



ASSEMBLEE GENERALE

Samedi 16 Octobre 2021
FIAP Jean Monnet, PARIS



Diéthylstilbestrol et système nerveux central

Marie-Odile SOYER-GOBILLARD, PH.D.,

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

Présidente de Hhorages (Halte aux HORmones Artificielles pour les Grossesses)

En collaboration avec Charles SULTAN, MD, PH.D., Laura GASPARI-SULTAN, M.D.,

Françoise PARIS, MD, PH.D., Philippe COURTET, MD, PH.D.,

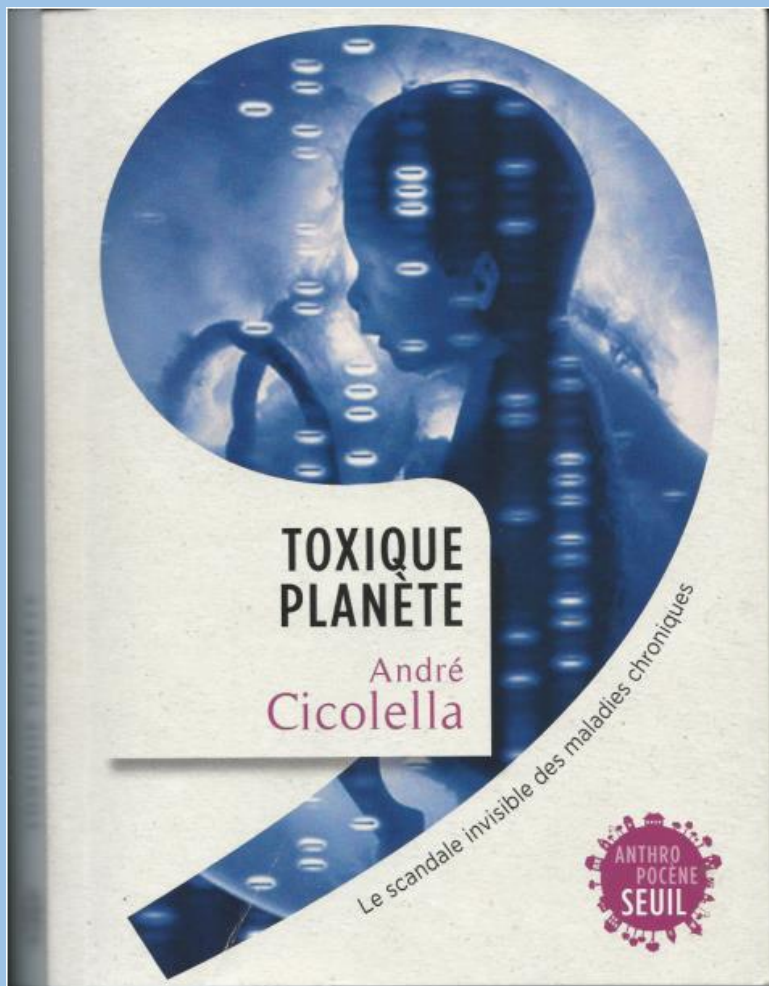
Nicolas KALFA, MD, PH.D,

CHRU-Université de MONTPELLIER





**Je n'ai pas de conflit d'intérêt financier!
Toutefois, je suis Mère concernée, donc Victime,
Scientifique, Chercheur Emérite au CNRS et
Présidente
de l'Association HHORAGES
(Halte aux HORmones Artificielles pour les GrossessES).**



Il y a 50 ans la majorité des décès était causée par des maladies infectieuses.....

Dans son livre* André Cicoella nous dit qu'« Aujourd'hui, 2 décès sur 3 dans le monde sont le fait de maladies chroniques (cardio-vasculaires ou respiratoires, cancers, diabète...) et qu'en général, ces maladies progressent 4 à 5 fois plus vite que le changement démographique. Le nombre d'asthmatiques a été multiplié par deux en 20 ans et en 40 ans, le taux de spermatozoïdes a chuté de moitié tandis que les malformations génitales augmentent et que les tumeurs des testicules ont été multipliées par 4. 14 % des couples ont des difficultés à concevoir.

Les troubles neurocomportementaux (autisme, hyperactivité..) explosent également tandis que des maladies nouvelles émergent (hypersensibilité chimique, fibromyalgies...).

Les PE environnementaux sont probablement l'une des clefs pour expliquer la croissance sans précédent des maladies chroniques modernes.

*Toxique Planète. Ed. Seuil. 2013, 309 pp.

André Cicoella

(Président du Réseau Environnement-Santé)

Qu'est ce qu'un perturbateur endocrinien?

Un leurre hormonal provoqué par un agent exogène ou une pseudo-hormone **qui mime l'action des véritables hormones** et vient se fixer sur **les mêmes récepteurs** dans l'organisme humain.

Principaux Perturbateurs Endocriniens et Sources d'Exposition (d'après MC Cannivenc-Lavier, 2013, Suppt à la Lettre de l'ARET, pp. 66-72)

Classe	Famille	Exemples	Effet hormonal	Sources
Phyto-Estrogènes	Isoflavones	Génistéine Lignanes	Oestrogénique Oestrogénique	Soja, trèfle Graines de lin
Pesticides	Insecticides Fongicides Herbicides	Organochlorés Organophosphorés Vinclozoline 2,4D, Atrazine Métoxichlore Linuron	Oestrogénique Anti-androgénique Anti-androgénique Anti-oestrogénique Anti-oestrogénique Androgénique	Contaminant environ. Chaîne alimentaire Contamin. Aliment. Contamin. Aliment. Contaminant environ. Contaminant environ.
Médicaments	Hormones de synthèse	Diéthylstilbestrol Ethinylestradiol Progestins	Oestrogénique Oestrogénique Oestrogénique	Ordonnance + eaux Ordonnance + eaux Ordonnance + eaux
Migrants de Plastique	Polyphénols Phtalates	Bisphéno A (BPA) DCHP, DEHP	Oestrogénique Anti-Androgénique	Bouteilles, cannettes Plastiques, Parfums
Retardateurs de flammes	Dérivés bromés	Polybromophényl éthers	Oestrogénique	Aérosols

À la fin des années 1990, quelque part en France, un ingénieur agronome, M. R.A. fit l'observation que ses trois enfants souffraient de diverses pathologies psychiques et somatiques, l'aîné souffrant de cryptorchidie bilatérale, micropenis, infertilité en raison d'une azoospermie (pas de spermatozoïdes) et d'un caractère schizotypique, la seconde d'anxiété, de dépression et de troubles du comportement alimentaire (anorexie) couplé avec de petits utérus et ovaires, et le troisième souffrant de schizophrénie et de dépression sévère associée à des tentatives de suicide. Il a également observé la relation avec le fait que dans les trois cas, sa femme avait reçu un traitement médical consistant en un cocktail d'hormones synthétiques:

