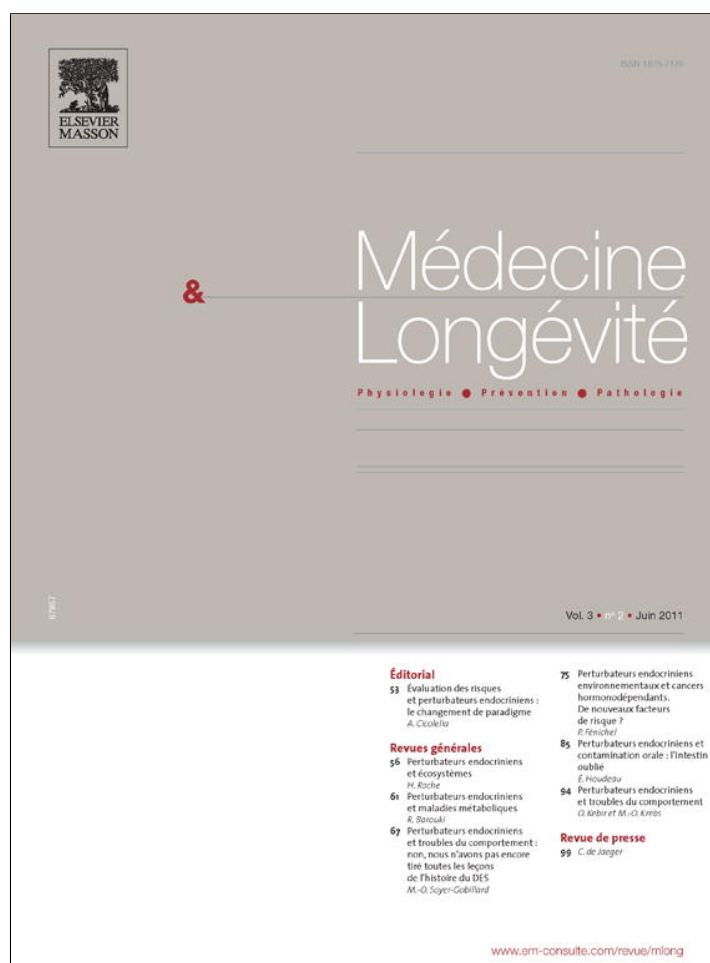




This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Perturbateurs endocriniens et troubles du comportement : non, nous n'avons pas encore tiré toutes les leçons de l'histoire du DES[☆]

Endocrine disrupters and effects on behavioral disorders: No, we have not as yet learnt all our lessons concerning the DES story

M.-O. Soyer-Gobillard^{a,b,c}

^a UMR CNRS 7628, université Pierre-et-Marie-Curie, 18, avenue Fontaulé, 66650, Banyuls-sur-mer, France

^b Association Hhorages¹ (Halte aux HORmones Artificielles pour les Grossesses), BP 32, 93701 Drancy cedex, France

^c 78, avenue Georges-Guynemer, 66100 Perpignan, France

Disponible sur Internet le 17 juin 2011

MOTS CLÉS

DES ;
 Estrogènes synthétiques ;
 Troubles du comportement ;
 Cohorte Hhorages

KEYWORDS

DES story;
 Synthetic estrogens;
 Behavior disorders;
 Hhorages cohort

Résumé Les hormones de synthèse du type diéthylstilbestrol (DES) ou 17-alpha-éthynylestradiol (EE) prescrites aux femmes enceintes pendant de nombreuses années ont été démontrées comme étant responsables de lourds ravages chez les enfants. En ce qui concerne les troubles du comportement les travaux sur l'animal (souris, rat) démontrent que ces xénohormones ont des effets même à très faibles doses, la période d'exposition fœtale étant cruciale. Les travaux sont moins nombreux chez l'homme mais l'analyse récente d'une cohorte spontanée réunie par Hhorages apporte des données démonstratives. L'analogie animal-Homme est discutée de même que les effets du bisphénol A et de pesticides organophosphorés.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Synthetic oestrogens such as diethylstilbestrol (DES) or 17-alpha-ethinylestradiol (EE) administered to pregnant women during numerous years were demonstrated as responsible of severe ravages for children. Regarding behavior disorders, works on mice or rat have shown the effects of these xeno-hormones used even at very weak dose, time of fetal exposition being crucial. Works are less numerous for humans but recent analysis of the spontaneous Hhorages cohort brings demonstrative data. Analogy between animal and man is discussed as well as the effects of bisphenol A and organophosphate pesticides.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

[☆] Article issu d'un colloque sur les perturbateurs endocriniens, organisé par le Réseau Environnement Santé le 14 septembre 2010.

Adresse e-mail : mog66@orange.fr

¹ <http://www.hhorages.com>, hhoragesfrance@yahoo.fr.

