

## Distilbène et Troubles du Comportement : Hasard ou Evidence ?

Dr Marie-Odile Soyer-Gobillard

Directeur de Recherche Emérite Honoraire au C.N.R.S.

Présidente de Hhorages-France

(Halte aux HORmones Artificielles pour les Grossesses, Association Loi de 1901)

Si les ravages provoqués par le Distilbène concernant les troubles somatiques chez les enfants exposés *in utero* sont maintenant bien documentés (malformations génitales chez filles et garçons, stérilités, cancers...), il n'en n'est pas de même en ce qui concerne les troubles du comportement et particulièrement les troubles psychiques (schizophrénies, troubles bipolaires) ou les dépressions, les troubles anxieux ou les troubles du comportement alimentaires.

Des études chez l'animal (souris, rat) ont montré que Distilbène (1) ou Ethinyl oestradiol (2,3) provoquent outre des avortements spontanés, des troubles du comportement tels qu'agressivité, troubles anxieux ou mimant la dépression. Récemment en 2010, une étude conduite aux USA sur une cohorte de 75.000 infirmières (4) a permis de montrer que les filles exposées au DES *in utero* présentaient 1,4 fois plus de troubles dépressifs que les autres. Cette étude conforte l'hypothèse des auteurs soutenant l'existence d'un lien de causalité.

Les publications récentes concernant l'origine neuro développementale de troubles psychiatriques tels que la schizophrénie (5) font état de l'hypothèse d'une modulation gène-environnement qui passe par des modifications structurales de l'ADN qui modifieraient l'expression de certains gènes impliqués dans le neuro-développement et entraîneraient des anomalies structurales et fonctionnelles (6).

A ce jour, l'Association Hhorages\* a reçu plus de 1.200 témoignages spontanés issus de familles représentant une fratrie totale de plus de 2600 enfants dont près de 1680 ont été exposés *in utero* aux hormones de synthèse et dont 1552 enfants sont atteints de pathologies psychiatriques accompagnées ou non de malformations ou de cancers. Les enfants atteints ont été exposés soit au DES seul, soit à des cocktails composés de DES associé à d'autres oestrogènes et/ou de progestérone synthétique. Cette cohorte spontanée représente un exemple grandeur nature de l'impact neuro développemental des hormones de synthèse sur l'apparition de troubles du comportement chez l'humain.

(1) Palanza P, Morellini F, Parmigiani S, Vom Saal FS. Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on behavioral development. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 1999; 23: 1011-1027.

(2) Dugard, M.L., Tremblay-Leveau, H., Mellier, D., Caston, J. Prenatal exposure to ethinylestradiol elicits behavioural abnormalities in the rat. *Developmental Brain Research*, 2001, 129, 189-199.

(3) Arabo, A., Lefebvre, M., Fermanel, M., Caston, J. Administration of 17alpha- ethinylestradiol during pregnancy elicits modifications of maternal behavior and emotional alteration of the offspring in the rat. *Developmental Brain Research*, 2005, 156, 93-103

(4) O'Reilly EJ, Mirzaei F, Forman MR, Ascherio A. Diethylstilbestrol exposure *in utero* and depression in women. *American Journal of Epidemiology* 2010 ; 171: 876-882.

(5) Roblin, J., Chayet, M., Bon Saint Come, M., Kebir, O., Bannour, S., Guedj, F., Loo, H., Krebs, M.O. Troubles psychiatriques et exposition *in utero* aux hormones de synthèse: Etude d'une série de cas. 7<sup>ème</sup> Congrès de l'Encéphale, Paris, 22-24-01, 2009, PO 010.

(6) Abdomaleky, HM et al. 2004. Methylomics in psychiatry : Modulation of gene-environment interactions may be through DNA methylation. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr Genet.*, 127, 5 1-59.