

COLLOQUE RESEAU ENVIRONNEMENT SANTE
Paris 14 Septembre 2010

**Perturbateurs endocriniens
et troubles du comportement :**
**Non, nous n'avons pas encore tiré
toutes les leçons de l'histoire du DES.**

Marie-Odile SOYER-GOBILLARD
Directeur de Recherche Emérite Honoraire au CNRS
Présidente de l'Association HHORAGES France

(Halte aux H O Rmones Artificielles pour les
GrossessES)

www.hhorages.com

UN PROGRES INDISCUTABLE DE LA THERAPEUTIQUE
DES CARENCE OVARIENNES

DISTILBÈNE

ESTROGÈNE de SYNTHÈSE

*Beaucoup plus actif
Beaucoup moins coûteux que la Folliculine*

DRAGÉES à **UN** et **CINQ** milligrammes de di-ethyl-stilbœstrol

Une à trois Dragées "pro die"
10 jours par mois avant l'époque présumée des règles

LITTÉRATURE ET ÉCHANTILLONS SUR DEMANDE
LABORATOIRES M. BORNE, à Saint-Denis (Seine) — Téléphone : Plaine 02-78

COLLOQUE RES
Paris 14 Septembre 2010
IHHORAGES France

Rappel: Différence entre Hormone Sexuelle Naturelle) du type 17-béta-Estradiol Et Hormones de Synthèse (Artificielle) du type Ethinyl-Estradiol ou Diethylstilbestrol

Le 17-béta-Estradiol (naturel) rentre dans la famille des stéroïdes qui sont des composés lipophiles. Il devrait donc se fixer sur les lipides MAIS grâce aux enzymes de métabolisation du type Cytochrome P-450, le 17-béta-Estradiol sera éliminé sous forme de produit hydrosoluble **comme l'Estriol**, que l'on va retrouver rapidement dans les urines sous forme de sulfate.

Le 17-Ethinyl-Estradiol (synthétique) lipophile lui aussi subit quant à lui **d'autres** voies de métabolisation touchant à sa fonction acétylénique, et conduisant à l'inactivation du cytochrome P-450. Il restera donc fixé au niveau des lipides.

Le Diethylstilbestrol, estrogène non stéroïdien, est un Diphénol synthétique très lipophile dont la métabolisation est également différente de celle de l'Estradiol naturel : il s'agit **d'une** dégradation par réaction **d'oxydation** très néfaste, car libérant des structures de type « Quinone » fortement réactives vis-à-vis des protéines et surtout de l'ADN.

Important : Diethylstilbestrol et 17-Ethinyl-Estradiol se fixent sur les mêmes récepteurs hormonaux (appelés ER beta) dans l'organisme humain en particulier.

Doses et périodes d'administration d'un cocktail hormonal pendant 2 grossesses successives: Un exemple vécu, parmi d'autres

Antécédents : Fausse couche à 6 semaines d'aménorrhée 2 ans auparavant..

1^{ère} grossesse : 1966-67. A 7 semaines d'aménorrhée : Ethinyl estradiol 100µg/j (19µg/kg⁻¹/j). De 10^e à 20^{ème} semaines : Distilbène 15mg/j (288µg/kg/j) + EE 100µg/j. De 20^e à 37^{ème} semaine : Distilbène 15mg/j + EE 250µg/j (48µg/kg⁻¹/j) + Progestérone retard 500mg/semaine (9,6 mg/kg/sem). **Accouchement à terme Fille score d'Apgar 10/10. Aucun problème lors de la grossesse.**

2^{ème} grossesse : 1970-71. A 6 semaines d'aménorrhée : EE 250 µg/j. De 8^{ème} à 37^{ème} semaine : EE 500µg/j+Distilbène 25 mg+ Progestérone retard 500mg/j.

