groupe A : chez les filles, il a été recensé un excès d'anomalies gynécologiques cervicales (8,3 % versus 1,4 % ; $p < 0,02$) ; dans le sous-groupe de celles qui s'étaient mariées, il est apparu un excès d'aménorrhée, d'infertilité et d'avortements (spontanés et provoqués) (absence de différence statistiquement significative). Un taux plus élevé d'avortements spontanés chez les femmes ayant reçu le traitement B a aussi été observé. La dose moyenne cumulée de DES reçue au cours d'une grossesse a été estimée à 11,5 g.

Les données manquantes et l'absence de certitude quant à la nature du traitement utilisé dans le groupe B fragilisent ces résultats. Mais faute de mieux et dans une perspective de pharmacovigilance, ils sont à prendre en compte.

Des études épidémiologiques aux effectifs et aux résultats divers

Il est un fait qu'aucun nouvel essai randomisé ne viendra apporter d'éléments de réponse à la question du risque de survenue de troubles psychiques chez des patients exposés in utero au DES. Restent les études épidémiologiques menées. Début 2011, notre recherche documentaire en a recensé 8 portant sur le risque de survenue de troubles psychiques à l'adolescence ou à l'âge adulte, chez des personnes exposées in utero au *diéthylstilbestrol* (d)(8à15).

Limites classiques de ce type d'études. Dans ces études, les résultats sont influencés par de multiples biais. Notamment, les patients exposés in utero

au DES sont plus enclins que les patients non exposés à rechercher dans leur mémoire des événements susceptibles d'être en lien avec cette exposition. Un biais de recrutement est probable dans certaines études (femmes atteintes d'adénose vaginale, par exemple). D'autre part, le choix des patients témoins peut être involontairement biaisé ; la définition et le diagnostic d'un trouble sont susceptibles d'être discutés, tout particulièrement en psychiatrie (par exemple la dépression), etc.

Dans la plupart de ces études les effectifs sont faibles : de 17 patients exposés à 50 patients exposés.

Même si ceci ne suffit pas à un meilleur niveau de preuves, 3 études se distinguent par des effectifs plus élevés (environ 1 600 patients exposés in utero au DES dans chaque étude) et méritent attention (9,14,15).

Épisodes dépressifs plus fréquents.

Une cohorte étatsunienne, dite Cohorte d'étude de la santé des infirmières, a été constituée en 1989. 116 671 infirmières étatsuniennes, âgées alors de 25 ans à 42 ans, ont répondu au questionnaire initial (14). Toutes les participantes étaient nées entre 1946 et 1965, années au cours desquelles le *diéthylstilbestrol* était éventuellement proposé aux femmes enceintes.

Tous les 2 ans, un questionnaire leur était envoyé pour faire le point sur leur état de santé.

En 1993, le questionnaire a été complété par 94 503 femmes. Il comportait, entre autres, une question sur une utilisation actuelle ou passée d'antidépresseur, et une question sur une prise éventuelle de *diéthylstilbestrol* ou d'une autre hormone par leur mère durant la grossesse dont elles étaient issues.

76 240 questionnaires ont pu être exploités. 1 612 femmes ont rapporté être certaines d'avoir été exposées in utero au *diéthylstilbestrol*. Elles avaient un taux d'infertilité ou de fausse-couche supérieur à celui des autres femmes (dose et période d'exposition au *diéthylstilbestrol* non précisées).

Un antécédent de dépression était rapporté chez 13,8 % des femmes ayant déclaré avoir été exposées in utero au *diéthylstilbestrol* versus 10,8 % chez les femmes non exposées.

Les auteurs ont conclu qu'un épisode de dépression était environ 1,5 fois plus fréquent chez les femmes ayant été exposées in utero au *diéthylstilbestrol* que chez celles non exposées, après ajuste-

ment sur des facteurs de risque de dépression tels que tabac, alcool, activité physique, ménopause, indice de masse corporelle, etc. (intervalle de confiance à 95 % (IC 95) : 1,19-1,65). Un ajustement sur les antécédents d'infertilité n'a pas modifié le constat.

L'exposition à d'autres hormones (non précisées) in utero a été aussi associée à une plus grande fréquence de survenue de dépression (risque relatif estimé par le rapport de cotes (RC) après ajustement sur des facteurs de risque associés à la dépression = 1,71 ; (IC 95) : 1,37 - 2,15).

Anorexie et boulimie plus fréquentes. Un questionnaire portant sur des éventuels épisodes de perte de poids a été envoyé aux femmes d'une cohorte constituée initialement pour le projet d'étude dit DES adenosin Project (9,16).