Introduction : historique et travaux sur l'animal

Synthétisé en 1938 par Dodds mais non breveté, le diéthylstilbestrol (DES), estrogène non stéroïdien fut considéré comme « un progrès indiscutable de la thérapeutique des carences ovariennes » ainsi qu'il fut décrit dès mai 1939 dans une publicité dans la revue française *Le Progrès Médical* (Fig. 1). Malgré diverses alertes publiées dès les années 1940, après des travaux sur l'animal prouvant en particulier son effet cancérogène, et malgré les travaux de Dieckmann et al. [1] initiés en 1953, démontrant sur une importante cohorte de femmes imprégnées versus placebo l'inefficacité du produit pour prévenir les fausses couches ou les naissances prématurées, ce produit a été largement diffusé dans le monde, semant derrière lui une longue liste de méfaits [2,3]. La découverte de cancers cervico-vaginaux dits « à cellules claires » chez les « filles DES » le fit interdire aux États-Unis en 1971 pour les femmes enceintes mais seulement en 1977 en France où cette recommandation disparaît du Vidal mais il continue à être prescrit sporadiquement jusqu'en 1981. Entre temps un autre estrogène, stéroïdien, synthétisé également en 1938, le 17-alpha-éthynylestradiol (EE) a été souvent ajouté au DES en cocktail ou plus tard en remplacement, avec parfois ajout de progestérone retard synthétique. Ces produits étaient prescrits non seulement aux femmes ayant fait des fausses couches (l'idée qui prévalait à l'époque était qu'elles présentaient un défi-

Encadré 1 Différence entre hormone sexuelle naturelle du type 17-bêta-estradiol et hormones de synthèse du type 17-alpha-éthynylestradiol ou du type diéthylstilbestrol.

Le 17-bêta-estradiol (naturel) rentre dans la famille des estrogènes stéroïdiens qui sont des composés lipophiles. Il devrait donc se fixer sur les lipides mais grâce aux enzymes de métabolisation du type cytochrome P-450 il 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-alpha-éthynylestradiol (estrogène synthétique) subit quant à lui d'autres voies de métabolisation touchant à sa fonction acétylénique, qui conduisent à l'inactivation du cytochrome P-450. Le 17-éthynyl-estradiol restera donc fixé au niveau des lipides.

Le diéthylstilbestrol, estrogène non stéroïdien, est un diphenol 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.

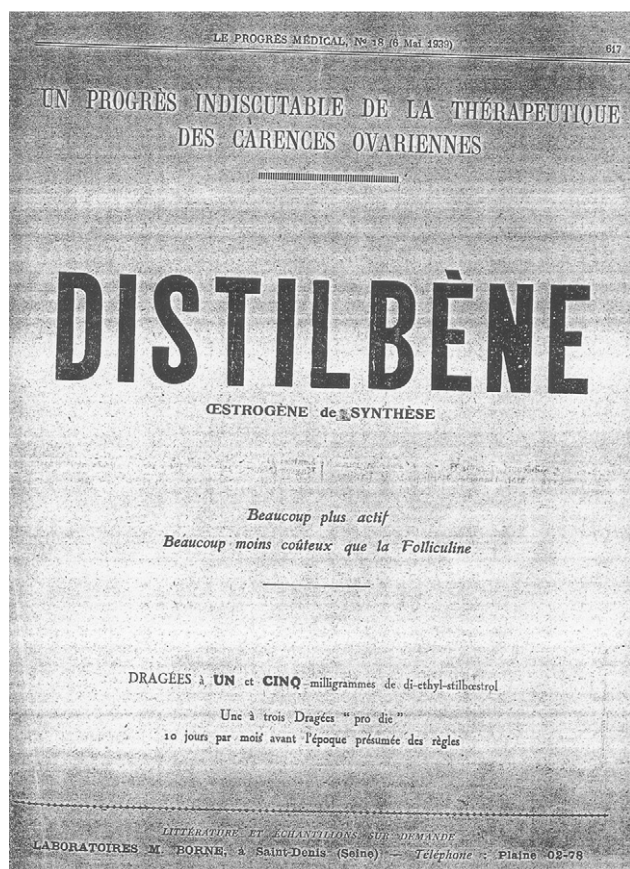


Figure 1. Publicité du laboratoire Borne concernant le DES en 1939 à peine un an après sa synthèse, parue dans *Le Progrès Médical*.

cit hormonal ayant déclenché la fausse couche alors que l'on sait maintenant que c'est la fausse couche elle-même qui provoque ce déficit), mais aussi en confort, ou même comme « pilule du lendemain ». DES et 17-alpha-EE, bien qu'appartenant à des catégories estrogéniques différentes et se dégradant différemment, se fixent cependant sur les mêmes récepteurs aux estrogènes ER bêta (Encadré 1).

De nombreux travaux sur l'animal (souris et rat) ont été initiés jusqu'à présent, démontrant la toxicité de ces estrogènes synthétiques sur les descendants et provoquant entre autres des troubles du comportement. Palanza et al. [4] démontrent en particulier que l'exposition prénatale à trois différents produits chimiques synthétiques, le DES et deux pesticides, le DDT et le méthoxychlore son analogue, affecte le comportement de jeunes souriceaux, faisant apparaître une agressivité accrue chez les mâles (augmentation du nombre d'attaques et diminution du temps de réaction avant l'attaque (Fig. 2). Or, les doses de DES étaient 1000 fois moins importantes que celles de DDT et les réactions d'agressivité beaucoup plus importantes, ce qui démontre l'effet considérable du DES même à très faibles doses. La période de traitement des mères du 11^e au 17^e jour de la gestation a été également capitale car elle représente une période clé de la différenciation du système reproductif et du développement du cerveau chez ces rongeurs en gestation [5]. Sans aucune équivoque, Newbold avait démontré la validité du modèle rongeur transposé à l'humain [3]. L'injection de 17-alpha-EE à des rates gestantes provoque non seulement de nombreux avortements chez les mères mais aussi des troubles de type anxiété et dépression chez les rats [6,7], l'hormone synthétique ayant été administrée aux mêmes doses relatives que chez l'homme (15 µg/kg⁻¹ par jour versus 19 µg/kg⁻¹ par jour, Encadré 2). Au niveau cytologie du cerveau une altération