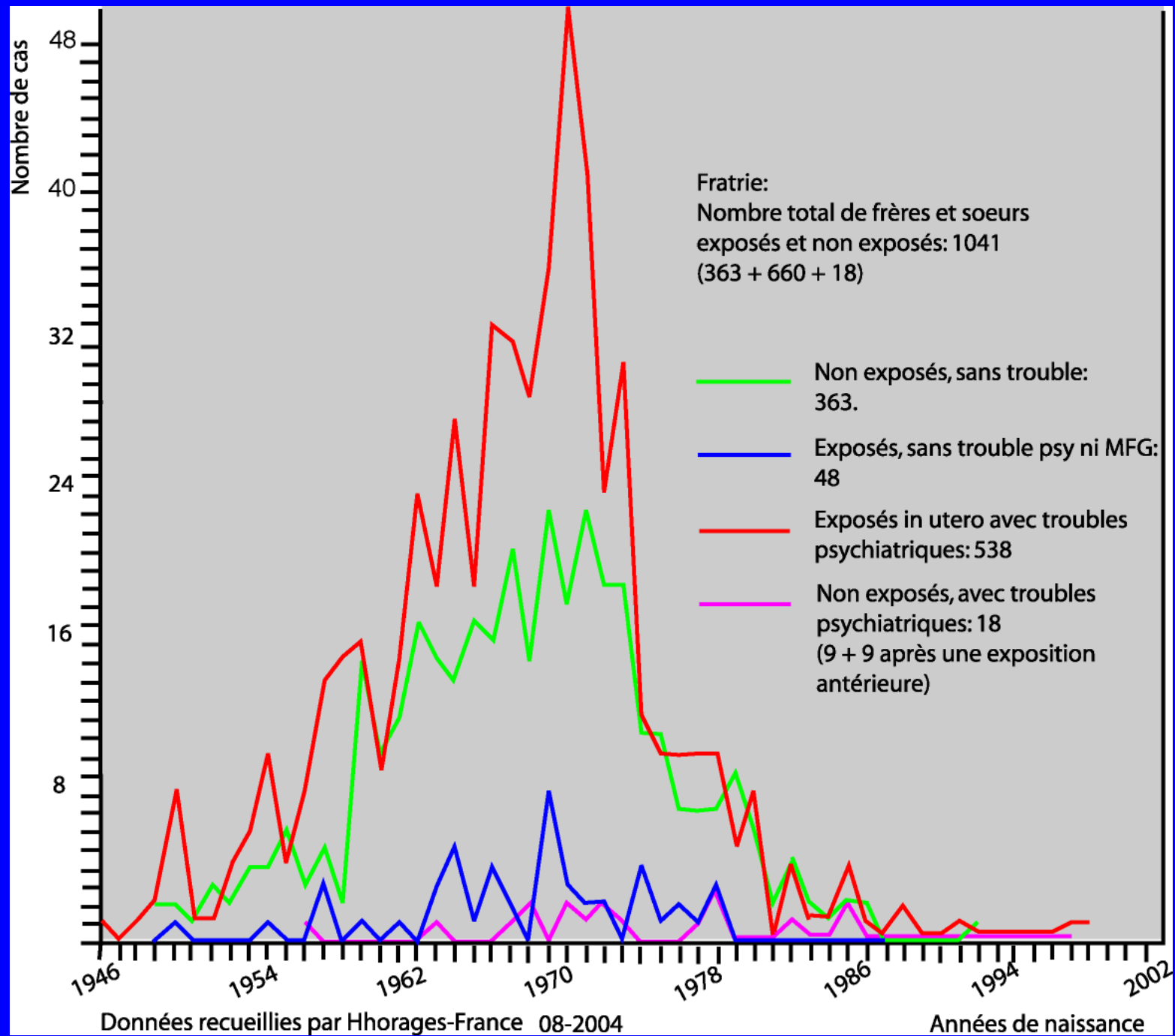
Accouchement à terme. Garçon Score d'Apgar 10/10. Aucun problème lors de la grossesse.