Synthèse des traitements lors des 3 Grossesses

**Yves (22/05/1966) 1 comprimé Distilbène 25/jour
1 comprimé Ethinyl Estradiol Roussel 500µg/jour
1 injection Progestérone retard Pharlon 125mg/semaine**

**Pascale (27/06/1969) 1 comprimé Ethinyl Estradiol Roussel 500µg/jour
1 injection Progestérone retard Pharlon 125mg/semaine**

**Xavier (17/03/1972) 1 comprimé Ethinyl Estradiol Roussel 500µg/jour
1 injection Progestérone retard Pharlon 125mg/semaine
Remplacée par 2 comprimés Lutéran/jour de la 5^{ème} à la 8^{ème} semaine**

Il fit des recherches dans la littérature mondiale sur le sujet, et en vint à la conclusion que non seulement l'un de ces produits, le diethylstilbestrol (DES) déjà connu pour ses méfaits avait continué à être administré en France jusqu'à 1977/82: le produit, peu coûteux à fabriquer, n'avait pas été breveté et a été fabriqué et distribué par de nombreux laboratoires pharmaceutiques. Il en va de même pour le 17-alpha Ethinyl Estradiol (EE), qui a été interdit pour les femmes enceintes seulement en 1980, mais reste l'oestrogène le plus vendu au monde parce qu'il est l'un des composants de la pilule contraceptive.

Il voulut exposer ses observations et les résultats de ses recherches bibliographiques lors d'une réunion d'association de familles de patients recueillant des observations sur les malformations génitales des filles exposées *in utero* au DES. Hélas, il fut condamné, rejeté et démenti par des médecins, principalement des gynécologues et des psychiatres, ainsi que par des membres de cette association.

Découragé, M. R.A. mourut peu après. Afin de poursuivre son travail et de regrouper les familles concernées par l'origine des pathologies psychiatriques lourdes de leurs enfants exposés *in utero*, et malgré le tabou entourant les maladies psychiatriques telles que les psychoses, nous avons rassemblé plusieurs mères concernées et créé en 2002 l'Association de patients: Hhorages, Halte aux HORmones Artificielles pour des GrossessES.

Un autre exemple vécu, parmi tant d'autres...

Doses et périodes d'administration d'un cocktail d'hormones artificielles pendant 2 grossesses successives

Antécédents : 1 Fausse couche à 6 semaines d'aménorrhée 2 ans auparavant. Hystérogographie normale. **Dosages hormonaux déficitaires.**

1^{ère} grossesse : 1966-67. A 7 semaines d'aménorrhée : Ethinyl estradiol **100µg/j** ($19\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{j}$). De la 10^e à 20^{ème} semaine : Distilbène 15mg/j ($288\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) + EE 100µg/j. De la 20^e à 37^{ème} semaine : Distilbène 15mg/j + EE 250µg/j ($48\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{j}$) + 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 + TCA, 14 TS puis S en 1995 (28 ans). 2^{ème} enfant (garçon) Schizophrénie dite « border line ». Suicide en 1998 (27 ans).



Un autre regard

Union Nationale des Amis et Familles de Malades Mentaux et de leurs Associations.
Association créée en 1963. Reconnue d'Utilité Publique.
Membre du Comité d'Entente des Associations Représentatives
de Personnes Handicapées et de Parents d'Enfants Handicapés.
Membre de l'Eufami (Europe).

Appel aux familles

De 1950 à 1976 l'on a prescrit à des femmes enceintes, pour prévenir des menaces d'avortement spontané (fausse couche) des traitements hormonaux associant en général un progestatif (progestérone retard Luteran) à des oestrogènes de synthèse (Distilbène, Ethimyoestradiol, Cycladiène, Hexestiol). Le caractère tératogène de ces traitements a fait l'objet de nombreuses publications (3800 références dans l'index Medicus pour le seul Distilbène). Lorsque ces traitements ont été donnés ou prolongés au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, période cruciale pour le développement et la différenciation du cerveau du fœtus, ils ont pu perturber ce développement et cette différenciation avec pour conséquence des anomalies de la neurotransmission. Ces anomalies n'apparaissent avec évidence qu'à la post-adolescence de l'enfant et se traduisent par des troubles du comportement ou des troubles psychotiques, tels que troubles de la personnalité, dépression récurrente, névrose anxieuse, idéation paranoïde, anorexie, schizophrénie.

Si des familles peuvent relier la pathologie de leur enfant à ce type de traitement, nous les invitons à nous contacter, nous transmettrons leur courrier à une famille elle-même concernée, souhaitant établir un dialogue avec elles.

**A ce jour, plus de
1300 dossiers:
Près de 3000 grossesses
dont 1787 exposées sur
Ordonnances
(1456 enfants atteints
psy et/ou somat.)**

**HHORAGES
FRANCE**



**HALTE aux HORMONES
ARTIFICIELLES
notamment pour les
GROSSESSES**

Association nationale loi 1901
déclarée n° 2002-00276
affiliée à l'UNAFAM
7 allée des Dahlias
93 700 Drancy
01 48 95 26 11 (tél / fax)

**L'Association Hhorages,
créée en 2002, recueille
les témoignages et aide
les familles lourdement
touchées par les
troubles psychiatriques
des enfants exposés in
utero et/ou porteurs de
troubles somatiques
(malformations, stérilité,
cancers). Elle travaille en
relation avec deux
groupes de Recherche:
**Endocrinologie et
Psychiatrie** (CHU
Montpellier: Pfr Sultan,
Pfr Courtet), **Psychiatrie
Moléculaire** (CERC, Ste
Anne Paris: Pfr Krebs,
Dr Kebir).**

Synthétisé par Dodds* en 1938, (comme le BPA et l’Ethinylestradiol), le diethylstilbestrol, (DES) hormone sexuelle, estrogène de synthèse, fait son apparition en France en 1940 bien que dès 1938 et 39 des études sur l'animal aient montré ses effets carcinogènes et toxiques. A partir de 1949 les américains O. et G. Smith** préconisent le DES pour les femmes susceptibles de faire une FC, celle-ci provoquant selon eux une chute du taux hormonal.

*Dodds, E.C., Goldberg, L., Lawson, W., Robinson, R. (1938). Estrogenic activity of certain synthetic compounds. Nature 141: 247-248.

**Smith, O.W., Smith, G.V. (1949).The influence of diethylstilbestrol on the progress and outcome of pregnancy as based on a comparison of treated with untreated primigravidas. American journal of Obstetric and Gynaecology 58:994-1009.

***Smith, O.W., Smith, G.V. (1949).Use of diethylstilbestrol to prevent foetal loss from complications of late pregnancy. New England Journal of Medicine 241: 562-568.