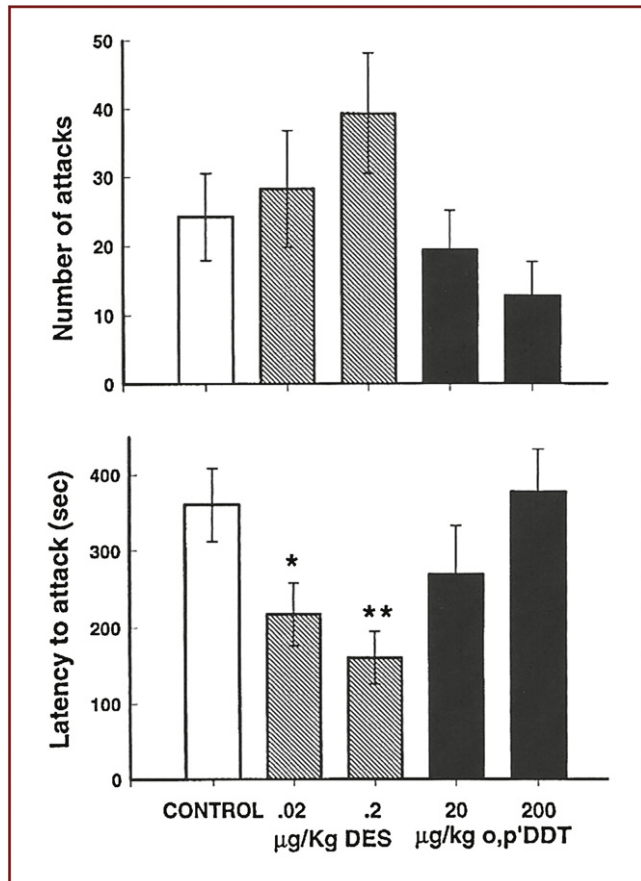


Figure 2. Mesure de l'agressivité chez de jeunes souris mâles, après une imprégnation prénatale avec du DES (0,02 et 0,2 µg/kg [en gris], du DDT [20 et 200 µg/kg] [en noir], avec un contrôle sans DES [en blanc]). On observe une augmentation du nombre d'attaques et une diminution du temps de réaction avant l'attaque bien que les doses de DES soient 1000 fois moins importantes que celles de DDT. Selon Palanza et al. [4], avec l'autorisation d'Elsevier (n° de licence : 2514671323242).

de la partie antérieure de l'hippocampe chez les jeunes rats imprégnés in utero a été démontrée chez le rat [8]. Chez l'Homme, les travaux concernant l'apparition de troubles du comportement sont moins nombreux mais dès 1977 June Reinisch avait publié dans Nature que l'exposition prénatale à des estrogènes et à des progestatifs synthétiques affectait la personnalité chez les enfants imprégnés [9]. Des troubles du comportement apparaissant à la post-adolescence ont été rapportés ensuite pour ces deux estrogènes chez les enfants imprégnés : dépression [10,11], anxiété [1,12,13], schizophrénie like [14,15], anorexie et boulimie [16]. L'ensemble de ces observations a été synthétisé par Pillard et al. [11] et par Verdoux [15]. Vessey et al. [12] reprenant en 1983, 30 ans plus tard, l'étude de la cohorte de Dieckman et al. [1] signalent chez les descendants imprégnés au DES deux fois plus de cas de dépression et anxiété que dans la cohorte placebo. En 1987 Katz et al. [14] avaient décrit le cas de quatre adultes de sexe masculin exposés prénatalement au DES. C'est à l'adolescence tardive que se développent chez eux des troubles psychotiques nécessitant un traitement neuroleptique alors qu'ils ne présentent aucun antécédent familial de ce type. Il émet alors l'hypothèse qu'il pour-

Encadré 2 Un exemple de prescription d'hormones artificielles lors de deux grossesses successives (doses et périodes d'imprégnation) et ses suites « 20 ans après ».

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

1^{re} grossesse : 1966–1967. À sept semaines d'aménorrhée : éthynyl estradiol 100 µg/j (19 µg/kg⁻¹/j). De 10^e à 20^e semaines : distilbène 15 mg/j (288 µg/kg/j) + EE 100 µg/j. De 20^e à 37^e semaine : distilbène 15 mg/j + EE 250 µg/j (48 µg/kg⁻¹/j) + progestérone retard 500 mg/semaine (9,6 mg/kg/sem). Accouchement à terme Fille score d'Apgar 10/10. Aucun problème lors de la grossesse. 2^e grossesse : 1970-1971. À 6 semaines d'aménorrhée : EE 250 µg/j. De 8^e à 37^e semaine : EE 500 µg/j + Distilbène 25 mg + progestérone retard 500 mg/j. Accouchement à terme. Garçon Score d'Apgar 10/10. Aucun problème lors de la grossesse. « 20 ans après » : 1^{er} enfant (fille) Dépressions récurrentes 14 TS puis S en 1995 (28 ans). 2^e enfants (garçon) Schizophrénie « border line ». Suicide en 1998 (27 ans).