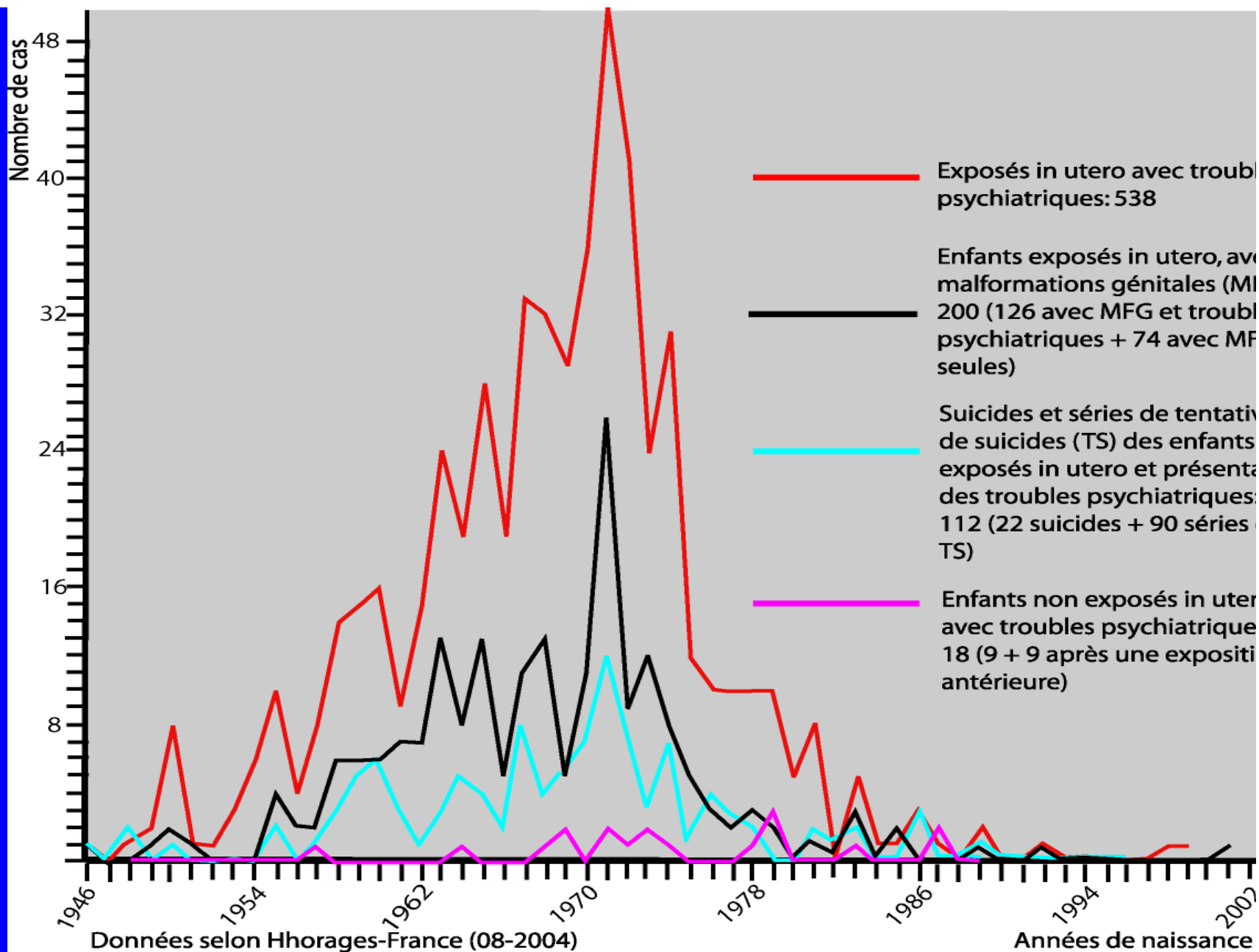
« Vingt ans après » : 1^{er} enfant (fille) Dépressions récurrentes 14 TS puis S en 1995 (28 ans). 2^{ème} enfants (garçon) Schizophrénie « border line ». Suicide en 1998 (27 ans).