ThinkCentre

Browser address bar: <https://diethylstilbestrol.co.uk>

Navigation menu: Blog ▾ DES Daughter ▾ Diethylstilbestrol ▾ Gallery ▾ Studies ▾ Website ▾

Traduire

The grid contains 15 images of DES products:

- Top-left: Three bottles of DES, one labeled 'Lilly'.
- Top-middle: Boxes of 'DETHYLSTILBESTROL' and 'Lilly'.
- Top-right: Three white pills and a box labeled 'LONDON LIVERPOOL'.
- Middle-left: A bottle of 'DIETHYL STILBESTROL' and a cluster of white pills.
- Middle-middle-left: A bottle of 'STILBETIN' (Squibb Diethylstilbestrol 25 mg).
- Middle-middle-right: A bottle of 'Stilbestrol Tabletts 25 mg' (The British Drug Houses).
- Middle-right: A clear glass bottle of '100 TABLETS STILBESTROL'.
- Middle-far-right: A bottle of '100 TABLETS STILBESTROL-ORGANON'.
- Bottom-left: A hand holding a box of 'Distilbene' (1 mg).
- Bottom-middle: A box of 'DISTILBENE 5' and several pills.
- Bottom-right: A box of 'STILBESTROL BORNE' and a 'Distilbene' box.

Windows taskbar: 18:31, 15/06/2019

lenovo

Or, dès 1953, W. J. Dieckmann* montre que le DES n'est *pas plus efficace qu'un placebo* pour prévenir les avortements spontanés. On sait maintenant que la *chute du taux hormonal* accompagnant une éventuelle FC antérieure *n'est pas la cause d'avortement spontané mais sa conséquence!*

Hélas la communauté scientifique reste sourde à ses travaux! Aux USA, il n'est supprimé aux femmes enceintes qu'en 1971* quand Herbst** découvre chez les Filles-DES un cancer spécifique (ADCC: adénocarcinome à cellules claires du vagin). Malgré cela il est administré en France jusqu'en 1977, 1981 en Italie et 1983 en Hongrie!**

Premier signalement mondial de cancer à ADCC chez une petite-fille DES de 8 ans dont la grand-mère a été traitée au DES.

*Dieckmann, W.J., Davis, M.E., Rynkiewicz, LM, Pottinger, R.E. (1953). Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value? American Journal of Obstetrics and Gynaecology 66: 1062-1081.

**Herbst, A.L., Ulfelder, H., Poskanzer, D.C. (1971). Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. New England Journal of Medicine 284 (15): 878-881.

***United States Food and Drug Administration. FDA drug experience monthly bulletin. Diethylstilbestrol contraindicated in pregnancy. Washington DC Department of Health, Education and Welfare 1971.

1940

Distilbène

Œstrogène de synthèse beaucoup plus actif et beaucoup moins coûteux que la Folliculine.

Présentation et Composition :

Distilbène 1 : dragées à un milligramme de di-éthylstilbœstrol.

Distilbène 5 : dragée à cinq milligrammes.

Indications et posologie :

Aménorrhée primitive-castration : 3 dragées de un milligramme *pro die*, 10 jours chaque mois, avant l'époque présumée des règles.

Aménorrhée secondaire-oligoménorrhée : 1 à 2 dragées de cinq milligrammes tous les deux jours pendant les 10 jours qui précèdent les règles.

Troubles de la ménopause et de la castration : Un milligramme par jour, 16 jours par mois, au besoin cinq milligrammes *pro die*.

Dysménorrhée : 1 à 3 dragées de un milligramme tous les deux jours pendant les 15 jours qui suivent les règles.

Stérilité : 1 à 2 dragées de un milligramme durant 3 semaines par mois et avant les règles.

Affections non génitales d'origine ovarienne : Un à trois milligrammes par jour jusqu'à l'obtention d'un résultat. La cure doit être interrompue pendant la période existante présumée des règles.

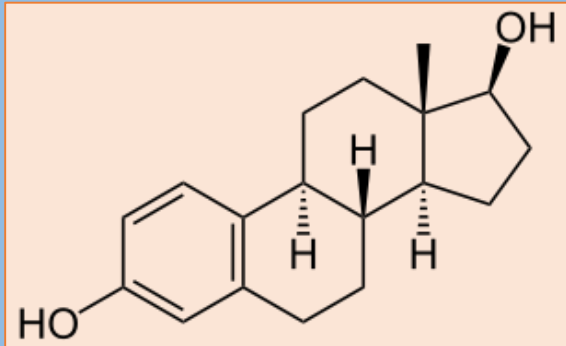
Prix

Distilbène 1 : La boîte de 25 dragées	18 fr.
1 : de 100	50 fr.
5 : La boîte de 25 dragées	40 fr.
4: 100	100 fr.

Laboratoire M. BORNE

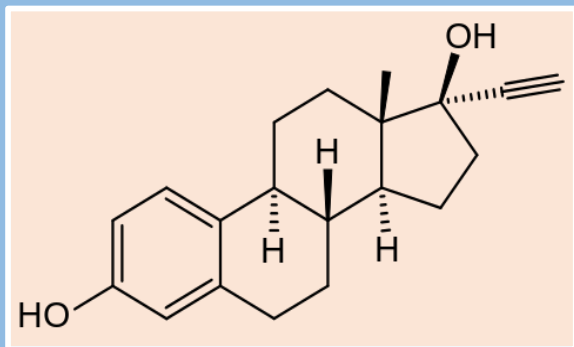
79, rue de Paris - Saint-Denis (Seine) Tel. Plaine 24-30.

Pourquoi les hormones de synthèse sont-elles toxiques alors que les hormones naturelles ne le sont pas?



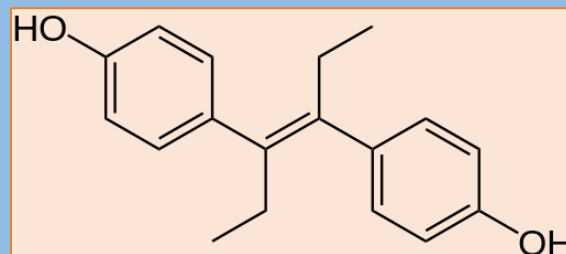
L'hormone naturelle 17-béta-Estradiol

non toxique est un composé lipophile qui devrait donc se fixer sur les lipides MAIS grâce aux enzymes de détoxification du foie du type Cytochrome P-450, il sera éliminé sous forme de produit hydrosoluble, que l'on va retrouver rapidement dans les urines sous forme de sulfate.



Le 17-alpha-Ethinyl-Estradiol (EE) (synthétique et toxique),

souvent associé au DES est lipophile lui aussi. Il subit d'autres voies de métabolisation qui conduisant à l'inactivation du cytochrome P-450. Il restera donc fixé au niveau des lipides chez la mère ou chez la jeune femme.



Diethylstilbestrol (DES):

Diphénol de synthèse non stéroïdien aux propriétés oestrogéniques puissantes. Très lipophile, sa métabolisation dans l'organisme est une dégradation très néfaste, qui libère des structures de type « Quinone » (cancérogènes) fortement réactives vis-à-vis des protéines et surtout **pouvant se lier à l'ADN** au niveau des différentes bases qui le constituent.