rait exister une relation causale entre des perturbations du neurodéveloppement liées au DES et la survenue ultérieure de troubles psychotiques. Pillard et al. [11] montrent que la fréquence des épisodes dépressifs majeurs récurrents est significativement plus élevée chez les fils DES que chez leurs frères non exposés, ce qui vient d'être confirmé en 2010 chez les filles DES par O'Reilly et al. [17]. L'exposition des mères aux hormones de synthèse et entre autres au DES et au 17-alpha-EE pendant les grossesses et les effets sur leurs enfants imprégnés, représente un modèle quasi-expérimental pour évaluer la toxicité de ces produits : la cohorte d'Hhorages dont l'analyse est présentée dans ce travail en est l'illustration « grandeur nature ».

Matériels/familles et méthodes : recueil des témoignages et questionnaires

Cette étude n'est pas une enquête épidémiologique. Son objectif est de constituer une banque de données qui permette à l'association Hhorages de faire progresser les connaissances sur les effets graves pouvant affecter la santé psychique et physique des descendants des femmes ayant été traitées par des hormones synthétiques durant leur grossesse. Elle est réalisée à partir de témoignages spontanés envoyés par des familles informées par différents médias. Après un premier contact (téléphonique, postal, mail) un questionnaire (facultatif) détaillé (établi par des chercheurs et des médecins est envoyé aux familles, et joint au premier témoignage (Encadré 3). Une demande d'autorisation concernant ces questionnaires a été adressée à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) et obtenue. Ces données ont été ensuite synthétisées sous forme de tableaux synthétiques pour des études ultérieures.

Encadré 3 Questionnaire envoyé aux familles à des fins de témoignage.

Questionnaire résumé

Situation de la mère

Nom, Prénom, Née le, Adresse: Tél dom, Tél prof, Portable, E-mail,

Situation familiale, Nombre d'enfant(s), prénom et date de naissance, Situation professionnelle.

Prise de la pilule: avant la première grossesse, entre les grossesses,

Traitement hormonal avant la ou les grossesses. (Si oui, préciser la nature du traitement et le temps écoulé entre la fin du traitement et le début de la grossesse):

Fausse(s) couche(s). Préciser le moment par rapport aux grossesses menées à terme (avant la première grossesse, ou entre deux grossesses?):

Exposition professionnelle à des hormones, à des produits chimiques (pesticides, etc.):

Antécédents psychiatriques ou psychologiques familiaux (père, mère...):

Problèmes de santé postérieurs à la première naissance:

Grossesse et naissance (Si plus de 2 enfants, continuer au verso)

1^{er} enfant

2^e enfant

Traitement durant la grossesse: (oui, non)

Nature des produits

Dose

À quel moment de la grossesse (début et fin de traitement, en semaines à partir du début de la grossesse)

Pour quelle raison (fausse-couche, confort, etc.):

À quel mois de grossesse survient la naissance, État général de l'enfant, Sexe, Poids, Problèmes de santé à la naissance: (mère, enfant), Existence de documents (ordonnances, dossier, etc.) et témoignages

Êtes-vous d'accord pour en fournir la photocopie? Si oui, et afin de gagner du temps, joindre la copie des documents en votre possession.

Les troubles de vos (ou votre) enfants (Si plus de 2 enfants, continuer au verso)

1^{er} enfant, 2^e enfant. — Prénom, Sexe, Date de naissance, Place dans la fratrie

Troubles physiques: Lesquels, Apparus à quel âge, Stérilité (traitement), Opération

Troubles psychiques: Nature des premiers symptômes, Apparus à quel âge, Aggravation ultérieure, À quel âge

Hospitalisation, Violences, Tentative de suicide, Traitements médicaux, Diagnostic, AAH, Invalidité Difficultés relationnelles: Vie de couple, Vie professionnelle

(Petits) Enfants: Combien, Terme, État de santé, Malformations ou troubles observables.

En 2006–2007, une analyse détaillée a été réalisée en collaboration avec le laboratoire d'endocrinologie-gynécologie pédiatrique du CHU de Montpellier dirigé par le professeur Charles Sultan, a été menée suivant des critères descriptifs précis: enfants exposés et non exposés, filles, garçons, place dans la fratrie, traitements (estrogènes, estroprogestatifs, progestatifs), pathologies, malformations, autres troubles. En mai 2009, les dossiers avec ordonnances ont été validés au plan psychiatrique par des représentants du centre d'étude et de recherche clinique (CERC, hôpital Sainte-Anne dirigé par le Professeur M.O. Krebs), laboratoire avec lequel l'association Hhorages a établi un partenariat depuis 2007 via un projet Partenariat institution citoyen pour la recherche et l'innovation (PICRI) subventionné par la région Île de France et au bénéfice dudit laboratoire.