**ANALYSE PRELIMINAIRE
DE TEMOIGNAGES SPONTANES
issus de familles constituant
LA COHORTE d'HHORAGES**

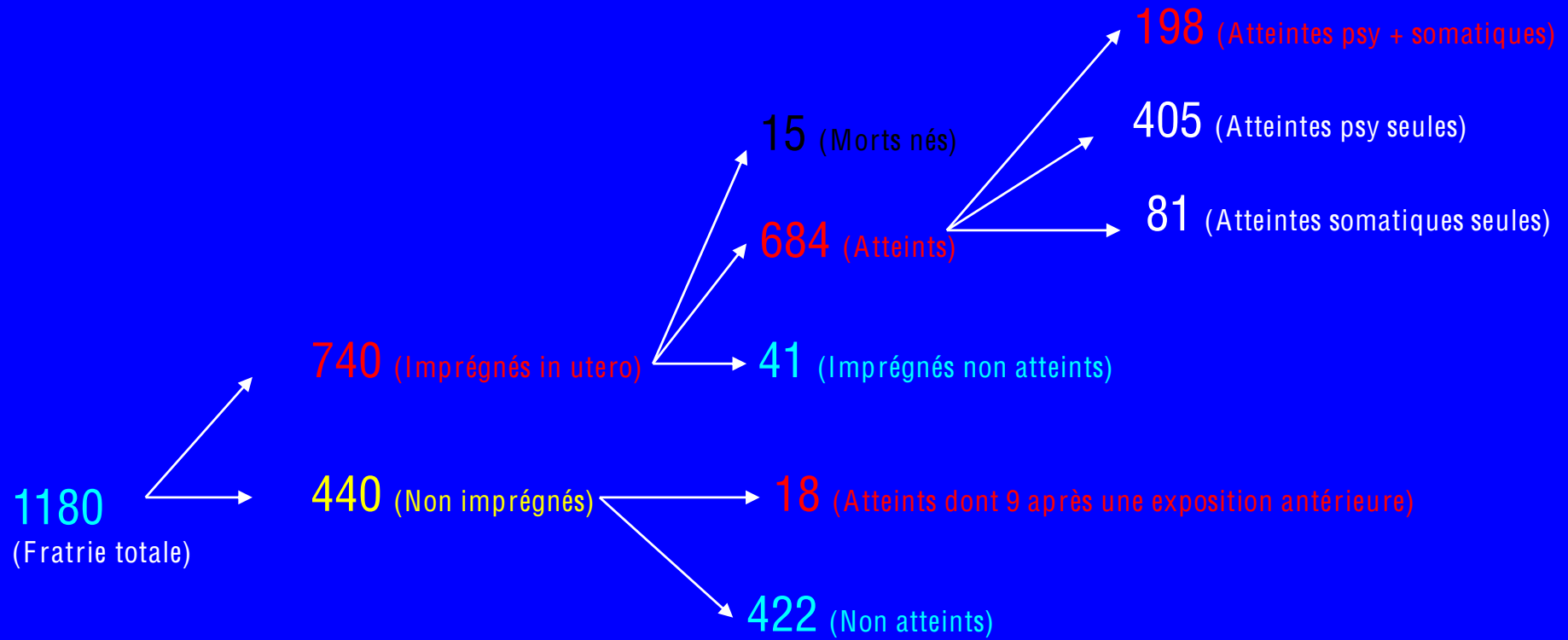
**I. Analyse globale sur une fratrie de 1041 enfants
(2004-5) (470 mères)**

**II et III. Analyse détaillée sur une fratrie de 1180
enfants (2006) (529 mères)**





Pour 529 mères:



Données Hhorages-France 2006

-I. Quelques travaux sur l'animal: le rat (EE), la souris (DES)

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

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.

Sandner, G., Barbosa Silva, M.J., Angst, J. Knobloch, J.M., Danion, J.M. Prenatal exposure of Long-Evans rats to 17alpha-ethinylestradiol modifies neither latent inhibition nor prepulse inhibition of the startle reflex but elicits minor deficiency in exploratory behaviour. *Developmental Brain Research*, 2004, 152, 177-187.