1 711 femmes exposées in utero au *diéthylstilbestrol* et 919 femmes non exposées ont répondu au questionnaire.

Les femmes exposées in utero au *diéthylstilbestrol* ont différé des témoins de façon statistiquement significative sur 2 aspects des réponses : elles ont eu un diagnostic d'anorexie mentale et/ou de boulimie (16 femmes versus 3 ; $p = 0,04$), et elles ont rapporté avoir eu des pertes de poids inexplicables d'au moins 7 kg environ (33 femmes versus 4 ; $p = 0,016$).

Pas d'augmentation statistiquement significative dans la cohorte française E3N. Une étude de cohorte prospective (cohorte E3N) menée en France a inclus 97 995 femmes nées entre 1925 et 1950, identifiées auprès d'une mutuelle d'assurance maladie complémentaire (la Mutuelle générale de l'Éducation nationale (MGEN)) (15). Ces femmes ont été interrogées régulièrement tous les 2 ans depuis 1990 par questionnaires postaux (17,18).

Les femmes ayant rapporté en 1992 avoir pris du *diéthylstilbestrol* au cours d'au moins une grossesse et étant toujours en vie en 2004 ont reçu un questionnaire spécifique qui a permis de recenser 1 680 personnes exposées in utero au *diéthylstilbestrol* (sans précision) (15). Ces personnes ont été comparées à 1 447 membres de leur fratrie non exposés. Les 2 groupes étaient différents en termes de niveau d'éducation (supérieur dans le groupe exposé in utero au DES) et d'exposition in utero à des progestatifs.

Il n'est pas apparu de différence statistiquement significative entre les 2 groupes que ce soit en termes de suicides, d'hospitalisations psychiatriques,

Exposition in utero au DES : des effets somatiques à long terme

Le *diéthylstilbestrol* (alias DES) est un estrogène de synthèse. Il a été largement utilisé en prévention d'avortements spontanés, malgré l'absence d'efficacité démontrée (a). Il est encore parfois utilisé en traitement palliatif de certains cancers de la prostate (1à6).

Depuis 1971, il est apparu que l'exposition in utero au DES a des conséquences à long terme, ne se manifestant parfois qu'à l'âge adulte.

Chez les femmes... Chez les femmes jeunes, cette exposition in utero accroît fortement la fréquence de divers troubles gynécologiques et obstétricaux, souvent graves tels que : cancers du vagin (adénocarcinomes à cellules claires), adénoses vaginales, anomalies morphologiques utérines (hypoplasies cervicales, utérus en T, hypoplasies utérines), fécondités réduites, grossesses extra-utérines, avortements spontanés, accouchements prématurés, etc.

Une augmentation du risque de cancers du sein à un âge plus avancé a été signalée.

de fréquence de consultations psychiatriques ou psychologiques.

Un ajustement par rapport à l'exposition in utero à des progestatifs n'a pas modifié les résultats.

Deux petites études non probantes. Une étude de cohorte a inclus 143 femmes âgées de 13 ans à 46 ans comprenant des femmes exposées in utero au *diéthylstilbestrol* (documents à l'appui), des sœurs non exposées de femmes exposées, et des femmes non exposées mais ayant un frottis cervical "anormal" (classe 2 ou plus) (12).

Dans le groupe exposé au *diéthylstilbestrol*, la prévalence d'épisodes de dépression majeurs a été similaire à celle du groupe "frottis anormal", mais statistiquement supérieure à celle du groupe "sœurs" (RC = 3,6 ; IC 95 % : 1,2 à 10,6).

Dans une autre étude, 30 femmes exposées in utero au *diéthylstilbestrol*, âgées de 17 ans à 32 ans, ont été sélectionnées à partir de « centres *diéthylstilbestrol* » (7). L'exposition prénatale au *diéthylstilbestrol* était documentée. Un groupe témoin a été constitué de

... et chez les hommes aussi. Chez les hommes, l'exposition in utero au DES augmente la fréquence de troubles urogénitaux tels que : kystes épидидymaires, hypotrophies testiculaires, cryptorchidies, hypospadias, anomalies séminales (sans retentissement sur la fertilité ou sur la fonction sexuelle) (1,2,5).

©Prescrire

a- Dans les années 1970, une réanalyse d'un essai comparatif des années 1950 a même montré un effet inverse à celui attendu ; lire ci-contre, et note c ci-dessous.

1- Prescrire Rédaction "Exposition au D.E.S (Distilbène) in utero" *Rev Prescrire* 1991 ; 11 (109) : 359-360.