Résultats

Analyse des données

En 2004–2005, une première analyse globale à partir des témoignages de 470 mères a porté sur une fratrie totale de 1041 enfants dont 363 n'ont pas été exposés sur lesquels 345 ne présentent aucun trouble. Six cent soixante enfants ont été exposés pendant la grossesse au DES seul ou en association avec l'EE synthétique et parfois avec la progestérone retard synthétique. Sur ces 660 enfants exposés dont huit mort-nés, 40 n'ont présenté ni troubles psychiatriques (TP) ni malformation d'aucune sorte (Fig. 3). Cinq cent trente-huit enfants exposés présentaient des TP, et 18 non exposés étaient atteints de TP dont huit après une exposition antérieure de la mère. En affinant les observations on voit que sur les 538 enfants présentant des troubles psychiatriques (Fig. 4), 200 présentaient des malformations génitales (MFG). En revanche, 74 avaient des MFG seules, 126 avaient des MFG avec des TP et 138 des TP uniquement. Au total, 538 enfants ont bien présenté des TP. On retrouve les 18 enfants non exposés présentant des TP dont neuf après une exposition antérieure de la mère. Parmi les enfants atteints de TP on observe un nombre non négligeable de suicides (22S) et de séries de tentatives de suicide (TS) (90 séries de TS) (Courbe bleue).

En 2006–2007, une analyse détaillée en collaboration avec le laboratoire dirigé par le Professeur Charles Sultan, a porté sur 529 témoignages représentant une fratrie totale de 1180 enfants (Fig. 5). Quatre cent quarante n'ont pas été exposés dont 422 ne présentent aucun trouble ni malformation et 18 ont des TP (dont les huit avec exposition antérieure de la mère). Sept cent quarante ont été imprégnés in utero dont 15 morts nés, 41 sont non atteints et 684 étaient atteints: 405 de TP uniquement, 198 de TP + MFG, 81 d'atteintes somatiques seules (Fig. 5).

Un résultat préliminaire

Un résultat préliminaire concernant une partie de cette fratrie issue d'Hhorages a été publié en 2009 par Roblin et al. [18]. Dans ce travail a été étudiée une série de cas comportant 31 dossiers avec 31 mères et 72 enfants nés vivants: Parmi ces 72 enfants, on retrouve 43 enfants exposés et atteints, quatre exposés non atteints, 23 non

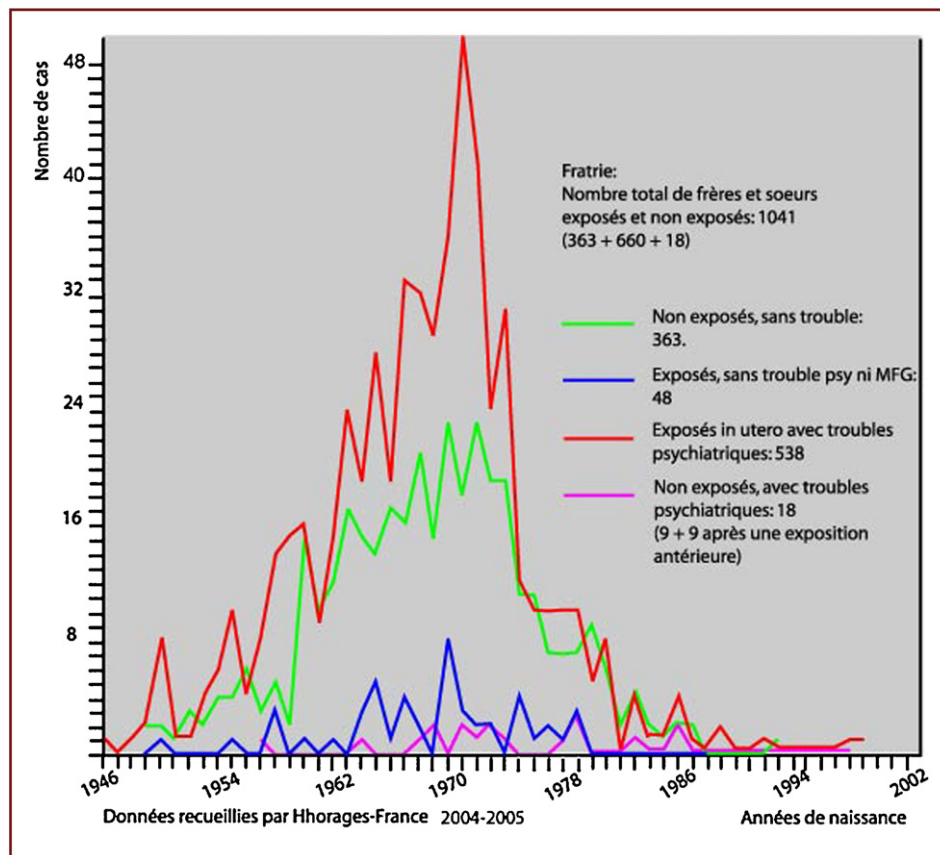


Figure 3. Représentation des nombres de cas en fonction de traitements hormonaux appliqués ou non lors de grossesses (enfants nés entre 1946 et 1996) sur une fratrie de 1041 enfants. En abscisse les années de naissance et en ordonnée le nombre de cas. Un pic de prescriptions est observable dans les années 1970. Données Hhorages-France.

exposés non atteints et un non exposé et atteint. Les hormones étaient DES, 17-alpha-EE et Progestérone retard. Les troubles psychiatriques retrouvés sont : alcoolodépendance : trois, troubles des apprentissages : trois, troubles des conduites alimentaires : neuf, troubles des conduites (agressivité impulsivité) : cinq, troubles du sommeil : trois, troubles anxieux : sept, troubles de l'humeur : 12, épisodes dépressifs majeurs : deux troubles bipolaires, troubles de la personnalité : trois, schizophrénie : dix, épisodes psychotiques aigus : quatre, séries de tentatives de suicide : neuf et suicides : cinq. Les tableaux cliniques présents chez ces enfants sont complexes et avec des associations atypiques, par exemple troubles de l'humeur associés à des caractéristiques psychotiques. Une étude plus vaste est en cours.