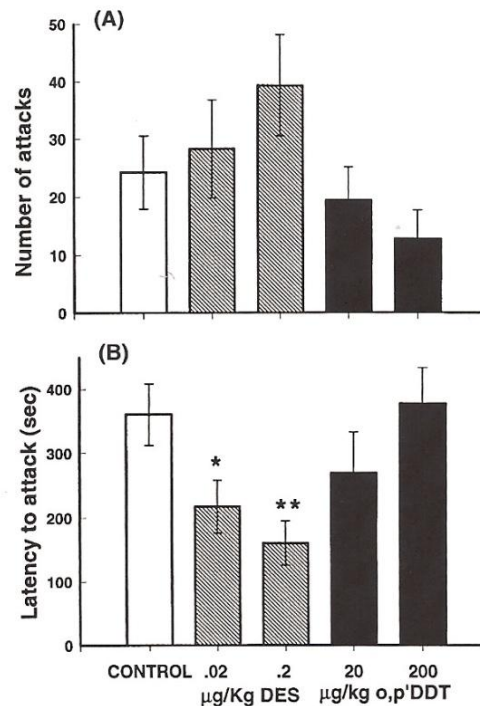


Fig. 1. Mean (\pm SEM) number of attacks (Panel (a)— $F(4) = 1.7$, $P < 0.15$) and mean (\pm SEM) latency to attack (Panel (b)— $F(4) = 3.15$, $P < 0.05$) same-sex intruders by adult males prenatally exposed to diethylstilbestrol (DES), *o,p'*DDT or no chemical (control). * = $P < 0.05$, ** = $P < 0.01$ vs. control.

Mesure de l'agressivité chez de jeunes souriceaux mâles, après une imprégnation prénatale avec du DES (0.02 et 0.2µg/kg(en gris), du DDT (20 et 200 µg/kg) (en noir), avec un contrôle sans DES (en blanc).

On observe une augmentation du nombre d'attaques et une diminution du temps de réaction avant l'attaque bien que les doses de DES soient 1000 fois moins importantes que celles de DDT. Selon Palanza et al*, avec l'autorisation d'Elsevier (N° de licence : 2514671323242).

*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.

-II. Travaux sur l'Homme.

C'est VESSEY**, à Los Angeles, qui en 1983 fait état d'une étude britannique en double aveugle, effectuée par Dieckmann* à Londres, en 1953 sur 1646 femmes (840 ayant reçu du DES et 806 ayant reçu un placebo) et remarque que dans le groupe traité avec le DES, il y a deux fois plus de troubles psychiatriques que dans l'autre groupe.

*Dieckmann et al. Does the administration of DES during pregnancy have therapeutic value? American J. Obstetrics and Gynecology. 1953, Vol. 66, pp. 1062-1075.

**Vessey et al. A randomized double-blind controlled trial of the value of stilboestrol Therapy in pregnancy: long-term follow-up of mothers and their offspring. British J. of Obstetrics and Gynecology. Nov 1983, Vol. 90, pp. 1007-1017.

En 1977, June Machover Reinisch* publie dans « Nature » un article démontrant que l'exposition prénatale aux oestrogènes synthétiques et à la progestérone affecte la personnalité d'humains imprégnés *in utero*.

*Reinisch, J.M. Prenatal exposure of human foetuses to synthetic progestin and oestrogen affects personality. *Nature*, 1977, 266, 561-562.

Par la suite, **d'autres** auteurs ont signalé ou décrit de petites cohortes atteintes de troubles psychiatriques. Pillard*(1993) et ses collaborateurs, remarquent en particulier que sur 27 paires de frères imprégnés *in utero*, environ 20% présentent des troubles dépressifs majeurs.

*Pillard R.C., et al., 1993. Psychopathology and social functioning in men prenatally exposed to DES. Psychosomatic Medicine, Vol.55, 485-491.

Enfin, plus récemment, en 2 000, le Dr Hélène Verdoux* repose cette question du lien entre exposition *in utero* aux hormones artificielles et apparition de troubles psychiatriques dans une revue bibliographique,

*Verdoux, H.. Quelles sont les conséquences psychiatriques de l'exposition intra-utérine au diéthylstilbestrol (DES, Distilbène)? Annales médico-psychologiques, 2000, 158 (2), 105-117.

question à laquelle elle tente de répondre à partir d'une enquête épidémiologique réalisée en 2004-2005** et qui donne une réponse négative concernant le DES seul, en opposition avec nos propres observations et celles des auteurs précédemment cités.