2- "Diéthylstilbestrol". In : "Reprotox" Micromedex Healthcare Series. Site internet www.thomsonhc.com consulté le 7 juillet 2010 : 5 pages.

3- "Diéthylstilbestrol". In : "Shepard's" Micromedex Healthcare Series. Site internet www.thomsonhc.com consulté le 7 juillet 2010 : 4 pages.

4- "Diéthylstilbestrol". In : "Teris" Micromedex Healthcare Series. Site internet www.thomsonhc.com consulté le 7 juillet 2010 : 5 pages.

5- "Diéthylstilbestrol". In : "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Site www.medicinescomplete.com consulté le 10 décembre 2010 : 10 pages.

6- De Champris C "Une histoire de DES" *Rev Prescrire* 2010 ; 30 (318) : 312-313.

30 femmes très proches en âge et en niveau socioéconomique ayant consulté le même centre en raison d'un frottis cervical anormal.

Après questionnaires, entretiens et tests psychométriques, il n'est pas apparu de différence statistiquement significative entre les groupes en termes d'épisodes dépressifs. ►►

b- Un autre essai avec suivi de 136 personnes exposées in utero pendant 27 années a été publié mais ne s'est intéressé qu'aux effets urogénitaux et cancérogènes (réf. 20).

c- À la même époque un essai étatsunien montrait l'inefficacité du *diéthylstilbestrol* dans la prévention des avortements spontanés (réf. 21), et une réanalyse de cet essai a même fait la preuve de ses effets délétères à court terme : excès d'avortements, de décès néonataux et de naissances prématurées statistiquement significatifs ont été observés dans le groupe exposé au *diéthylstilbestrol* par rapport au groupe témoin (réf. 22).

d- En parallèle du réseau DES France, et de l'association « les filles DES », existe une association nommée hHorages (Halte aux HORmones Artificielles pour les Grossesses). Cette association rassemble notamment des observations de troubles psychiques chez des patients exposés in utero au DES. Début 2011, 881 observations de troubles psychotiques ont été recensées par l'association (réf. 23,24).

► **Chez les hommes : très peu de données.** Deux études à très petits effectifs ont été menées chez des hommes, l'une à New-York, l'autre dans le New Jersey (10,11). Leurs résultats sont difficilement exploitables. Une 3^{ème} étude menée chez 27 paires de frères, dont un seul exposé in utero à de fortes doses de *diéthylstilbestrol*, a montré un plus grand nombre d'épisodes dépressifs majeurs chez les exposés.

En pratique : prudence

Ce que l'on sait début 2011 des conséquences psychiques chez les adultes de l'exposition in utero au *diéthylstilbestrol* (alias DES) est de modeste niveau de preuves.

Cependant, dans l'ensemble, les données conduisent à considérer comme vraisemblable l'augmentation du risque de troubles psychiques chez les personnes exposées in utero au DES. Cela justifie une attention particulière à l'état psychique des patients.

D'un point de vue plus général, l'exemple du DES motive très fortement à conduire des études conçues pour évaluer l'impact à long terme de l'exposition in utero à diverses substances, médicamenteuses ou non (lire par exemple le dossier concernant le cannabis dans ce numéro pages 509-513).

On tire encore aujourd'hui de nombreuses leçons de l'affaire du *diéthylstilbestrol*. En particulier, l'importance de la plus grande prudence quant à la prescription d'un médicament à une femme enceinte ou susceptible de l'être.

Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction, sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire

Recherche documentaire et méthode d'élaboration

Notre recherche documentaire a reposé sur le suivi prospectif et continu des sommaires des principales revues internationales, des *Current Contents-Clinical Medicine* et des bulletins de l'*International Society of Drug Bulletins (ISDB)* mis en oeuvre au sein du Centre de documentation Prescrire ; ainsi que sur la consultation systématique d'ouvrages de base en pharmacologie clinique (*Martindale The complete drug reference*). Nous avons par ailleurs interrogé les bases de données *Embase/Excerpta Medica (1990-week 19 2011)*, *Medline (1950-May week 1 2011)*, *The Cochrane Library (CDSR : 2011 issue 4)*, *Reactions*, *Reprotox*, *Shepard's*, *Teris* pour la dernière fois le 14 mai 2011.

Les procédures d'élaboration de cette synthèse ont suivi les méthodes habituelles de Prescrire : sélection et analyse des documents par un rédacteur, vérification de la première version avec contribution de plusieurs rédacteurs ; relecture externe par plusieurs spécialistes et non spécialistes ; prise en compte des commentaires des relecteurs et analyse éventuels documents avec vérification ; contrôles qualité multiples, dont un nouveau contrôle références en main.