La feuille de route de Hhorages concernant la recherche

Outre les travaux en collaboration concernant l'étude de malformations génitales (hypospadias chez les enfants mâles et les petits enfants) [24] et celle des troubles du comportement des enfants DES et EE déjà en cours (PICRI) [18], un travail a été entrepris avec le laboratoire de génétique du suicide de l'hôpital Lapeyronie à Montpellier dirigé par le professeur Philippe Courtet. Des questionnaires ont été envoyés aux familles dont les enfants ont accompli soit des suicides (S) soit des tentatives de suicides (TS) : l'idée était

que S et TS sont des preuves incontournables des atteintes psychiatriques. Les résultats sont en cours d'analyse.

En septembre 2010, le nombre de témoignages au total recueillis par Hhorages est de 1146, ce qui représente plus de 2000 enfants exposés et atteints sur lesquels 46 Suicides et 128 séries de tentatives ont eu lieu. De nombreuses familles se prêtent aux études génétiques et épigénétiques développées au CERC de Sainte-Anne afin de comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires perturbés par ces xéno estrogènes [19].

Discussion

Les travaux sur les troubles du comportement chez les humains après une exposition prénatale à des hormones de synthèse sont peu nombreux mais les personnes atteintes de troubles psychotiques lourds ou leur famille sont peu enclines à répondre à des enquêtes épidémiologiques [20]. De même le nombre de familles ayant apporté leur témoignage spontané à Hhorages (1146 à ce jour) est relativement faible par rapport au nombre de grossesses effectivement traitées par ces produits (plus de 200 000 en France concernant le DES). Certains témoignages sont restés anonymes ou certaines familles n'ont pas été informées ou n'ont pas répondu aux questionnaires car il faut tenir compte d'un certain nombre de facteurs :

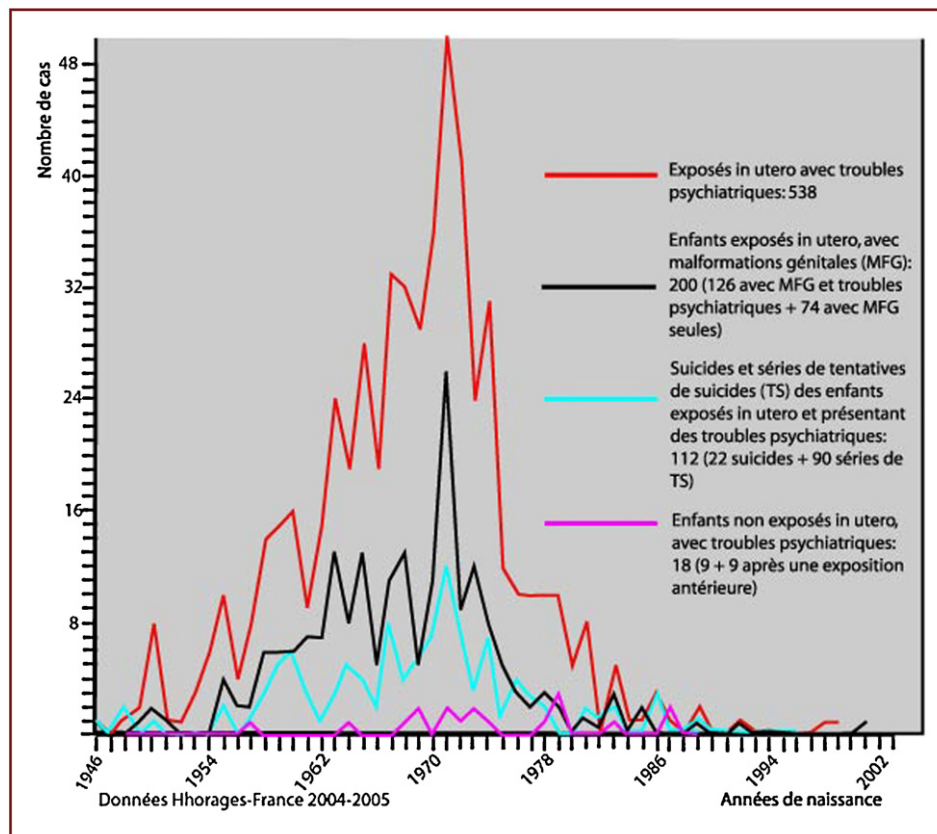


Figure 4. Représentation détaillée des nombres d'exposés présentant des malformations MFG (courbe noire), des suicides et séries de tentatives de suicide (courbe bleue) sur une cohorte de 538 enfants exposés in utero (courbe rouge orangé). Données Hhorages-France.

