

Exposition à des hormones de synthèse *in utero* et maladies psychiatriques sévères chez les enfants exposés

L'étude de la recherche du lien de causalité entre l'exposition *in utero* à des hormones de synthèse et l'apparition de troubles psychiatriques sévères (de type schizophrénies, troubles bipolaires, ou troubles schizo-affectifs) chez les enfants exposés a été rendue possible grâce aux familles de l'Association HHORAGES (Halte aux HORmones Artificielles pour les GrossessES) soit par le recueil de leurs témoignages spontanés soit grâce à leur participation effective à différentes études en cours ou publiées récemment.

Bien qu'un certain nombre de travaux très démonstratifs aient été publiés concernant les troubles du comportement présentés par les animaux exposés au Diethylstilbestrol (DES) ou à l'Ethinylestradiol (EE) chez le rat ou la souris, ceux qui concernent ce sujet chez l'homme sont rares. Dans deux publications récentes (2011) KEBIR et KREBS analysent plusieurs études épidémiologiques concernant en particulier l'effet du DES sur les enfants imprégnés *in utero* et l'apparition de troubles psychiatriques chez ces enfants. Il ressort de leur analyse que seulement 3 études épidémiologiques d'envergure sur les effets du DES ont été réalisées en 1952-53 et 1983; en 2007 et en 2010

La plus récente (2010) dite «Nurses Health Study» a été réalisée aux USA par O'REILLY *et al.*, à partir de 76.240 femmes américaines, infirmières, parmi lesquelles 1.612 femmes exposées au DES *in utero* furent identifiées. L'analyse statistique fait apparaître chez ces dernières une augmentation nette des risques de dépressions et d'anxiété.

KEBIR et KREBS soulignent cependant les limites de telles études épidémiologiques et observent en particulier qu'à part dépression et anxiété, les autres troubles psychiatriques n'ont pas été recherchés. A titre de comparaison ils ont étudié une cohorte de 472 sujets exposés issus des familles qui se sont manifestées auprès de HHORAGES et dénombrent 46,7% de troubles de l'humeur, 22,9% de troubles psychotiques, 6,6% de troubles anxieux, 11% de troubles des conduites alimentaires et 12,7% d'autres ce qui confirme leurs observations antérieures publiées en 2009 au 7ème Congrès de l'Encéphale à Paris.

D'après mes propres observations publiées en 2011 dans le Journal « Médecine et Longévité, Elsevier (SOYER-GOBILLARD, article lisible à la suite) sur **529 témoignages spontanés** déclarés à l'Association HHORAGES et représentant un total de **1180 enfants dont 740 ont été imprégnés *in utero*, 684 sont atteints** parmi lesquels on note: 405 atteints de troubles psychiatriques seuls, 198 de troubles psychiatriques et de malformations, 81 de malformations somatiques seules. Dans ces cas, l'hormone de synthèse Diethylstilbestrol administrée seule représente environ 1/3 des hormones synthétiques administrées, les deux autres tiers (oestro-progestatifs et progestatifs) ayant été prescrites en cocktail avec d'autres hormones telles que l'Ethinylestradiol et/ou la Progestérone retard. D'autre part, à l'exception de 9 cas, les aînés non imprégnés ne sont porteurs d'aucun troubles et 41 enfants imprégnés sont non atteints.

J'ai pu exposer l'ensemble de ces résultats et hypothèses de manière détaillée lors d'un Colloque intitulé «**Distilbène et Médiator: deux scandales et maintenant?**» en présence du **Docteur Irène FRACHON**, organisé le 18 Juin 2011 à la Chambre des Députés à Paris par l'Association «**Les Filles DES**» et par sa Présidente Stéphanie CHEVALLIER.

Les hypothèses de travail quant à la recherche du lien de causalité ont été développées soit dans le cadre du projet PICRI (Partenariat Institution Citoyen pour la Recherche et l'Innovation) en collaboration de l'Association Hhorages avec le Laboratoire de Physiopathologie des Maladies Psychiatriques Inserm U894 dirigé par le Professeur M.O. KREBS (Hôpital Sainte Anne Paris) soit dans le cadre du travail en collaboration avec le Service d'Hormonologie Pédiatrique de l'Hôpital LAPEYRONIE à Montpellier dirigé par le Professeur Ch. SULTAN.

De plus en plus de publications récentes font état **d'une relation entre vulnérabilité génétique individuelle et environnement** (l'administration d'hormones artificielles lors de la grossesse par exemple constitue un processus dit « environnemental ») dans les causes d'apparition de maladies psychiatriques (schizophrénies en particulier) et/ou dans celles de malformations urogénitales. Ces modulations gènes-environnement qui passent par des modifications structurales de l'ADN (méthylations) **modifieraient l'expression de certains gènes** impliqués dans le **neuro-développement** ou celui du système hormonal. Ces modifications entraîneraient donc des anomalies structurales et fonctionnelles au niveau du cerveau ou de l'appareil urogénital ou même pourraient déclencher l'apparition de certains cancers.

Les questionnements et le recueil du sang périphérique pour l'étude génétique et moléculaire des familles de HHORAGES participant au projet PICRI se poursuivent au CERC (Centre d'Etude et de Recherche Clinique) de l'Hôpital Sainte Anne.