Non, le *Distilbène® (DES)* ce n'est pas de l'histoire ancienne! Ce perturbateur endocrinien poursuit ses dégâts sur plusieurs générations, ses *effets trans-générationnels* ont été démontrés aussi bien chez l'animal que chez l'Homme...

Non, *l'Ethinylestradiol (EE)* estrogène de synthèse, n'est pas un médicament anodin: comme le DES, il a été synthétisé en 1938, prescrit en cocktail avec lui ou en remplacement, puis interdit pour les femmes enceintes seulement en 1980...Mais c'est l'estrogène de synthèse le plus vendu au monde car il entre dans la composition de la pilule contraceptive..

Quant à la *Progestérone synthétique (Progestin)*, très souvent utilisée en injections retards, nous venons de démontrer sa toxicité *au plan psychiatrique* dans une publication récente*; elle est également associée à l'EE dans la pilule contraceptive et vient de démontrer sa toxicité dans les cancers du sein lorsqu'elle est utilisée seule couplée à un stérilet...**

* Soyer-Gobillard, M.O. et al., Neurodevelopmental disorders in children exposed *in utero* to progestin treatment : Study of a cohort of 115 children from the HHORAGES Association. Gynecological Endocrinology. 2019, 35 (3), 247-250. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1512968>

** Morch, L. et al., Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. The New England Journal of Medicine, december 2017, 377, 2228-2239.

***Li, L. et al., Prenatal Progestin Exposure is associated with autism spectrum disorders. Frontiers in Psychiatry, 2018, 9, 1-12. [doi: 10.3389/fpsy.2018.00611](https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00611)

Elaboration d'un questionnaire détaillé avec scientifiques et médecins, soumission à la CNIL et envoi aux familles qui se sont manifestées spontanément auprès de l'Association Hhorages par téléphone.

Une synthèse est ensuite réalisée sous forme de tableaux informatisés qui permettent le recueil de données, et en particulier de dresser la liste des produits administrés.

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

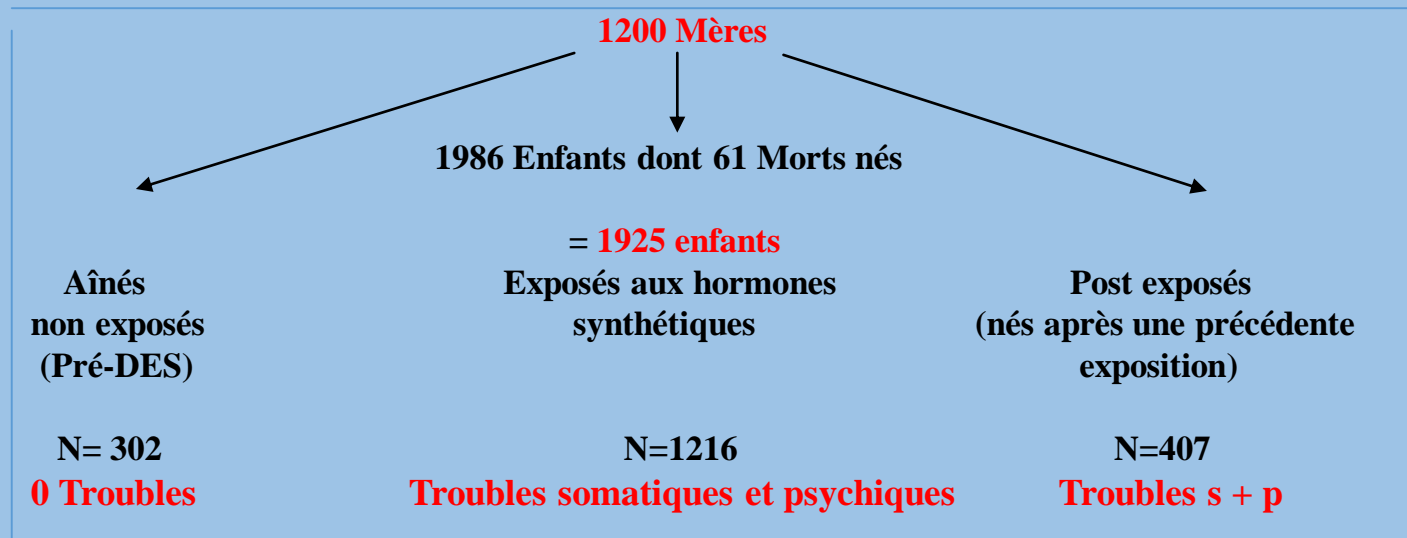
Hospitalisation, Violences, Tentative de suicide, Traitements médicaux, Diagnostic, AAH, Invalidité

Difficultés relationnelles: Vie de couple, Vie professionnelle

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

Questionnaire soumis à la CNIL (N° 1006460)

La cohorte de HHORAGE * est maintenant inscrite au **portail épidémiologique des bases de données sur la santé française de l'INSERM (Institut national de la recherche médicale)** et **AVIESAN (Alliance nationale pour les sciences de la vie et la santé)** (epidemiologie-france.aviesan.fr). En 2020, notre cohorte était constituée de:

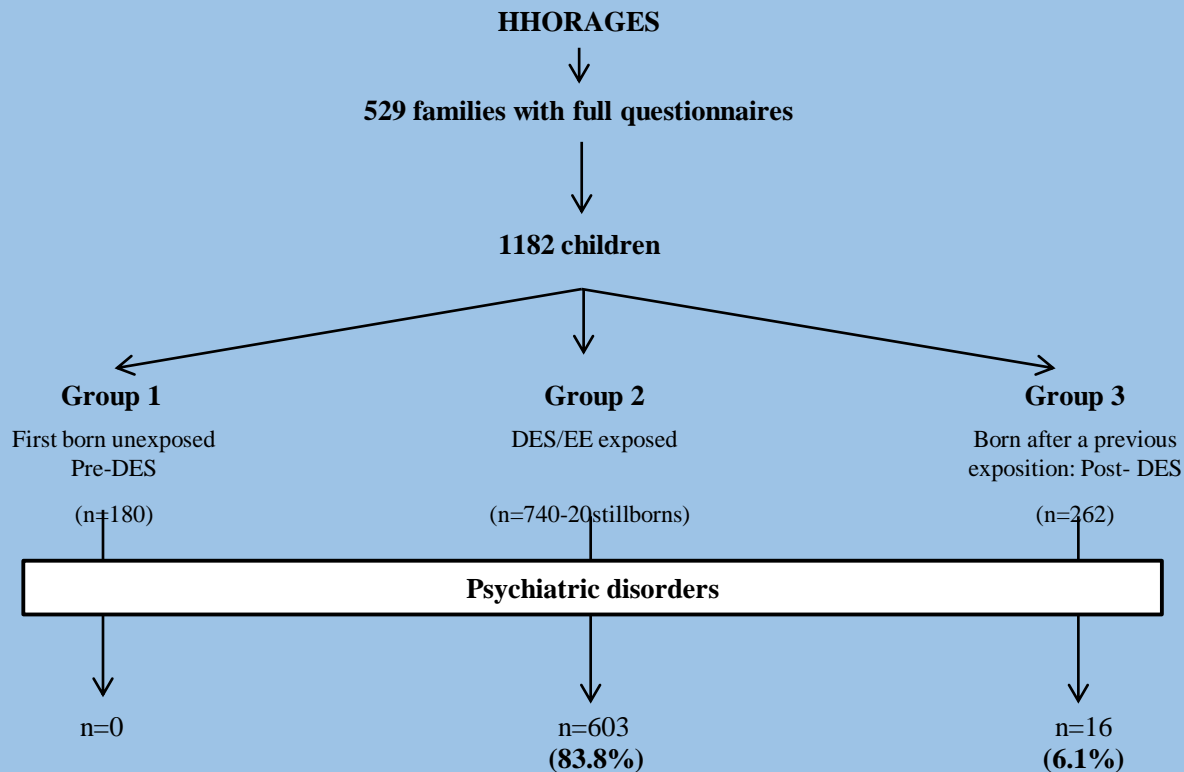


SOYER-GOBILLARD M-O, GASPARI L. & SULTAN Ch. (2020). Evidence for a link between *in utero* exposure to synthetic estrogens and progestins and mental disorders: a long and crucial history.

In : Psychopathology : An international and Interdisciplinary perspective. Ed. Robert Woolfolk, Lesley Allen, Federico Durbano & Floriana Irtelli. IntechOpen, Londonpp. pp. 7-22.

On line. [ISBN 978-953-51-6626-9](https://doi.org/10.1080/17445019.2020.1811111)

**MISE EN EVIDENCE DU LIEN ENTRE EXPOSITION *IN UTERO* AUX
ESTROGENES DE SYNTHESE (Diethylstilbestrol, Ethinyl Estradiol)
ET
TROUBLES PSYCHIATRIQUES chez les enfants exposés**



Suicides: n=33
Tentatives de Suicide : n= 642

Gynecological Endocrinology, 2016, 32 (1), 25-29. MO Soyer-Gobillard, F Paris, L Gaspari, Ph Courtet, Ch Sultan. Association between fetal DES-exposure and psychiatric disorders in adolescence /adulthood: evidence from a French cohort of 1002 prenatally exposed children.

ORIGINAL ARTICLE

Association between fetal DES-exposure and psychiatric disorders in adolescence/adulthood: evidence from a French cohort of 1002 prenatally exposed children

Marie-Odile Soyer-Gobillard¹, Françoise Paris², Laura Gaspari², Philippe Courtet³, and Charles Sultan²

¹Centre National de la Recherche Scientifique, Unité Mixte de Recherche 7628, Université Paris 6 and Association HHORAGES-France, Asnières sur Oise, France, ²Unité d'Endocrinologie-Gynécologie Pédiatrique, Service de Pédiatrie, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU Montpellier and Université Montpellier, Montpellier, France, and ³Département d'Urgence et Post Urgence Psychiatrique, CHU Montpellier & Université Montpellier, Montpellier, France

Abstract

In utero diethylstilbestrol (DES) exposure has been demonstrated to be associated with somatic abnormalities in adult men and women. Conversely, the data are contradictory regarding the association with psychological or psychiatric disorders during adolescence and adulthood. This work was designed to determine whether prenatal exposure to DES affects brain development and whether it is associated with psychiatric disorders in male and female adolescents and young adults. HHORAGES Association, a national patient support group, has assembled a cohort of 1280 women who took DES during pregnancy. We obtained questionnaire responses from 529 families, corresponding to 1182 children divided into three groups: Group 1 (*n* = 180): firstborn children without DES treatment, Group 2 (*n* = 740): exposed children, and Group 3 (*n* = 262): children born after a previous pregnancy treated by DES. No psychiatric disorders were reported in Group 1. In Group 2, the incidence of disorders was drastically elevated (83.8%), and in Group 3, the incidence was still elevated (6.1%) compared with the general population. This work demonstrates that prenatal exposure to DES is associated with a high risk of psychiatric disorders in adolescence and adulthood.

Keywords

Adolescence, adulthood, prenatal DES exposure, psychiatric disorders, suicide

History

Received 9 May 2015
Accepted 14 June 2015
Published online 14 July 2015

Introduction

From the 1950s to the late 1970s, millions of women took diethylstilbestrol (DES) during pregnancy to prevent miscarriages and premature births, to inhibit the milk inflow after childbirth, or to treat infertility, primary or secondary amenorrhea, dysmenorrhea and other gynaecological disorders [1]. Strikingly, DES continued to be used despite various alerts that were published as early as 1940 [1] and the demonstration of Diekmann *et al.* [2] that DES was ineffective in preventing miscarriage or premature birth. In 1971, it emerged that *in utero* DES exposure was associated with somatic effects in adulthood, including female genital abnormalities [3,4], vaginal cancer [5], and male urogenital disorders [6]. In experimental studies, mice exposed to DES during gestation were found to be more aggressive than controls [7], and the offspring of rats treated by intraperitoneal administration of another synthetic estrogen, ethinylestradiol (EE), were shown to present altered emotional states like anxiety and depressive-like behaviors [8,9]. In humans, only three large epidemiological studies [10–12] and seven studies on a small number of exposed subjects (as summarized in the critical review of Kebir and Krebs) [13] have pointed out a risk of psychological

or psychiatric disorders during adolescence or post-adolescence after *in utero* DES exposure. However, the data are discrepant [11] regarding the impact of DES on the developing fetal brain and the consequences for adolescents and adults. The aim of this work was to determine whether prenatal exposure to DES can induce psychological and/or psychiatric disorders in teenagers and young adults.

Materials and methods: The HHORAGES cohort

The HHORAGES Association (Halt to Synthetic Hormones for Pregnancies), a patient support group, has assembled a cohort of 1280 women who took DES during pregnancies. A detailed questionnaire (Table 1) was prepared and validated by researchers and doctors and sent to these families. As psychiatric diseases generally appear in the post-adolescent period, after 18 years, the questionnaire concerned people born between 1946 and 1995. An authorization request was sent to the French "Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés" (CNIL), which authorized the use of the questionnaire. We included items on patient sex, rank among siblings, specific exposure during gestation (DES alone or in association with EE), and somatic and psychiatric disorders.

Out of these 1280 families, 529 families responded to this extensive questionnaire, providing information on the family history; the mother's hormone treatment before and during pregnancy; medical records, including prescriptions; and the health problems of the children, including diagnoses and any

Address for correspondence: Dr. Marie-Odile Soyer-Gobillard, PhD, Centre National de la Recherche Scientifique, Unité Mixte de Recherche 7628, Université Paris 6 and Association HHORAGES-France, 95270 Asnières sur Oise, 78 Avenue Guymer, F-66100 Perpignan, France. E-mail: mog66@orange.fr

Table 3. Total number of psychological/psychiatric disorders among the 982 (1002-20 stillborns) DES-exposed and post-DES children.