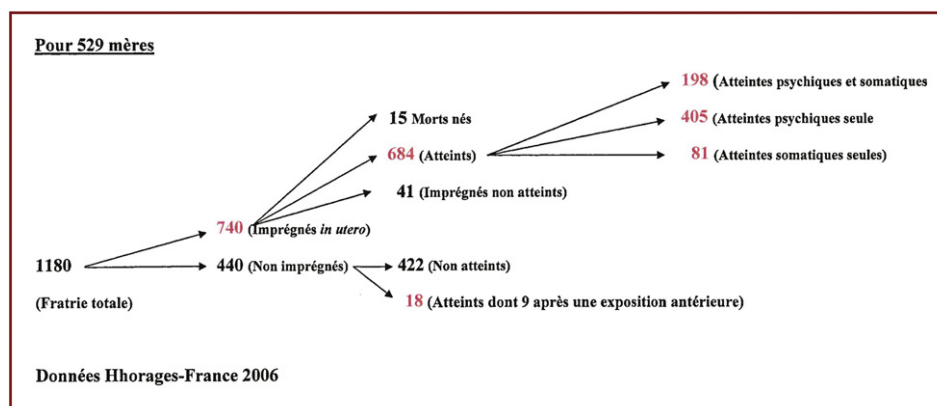


Figure 5. Arbre représentant la répartition d'une cohorte de 1180 enfants dont 740 ont été imprégnés par des hormones de synthèse durant la grossesse des mères. 41 enfants imprégnés n'ont pas eu de troubles, 15 étaient mort-nés et 684 atteints soit de TP uniquement, soit de MFG seules soit des deux types de troubles. Données Hhorages-France 2006–2007.

- le fait que les troubles psychiatriques apparaissent à la post-adolescence impose un décalage d'environ 20 ans par rapport au traitement des mères, d'où des problèmes pour retrouver ordonnances ou dossiers médicaux ;
- le déni et la honte qui règnent envers les troubles psychiatriques font que les familles ont encore de grosses difficultés à contacter Hhorages ou à répondre à des enquêtes quelles qu'elles soient et les enfants (fils et filles DES entre autres) lorsqu'ils sont informés (souvent tardivement) de leurs antécédents cherchent d'abord

à se soigner car les troubles psychotiques sont très invalidants.

Les travaux sur l'animal (rongeurs) sont nombreux et démonstratifs et Newbold [3] n'avait pas hésité dès 2004 à faire l'extrapolation entre homme et rongeurs concernant les troubles constatés anatomiquement sur des souris âgées après imprégnation prénatale au DES (cancers, lésions de l'appareil génital mâle ou femelle, de l'ADN et lésions génétiques..) tant en termes de doses qu'en termes de

période d'exposition. Elle considère que le DES constitue un excellent modèle prédictif vis-à-vis des autres estrogènes environnementaux. Nous confirmons les conclusions de Newbold non seulement pour le DES mais aussi pour le 17-alpha-EE.

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 puisqu'il est présent dans de très nombreux matériels de consommation courante, contaminant l'ensemble des populations, les fœtus et les nourrissons via leur mère. Parmi les très nombreux travaux (plus de 30) effectués chez les animaux (rat, souris, singe) qui concluent à un effet à des doses inférieures à la dose journalière admissible de 50 µg/kg (DJA), Palanza et al. [21] ont montré chez la souris qu'une imprégnation prénatale (à partir du 11^e jour de gestation) à des doses de 10 µg/kg, déclenche entre autres des troubles du comportement sans équivoque. Une hyperactivité des souriceaux nouveaux nés a été décrite par Ana Soto dans sa Conférence inaugurale (souriceaux sauteurs appelés « pop corn ») 14-09-2010 [22]. O'Reilly et al. [17] dans leur travail épidémiologique sur le taux de dépressions chez les filles DES suggèrent que des études sur cette pathologie puissent être développées concernant les enfants exposés in utero au BPA. Quant à certains pesticides organophosphorés Bouchard et al. [23] ont montré récemment que leurs résidus dans les urines d'enfants de huit à 15 ans provenait 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).

Conclusion

Et maintenant ? Le principe de précaution n'ayant pas été respecté, et ne l'étant toujours pas, les leçons n'étant toujours pas tirées, il faut maintenant réparer les dégâts en soutenant les familles dévastées et en poursuivant la recherche sur l'observation des effets transgénérationnels : ceux-ci sont d'ores et déjà mis en évidence par l'apparition de malformations génitales à quatre générations chez les rongeurs, à la troisième génération chez les petits enfants mâles de l'homme avec une prévalence amplifiée [24]. Déjà sont signalés dans la cohorte d'Hhorages des petits enfants DES et EE atteints physiquement et/ou psychologiquement après traitement de leur mère au citrate de clomifène (stimulateur d'ovulation utilisé lors de procréation médicalement assistée du type FIV). On peut s'inquiéter également de l'effet de la contraception orale estrogénique sur les générations futures. Quant à la démonstration du lien de causalité au sein de la cohorte d'Hhorages, devons-nous attendre « une étude épidémiologique d'envergure » ou bien pouvons nous considérer que les chiffres impressionnants que nous publions parlent d'eux-mêmes ? Ainsi que l'a dit Newbold et al. [25] après avoir passé en revue les dégâts du DES [3], « seules des avancées dans la connaissance des mécanismes génétiques et épigénétiques des perturbations du développement fœtal pourront faire prendre conscience des risques que font courir les autres perturbateurs estrogéniques présents autour de nous et en nous,

même à très faibles doses », tandis que Theo Colborn [26] insiste sur le fait que le fœtus ne peut être protégé des perturbateurs endocriniens, quels qu'ils soient, qu'à la dose zéro.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Source du financement de l'association Hhorages : uniquement adhésions des familles et sympathisants.