** Verdoux, H. et al. 2006. Enquête E3N MGEN.

D'autres exemples:

Le bisphénol A est-il entrain de voler la vedette au DES?

Le BPA a failli être choisi en lieu et place du DES mais finalement ce ne fut pas le cas. Toutefois son action dans les plastiques est encore plus insidieuse **puisque** il est présent dans de très nombreux matériels de consommation courante, contaminant **l'ensemble** des populations, les **foetus** et les nourrissons via leur mère.

Parmi les très nombreux travaux sur le BPA en relation avec des troubles neurocomportementaux effectués chez les animaux (rat, souris, singe) et qui concluent à un effet même à des doses inférieures à la dose journalière admissible de 50µg/kg (DJA), Palanza et al.* ont montré chez la souris **qu'une** imprégnation prénatale (à partir du 11^{ème} jour de gestation) à des doses de 10µg/kg, déclenche entre autres des troubles du comportement sans équivoque.

* Palanza P, Gioiosa L, Vom Saal F, Parmigiani S. Effects on developmental exposure to bisphenol A on brain and behavior in mice. Environmental Research 2008; 108: 150-157.

Et les pesticides?

Bouchard et al ** (2010) ont montré récemment que les résidus de **pesticides organophosphorés retrouvés dans les urines d'enfants de 8 à 15 ans** provenaient de leur nourriture familiale (fruits et légumes du jardin) et que leur présence était **fortement corrélée avec des troubles du comportement du type hyperactivité et troubles cognitifs (déficit de l'attention).**

** Bouchard, MF, Bellinger, DC, Wright RO and Weisskopf MG. Organophosphate Pesticides Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Urinary Metabolites of Organophosphate Pesticides. Pediatrics 2010; 125: 1270-1277.

En conclusion

Ainsi que l'avait dit Retha Newbold en 2004, après avoir passé en revue les dégâts du DES,
« Seules des avancées dans la connaissance des mécanismes génétiques et épigénétiques des perturbations du développement foetal pourront faire prendre conscience des risques que font courir les autres perturbateurs oestrogéniques présents autour de nous et en nous, même à très faibles doses ».

Newbold RR. Lessons learned from perinatal exposure to diethylstilbestrol. Toxicology and Applied Pharmacology 2004; 199: 142-150.

La cohorte d'Hhorages est un exemple « grandeur nature » (1.146 mères à ce jour) des dégâts provoqués par les estrogènes de synthèse sur les enfants imprégnés *in utero* et qui présentent des troubles du comportement et/ou des malformations diverses. Hhorages participe à des recherches génétiques et épigénétiques en coopérant avec le CERC* de l'Hôpital Sainte Anne, dans le cadre du projet PICRI**.

* CERC: Centre d'Etude et de Recherche Clinique.

**PICRI: Partenariat Institution Citoyen pour la Recherche et l'Innovation, financé par la Région Ile de France.

**« Le fœtus ne peut être protégé des
perturbateurs endocriniens,
quels qu'ils soient, qu'à la dose Zéro »**

Theo Colborn*

*Theo Colborn. Neurodevelopment and endocrine disruption. Environmental Health Perspectives 2004; 112: 944-949.

CONSEIL SCIENTIFIQUE DE L'ASSOCIATION HHORAGES-FRANCE

- Professeur Charles Sultan, Endocrinologue, Pédiatre
- Professeur Marie-Odile Krebs, Psychiatre CERC Ste Anne
- Professeur Philippe Courtet, Psychiatre, Génétique du suicide
- Professeur Jean Caston, Neurobiologiste
- Professeur J.P. Daures Gynécologue Epidémiologiste
- Docteur Charles Alezrah, Psychiatre, épidémiologiste
- Dr André Cicoella, Toxicologue
- Dr André Picot, Chimiste toxicologue
- Dr M.O.Soyer-Gobillard, Biologiste cellulaire, Association Hhorages
- Mme Geneviève Alchourroun, Association Hhorages