Among the 982 DES-exposed adolescents (1002-20 stillborns) (Group 2) and post-DES adolescents (Group 3):

Behavioral disorders, violence, aggressiveness, obsessive-compulsive disorders ($n = 110$)	(11.2%)
Eating disorders ($n = 83$)	(8.4%)
Schizophrenia ($n = 171$)	(17.4%)
Depression, bipolar disorders, anxiety ($n = 257$)	(26.2%)
Suicides ($n = 33$)	(3.4%)
Suicide attempts ($n = 642$)	(65.4%)

MO Soyer-Gobillard, F Paris, L Gaspari, Ph Courtet, Ch Sultan. Association between fetal DES-exposure and psychiatric disorders in adolescence /adulthood: evidence from a French cohort of 1002 prenatally exposed children. *Gynecological Endocrinology*, **2016**, 32 (1), 25-29.

Table 4. Prevalences of the psychological and/or psychiatric disorders and comparison with the general population.

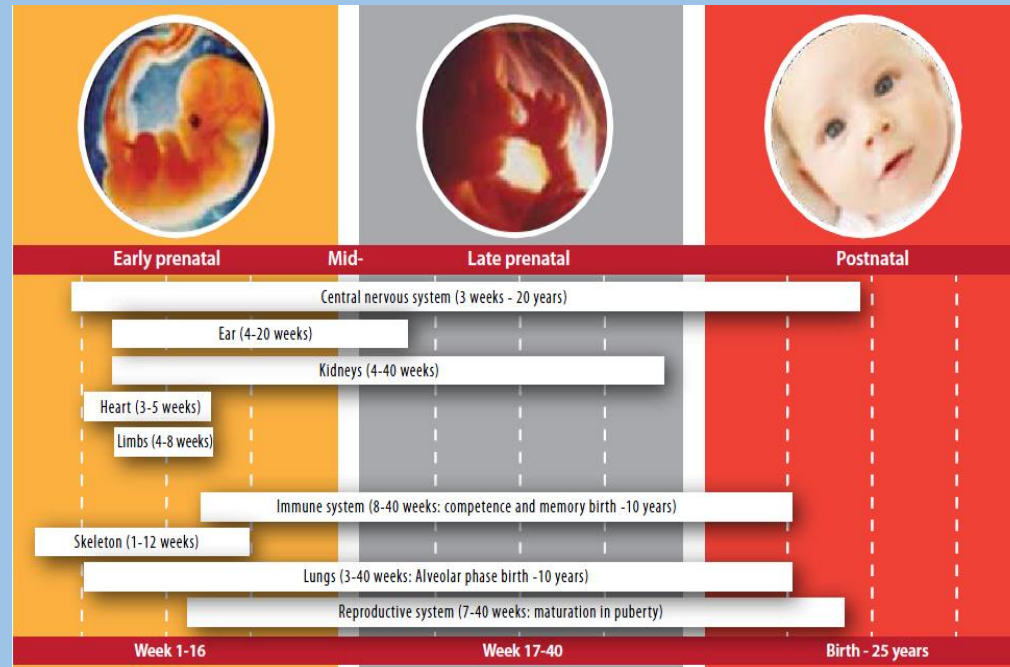
	Group 2	Group 3	Group 1	General Population
	DES-exposed (n = 740-20)	Post-DES (n = 262)	Firstborn pre-DES (n = 180)	
Behavioral disorders	(n = 109) (15.1%)	(n = 1) (0.4%)	(0%)	(3%)
Eating disorders	(n = 81) (11.3%)	(n = 2) (0.8%)	(0%)	(1.6%)
Schizophrenia	(n = 165) (22.9%)	(n = 6) (2.3%)	(0%)	(1%)
Depression	(n = 248) (34.4%)	(n = 9) (3.4%)	(0%)	(6.3%)
Suicides				
Attempts	(n = 612) (85%)	(n = 30) (11.5%)	(0%)	(0.3%)
Death	(n = 32) (4.4%)	(n = 1) (0.4%)	(0%)	(0.02%)

Nous montrons dans ce travail que l'exposition prénatale au diéthylstilbestrol et/ou à l'éthinylestradiol est associée sans équivoque à des troubles psychiatriques lourds apparus lors de l'adolescence ou de la post adolescence. Ces troubles sont accompagnés ou non de troubles somatiques, malformations génitales et/ou cancers.

Afin d'établir le lien moléculaire entre exposition in utero au DES et troubles psychiatriques, nous avons proposé cette hypothèse au groupe du Professeur KREBS (Cerc, Hôpital Ste Anne, Paris, Laboratoire Inserm S 894) et obtenu en 2007 un financement de la Région Ile de France par le biais d'un projet PICRI (Partenariat Institution Citoyen pour la Recherche et l'Innovation) dont le titre était le suivant:

« Influence des traitements hormonaux sur le développement cérébral pendant la grossesse: étude des modifications phénotypiques, psychiatriques, comportementales et biologiques dans des familles informatives ».

Le cerveau est un organe très vulnérable, le Neuro-développement couvrant une période très large s'étendant de l'étape prénatale précoce (3ème semaine de la grossesse) pour se terminer vers l'âge de 20 ans. Au cours de son développement, il y a des moments où sa vulnérabilité est encore plus grande qu'à d'autres; ces périodes sont appelées "fenêtres de tir ", au cours desquelles l'environnement peut avoir un impact particulier sur le processus normal de développement.



Fenêtres de vulnérabilité:

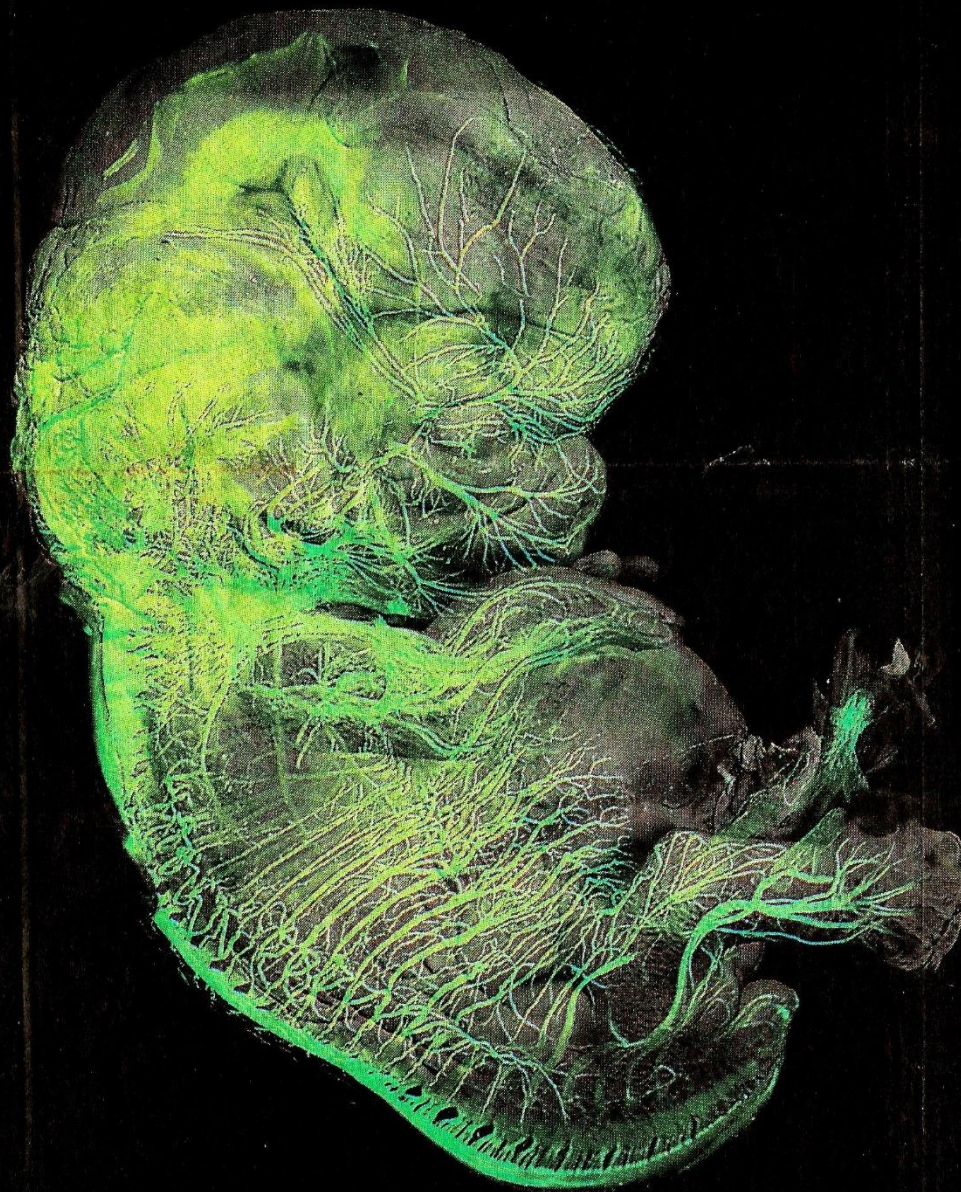
Au cours des 40 semaines de la grossesse et au-delà, on distingue :

Le stade prénatal précoce : 1^{ère} à 16^{ème} semaine

Le stade prénatal tardif : 17^{ème} à 40^{ème} semaine

Le stade post natal: de la naissance à 20 ans.

Le Système nerveux central se développe de la 3^{ème} semaine à 20 ans.



Fœtus de 8 semaines,
où les nerfs périphériques
ont été marqués en vert.
La tête mesure environ
9 millimètres de large.

Belle, M., Godefroy, D., Couly, G., Malone, S.A., Collier, F., Giacobini, P., Chédotal, A. Cell, 2017, 169, 161-173.
Sorbonne Universités, Paris

HHORAGES France

À partir de l'hypothèse que les maladies psychiatriques se développent à partir d'un **dysfonctionnement du cerveau qui peut se produire dès les premiers stades du développement neurologique**, et sachant que le DES et l'EE sont des hormones de synthèse, **perturbateurs endocriniens**, Kebir et Krebs * ont été en mesure d'analyser à partir de nos données un petit nombre de dossiers familiaux issus des témoignages d'HHORAGES: en 2012, ils ont étudié une cohorte de 472 sujets exposés qui présentaient:

**46,7% des troubles de l'humeur,
22,9% des troubles psychotiques,
6,6% des troubles anxieux,
11% des troubles de l'alimentation et
12,7% d'autres troubles (violences, troubles du
comportement obsessionnels..)**

**Kebir O, Krebs, MO (2012) Diethylstilbestrol and risk of psychiatric disorders: A critical review and new insights. The World Journal of Biological Psychiatry, 13 (2): 84-95.*

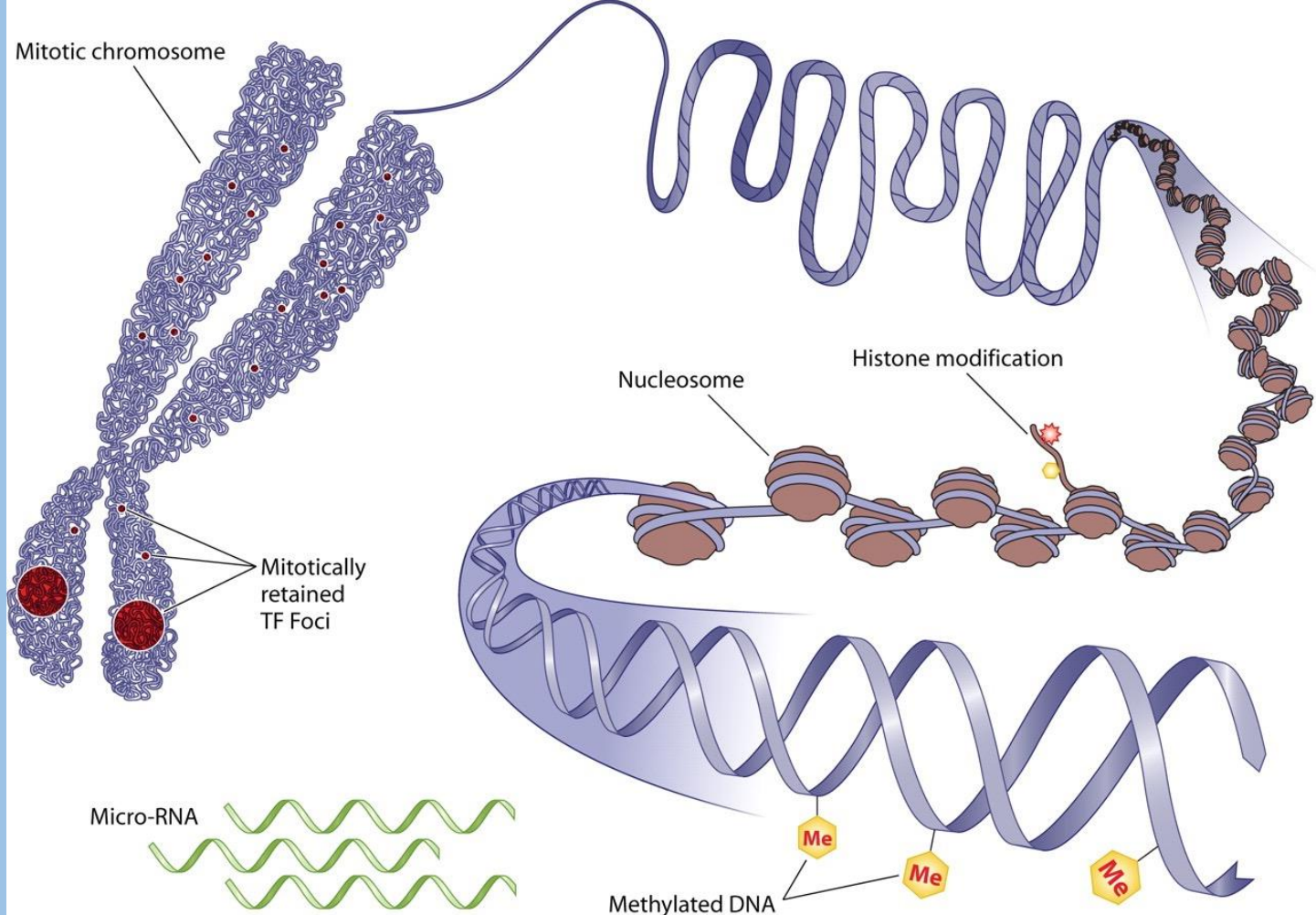
La première étape de la recherche a été de s'intéresser à cette nouvelle discipline scientifique qu'est *l'épigénétique. Comme son nom l'indique, les chercheurs qui pratiquent cette science cherchent à comprendre *comment l'environnement* (littéralement « ce qui est autour ») *peut modifier l'expression d'un gène*, de sorte qu'apparaissent par la suite des phénotypes de maladies, et des troubles du comportement.**