Remerciements

René Alexandre et Henri Pézerat ont œuvré sans relâche pour démontrer le rôle néfaste des PE avant de nous quitter : nous n'oublierons pas leur aide efficace. Que le Professeur Charles Sultan et le Bureau d'Hhorages soient chaleureusement remerciés pour leur travail efficace de même que Monsieur André Ciolella, président du réseau environnement et santé (RES) pour son soutien permanent.

Références

- [1] Dieckman WJ, Davis ME, Rynkiewicz LM, Pottinger RE. Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value? *Am J Obstet Gynecol* 1953;66:1062–81.
- [2] Giusti RM, Iwamoto K, Hatch E. Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects. *Ann Intern Med* 1995;122:778–88.
- [3] Newbold RR. Lessons learned from perinatal exposure to diethylstilbestrol. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;199:142–50.
- [4] Palanza P, Morellini F, Parmigiani S, Vom Saal FS. Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on behavioral development. *Neurosci Biobehav Rev* 1999;23:1011–27.
- [5] vom Saal FS, Montano MM, Wang HS. Sexual differentiation in mammals. In: Colborn T, Clement C, editors. *Chemically induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection*. Princeton, NJ: Princeton Specific; 1992. p. 17–83.
- [6] Arabo A, Lefebvre M, Fermanel M, Caston J. Administration of 17alpha-ethinylestradiol during pregnancy elicits modifications of maternal behaviour and emotional alteration of the offspring in the rat. *Dev Brain Res* 2005;156:93–103.
- [7] Dugard ML, Tremblay-Leveau H, Mellier D, Caston J. Prenatal exposure to ethinylestradiol elicits behavioural abnormalities in the rat. *Dev Brain Res* 2001;129:189–99.
- [8] Sandner G, Barbosa Silva MJ, Angst J, Knobloch JM, Danion JM. 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. *Dev Brain Res* 2004;152:177–87.
- [9] Reinisch JM. Prenatal exposure of human foetuses to synthetic progestin and oestrogen affects personality. *Nature* 1977;266:561–2.
- [10] Ehrhardt AA, Feldman JF, Rosen LR, Meyer-Bahlburg R, Gruen NP, Veridiano NP, et al. Psychopathology in prenatally DES-exposed females: current and lifetime adjustment. *Psychosom Med* 1987;49:183–96.
- [11] Pillard RC, Rosen H, Meyer-Bahlburg JD, Weinrich JF, Feldman JF, Gruen R, et al. Psychopathology and social functioning in

- men prenatally exposed to diethylstilbestrol (DES). *Psychosom Med* 1993;55:485–91.
- [12] Vessey MP, Faiweather DV, Norman-Smith B, Buckley J. 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 Gynecol* 1983;90:1007–17.
- [13] Saunders G. Physical and psychological problems associated with exposure to diethylstilbestrol(DES). *Hosp Community Psychiatry* 1988;39:73–7.
- [14] Katz DL, Frankenburg FR, Frances R, Benowitz LI, Gilbert JM. Psychosis and prenatal exposure to diethylstilbestrol. *J Nerv Ment Dis* 1987;175:306–8.
- [15] Verdoux H. Quelles sont les conséquences psychiatriques de l'exposition intra-utérine au diethylstilbestrol (DES)? *Ann Med Psychol* 2000;158:105–17.
- [16] Geary N. The effect of estrogen on appetite. *Medscape Women Health* 1998;3(10.):3.
- [17] O'Reilly EJ, Mirzaei F, Forman MR, Ascherio A. Diethylstilbestrol exposure in utero and depression in women. *Am J Epidemiol* 2010;171:876–82.
- [18] Roblin J, Chayet M, Bon Saint Come M, Kebir O, Bannour S, Guedj F, et al. Troubles psychiatriques et exposition in utero aux hormones de synthèse: étude d'une série de cas. 7^e Congrès de l'Encéphale, Paris, 22-24-01, 2009; PO 010.
- [19] Kebir O, Krebs MO. Diethylstilbestrol and risk of psychiatric disorders: A critical review and new insights. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2011;0:1–12 (in press).
- [20] Titus Ernststoff L. Comm. pers. 2007.
- [21] Palanza P, Gioiosa L, Vom Saal F, Parmigiani S. Effects on developmental exposure to bisphenol A on brain and behavior in mice. *Environ Res* 2008;108:150–7.
- [22] Soto A. Les Perturbateurs endocriniens: un nouveau regard sur les risques pour la santé et l'environnement. *Médecine et Longévité* 2011, in press.
- [23] Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, Weisskopf MG. Organophosphate pesticides attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics* 2010;125:1270–7.
- [24] Kalfa N, Paris F, Soyer-Gobillard MO, Daures JP, Sultan Ch. Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertil Steril* 2011, in press.
- [25] Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN. Adverse effects of the model environmental Estrogen Diethylstilbestrol are transmitted to subsequent generations. *Endocrinology* 2006;147:11–7.
- [26] Colborn T. Neurodevelopment and endocrine disruption. *Environ Health Perspect* 2004;112:944–9.