- 1- Prescrire Rédaction "Exposition au D.E.S (Distillène) in utero" *Rev Prescrire* 1991; **11** (109) : 359-360.
- 2- Verdoux H "Quelles sont les conséquences psychiatriques de l'exposition intra-utérine au diéthylstilbestrol (DES, Distillène)?" *Ann Méd Psychol* 2000; **158** (2) : 105-117.
- 3- "Diéthylstilbestrol". In : "Reprotox" Micromedex Healthcare Series. Site internet www.thomsonhc.com consulté le 7 juillet 2010 : 5 pages.
- 4- "Diéthylstilbestrol". In : "Shepard's" Micromedex Healthcare Series. Site internet www.thomsonhc.com consulté le 7 juillet 2010 : 4 pages.
- 5- Palanza P et coll. "Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals : effects on behavioral development" *Neurosci Biobehav Rev* 1999; **23** (7) : 1011-1027.
- 6- Palanza P et coll. "Prenatal exposure to low doses of the estrogenic chemicals diethylstilbestrol and o,p'-DDT alters aggressive behavior of male and female house mice" *Pharmacol Biochem Behav* 1999; **64** (4) : 665-672.
- 7- Vessey MP et coll. "A randomized double-blind controlled trial of the value of stilboestrol therapy in pregnancy : long-term follow-up of mothers and their offspring" *Br J Obstet Gynaecol* 1983; **90** (11) : 1007-1017.
- 8- Pillard RC et coll. "Psychopathology and social functioning in men prenatally exposed to diethylstilbestrol (DES)" *Psychosom Med* 1993; **55** (6) : 485-491.

9- Gustavson CR et coll. "Increased risk of profound weight loss among women exposed to diethylstilbestrol in utero" *Behav Neural Biol* 1991; **55** (3) : 307-312.

10- Meyer-Bahlburg HFL et coll. "Depression in adults with a history of prenatal DES exposure" *Psychopharmacol Bull* 1985; **21** (3) : 686-689.

11- Meyer-Bahlburg HFL et Ehrhardt AA "A prenatal-hormone hypothesis for depression in adults with a history of fetal DES exposure". In : Halbreich U "Hormones and Depression" Raven Press, New York 1987 : 325-338.

12- Fried-Cassorla M et coll. "Depression and diethylstilbestrol exposure in women" *J reprod Med* 1987; **32** (11) : 847-850.

13- Ehrhardt AA et coll. "Psychopathology in prenatally DES-exposed females : current and lifetime adjustment" *Psychosom Med* 1987; **49** (2) : 183-196.

14- O'Reilly EJ et coll. "Diethylstilbestrol exposure in utero and depression in women" *Am J Epidemiol* 2010; **171** (8) : 876-882.

15- Verdoux H et coll. "Serious psychiatric outcome of subjects prenatally exposed to diethylstilbestrol in the E3N cohort study" *Psychol Med* 2007; **37** (9) : 1315-1322.

16- Prescrire Rédaction "Les méfaits du D.E.S." *Rev Prescrire* 1983; **3** (26) : 16-21.

17- Prescrire Rédaction "Hormonothérapie substitutive de la ménopause : quels risques de cancer du sein ? (suite)" *Rev Prescrire* 2006; **26** (275) : 636.

18- Prescrire Rédaction "Progestatifs seuls avant la ménopause : cancers du sein" *Rev Prescrire* 2008; **28** (296) : 434.

19- Epelboin S et Bulwa S "Pharmacovigilance et reproduction : le mauvais exemple du Distillène" *Contracept Fertil Sex* 1993; **21** (9) : 658-672.

20- Beral V et Colwell L "Randomised trial of high doses of stilboestrol and ethisterone therapy in pregnancy : long-term follow-up of the children" *J Epidemiol Community Health* 1981; **35** : 155-160.

21- Dieckmann WJ et coll. "Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value ?" *Am J Obstet Gynecol* 1953; **66** (5) : 1062-1075.

22- Brackbill Y et Berendes HW "Dangers of diethylstilboestrol : review of a 1953 paper" *Lancet* 1978; **2** (8088) : 520.

23- Prescrire Rédaction "DES France : des patients à la pointe du combat" *Rev Prescrire* 2007; **27** (287) : 701.

24- Gobillard-Soyer MO "Avis sur le projet du texte Troubles psychiques après exposition in utero au DES" lettre à Prescrire le 09 mars 2011 : 1 page.