Rappel de la marche à suivre:

- 1- Contacter par téléphone Mme Mauricette PUILLANDRE : 06 82 45 41 37 puis
- 2- Appeler le Secrétariat du CERC Hôpital Ste Anne 7 Rue Cabanis Paris (Pfr KREBS et Dr KEBIR): 01 45 65 81 79 (Mme CHAYET ou Mme BENJEMAA, Psychologues cliniciennes) ou 01 45 65 81 79 (Mme M.J. DUPONT Secrétaire). Un rendez vous sera donné pour la famille qui comprendra obligatoirement la mère et la fratrie dont l'enfant qui a été exposé ainsi que les frères et sœurs non exposés. Les différents participants familiaux peuvent se présenter séparément au CERC.

Démonstration de l'effet transgénérationnel concernant l'apparition de malformations de type « Hypospadias » chez les petits enfants des grands

mères exposées au DES: en collaboration avec l'équipe d'Endocrinologie pédiatrique de l'Hôpital Lapeyronie à Montpellier, dirigée par le Professeur Charles SULTAN. Dans une communication présentée au Congrès Européen d'Endocrinologie de Rotterdam en 2006, un groupe issu des témoignages spontanés de HHORAGES comprenait 442 fils exposés au DES et 102 aînés non exposés sans troubles. Parmi les fils exposés, l'incidence des hypospadias était de 4,02%. L'« hypospadias » rappelons-le, détectable à la naissance chez les garçons, est une malformation génitale de l'orifice par lequel sort l'urine et qui se trouve sur le dessous ou pas dans l'axe du sommet de la verge; une ou plusieurs interventions chirurgicales sont souvent nécessaires pour rétablir la normalité. Parmi les aînés non exposés il n'y a pas de malformation ni de troubles psychologiques. A la 3ème génération, chez les petits fils « DES » la prévalence des hypospadias était supérieure (8,2%) suggérant un effet trans-générationnel et démontrant l'impact prénatal des xénoestrogènes de synthèse (DES en particulier) sur le développement de l'appareil urogénital de l'enfant (Communication au Congrès Mondial d'Endocrinologie Pédiatrique de San Francisco (2010). Ces résultats viennent d'être publiés dans la Revue américaine de la Société Américaine de Médecine de la Reproduction, «Fertility and Sterility» par Nicolas KALFA *et al.* en 2011. Cette malformation peut avoir des causes génétiques, hormonales ou environnementales: Comprendre la survenue d'un hypospadias, le mettre en relation avec le traitement hormonal antérieur de la grand-mère, affiner l'effet trans-générationnel du DES étaient les enjeux de cette étude à laquelle plusieurs familles d'HHORAGES ont accepté de participer. Qu'elles en soient très chaleureusement remerciées.

Les chiffres aujourd'hui (au 15-06-2011): Sur 1200 témoignages spontanés représentant 2680 enfants au total, on dénombre 411 aînés non exposés, 1680 exposés *in utero* « sur ordonnances », 589 « post DES » (imprégnés non volontairement, mais nés après une grossesse antérieure avec imprégnation). Sur les 1680 imprégnés « sur ordonnance » on compte 1549 imprégnés atteints et 137 imprégnés non atteints. Sur les 1549 imprégnés atteints, 1366 sont atteints psychiquement dont 918 avec troubles psychiatriques seuls, 448 avec troubles psychiatriques et somatiques et 183 avec troubles somatiques seuls. Sur les 589 « post DES », 24 présentent des troubles psychiatriques et/ou somatiques (cas de rémanence).

Auteurs cités :

KEBIR, O., KREBS M.O. Perturbateurs endocriniens et troubles du comportement. Médecine et Longévité, **2011**, 3, 94-98.

O'REILLY, E.J. et al. Diethylstilbestrol exposure *in utero* and depression in women. Am. J. Epidemiol., **2010**, 171, 876-882.

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^{ème} Congrès de l'Encéphale, Paris, 22-24-01, **2009**, PO 010.

SOYER-GOBILLARD, M.O. Perturbateurs endocriniens et troubles du comportement: non, nous n'avons pas encore tiré toutes les leçons de l'histoire du DES. Médecine et Longévité, **2011**, 3, 67-74.

SULTAN, Ch, PARIS, F, KALFA, N. & SOYER-GOBILLARD, M.O. 2006. High incidence of hypospadias in 448 sons and 36 grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a French epidemiological study. 45^{ème} Annual Meeting of the European Society for Paediatric endocrinology (ESPE), "From Developmental Endocrinology and Clinical Research", FC7-76, Rotterdam, June 30-July 3, **2006**.

KALFA, N, PARIS, F, SOYER-GOBILLARD, M.O., GALIFER, RB, DAURES, JP, SULTAN, Ch. High incidence of hypospadias in grand-sons of women exposed to diethylstilbestrol (DES) during pregnancy: a nationwide multigenerational study. First Ann. World Congress of Pediatric Urology, San Francisco, USA, 1-4 June **2010**.

KALFA, N, PARIS, F, SOYER-GOBILLARD, M.O., DAURES, JP, SULTAN, Ch, Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a mutigenerational national cohort study. Fertility and Sterility, **2011**, 95, 2574-2577.