Aujourd'hui on a découvert comment le génome interagit avec l'environnement : soit par le biais de la méthylation, une modification *biochimique* sur l'ADN par ajout ou diminution d'un groupement méthyle (*CH₃*), soit par une modification au niveau des histones ou encore via des petits ARNs non-codants.

Deux découvertes récentes sont très importantes :

1) Au niveau de l'ADN et de l'une de ses 4 bases qu'est la cytosine, on a réussi à détecter deux catégories de cytosines : des cytosines dites « normales » et des cytosines « méthylées » c'est à dire présentant une modification chimique : ajout (hyper-méthylation) ou suppression (hypo-méthylation) d'un groupement méthyl -CH₃. Et on a constaté que plus il y avait de cytosines méthylées (hyper), moins le gène s'exprimait ; a contrario, plus il y avait de cytosines normales et plus le gène s'exprimait.

2) L'environnement peut changer les signaux de méthylation. De nombreuses études viennent de démontrer que, par exemple chez le rat, la séparation maternelle précoce ou encore le fait de provoquer un stress important à la mère changent les signaux de méthylation de certains gènes du raton. On a également découvert que l'environnement propre à changer les signaux de méthylation, pouvait être d'ordre chimique. C'est le cas du DES reconnu par la communauté scientifique comme Perturbateur Endocrinien (PE) ainsi que l'EE, interdits pour les femmes enceintes respectivement en 1977 et 1980. Ce changement de niveau de méthylation provoqué *in utero* par le DES a été démontré dans les malformations uro-génitales des filles et des garçons ainsi que dans les cancers.



*La modification **épigénétique** la mieux caractérisée est la **méthylation de l'ADN (méthylomique)** = ajout d'un groupe *méthyle* (CH₃) à un substrat (l'ADN d'un gène). La structure de la chromatine va se trouver modifiée et ce qui fait varier l'expression des gènes et donc la fabrication des protéines correspondantes.

D'après M. SHAHIDEHNIA. Epigenetic effects of Endocrine disruptor Chemicals. J.Env.& Analytical Toxicology. 2016, 6 (4), 1-31.

Dans l'équipe Krebs,

Objectif: Identifier des Régions de **Méthylation Différentielles (DMR)**, (et non globale), sur des gènes impliqués dans le neuro-développement et pouvant mener à une vulnérabilité psychiatrique: il s'agit d'une **modulation dite épigénétique**, transmissible aux générations suivantes par mitoses.

Matériels et méthodes: 75 frères et soeurs issus de 31 familles de Hhorages dont au moins un membre fut **exposé in utero** au diéthylstilbestrol ou à l'EE ont été recrutés. Les témoins intrafamiliaux sont les frères et sœurs aînés n'ayant subi aucune exposition et ne souffrant d'aucune pathologie. Une évaluation neuropsychiatrique a été réalisée. A l'aide d'une puce de méthylation les variations de méthylation de **411 947 CpG*** ont été analysées à partir de prélèvements de sang périphérique, une concordance relative ayant été décrite entre les profils de méthylation dans le cerveau et dans le sang *.

***Kaminsky Z, et al.** A multi-tissue analysis identifies HLA complex group 9 gene methylation differences in bipolar disorder. Mol Psychiatry. 2012 Jul; 17(7):728–40. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.64> PMID: 21647149

***CpG: Cytosine près Guanine**

Après une évaluation neuropsychiatrique des patients issus de l'Association Hhorages et des contrôles, ils ont analysé les changements de méthylation de 485 000 cytosines près guanine (CpG) par génome d'individus exposés (n = 37) versus non exposés (n = 32) (contrôles intrafamiliaux). Parmi eux, 7 psychoses lourdes (4 schizophrénies et 3 troubles psycho-affectifs) et 30 autres (bipolarité, dépression lourde, troubles anxieux) ont été dénombrés. Les contrôles étaient les aînés non exposés (famille informative) et une autre cohorte d'adolescents non exposés devenus schizophrènes et suivis à Ste Anne.

Dans cette étude, le problème a été le nombre relativement restreint de patients psychotiques exposés parce que nombreux furent ceux qui refusèrent d'aller effectuer un prélèvement sanguin à l'hôpital Sainte Anne!

RÉSULTATS: Des régions méthylées différentielles spécifiques (DMR) ont été localisées au niveau de deux gènes: le gène de la protéine à doigt de zinc **ZFP57** et au niveau du **promoteur du gène ADAM TS9** *.

Une hyperméthylation du gène ZFP57 a été observée dans le groupe **d'enfants exposés psychotiques**. Ce gène (localisé sur le chromosome 6) est exprimé très tôt dans le développement. Il s'agit d'un régulateur de transcription au niveau de nombreux gènes affectant en particulier le **neurodéveloppement** * *.

Le gène ADAM TS9 est impliqué dans le contrôle de la forme des organes, en particulier dans le développement et la fonction de l'utérus et des organes reproducteurs * * * (souvent anormaux après l'exposition in utero au DES), ainsi que dans le contrôle du développement du SNC * * * * et dans plusieurs types de cancers * * * *

*

*Rivollier F, et al. (2017) Methyloomic changes in individuals with psychosis, prenatally exposed to endocrine disrupting compounds: Lessons from diethylstilbestrol. PLoS ONE, (2017) ; 12(4): e0174783. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174783>

**Quenneville S et al. In embryonic stem cells, ZFP57/KAP1 recognize a methylated hexanucleotide to affect chromatin and DNA methylation of imprinting control regions. Mol Cell. 2011 Nov 4; 44(3):361–72. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.08.032> PMID: 22055183

***Mittaz L et al. Adamts-1 is essential for the development and function of the urogenital system. Biol Reprod. 2004 Apr; 70(4):1096–105. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.103.023911> PMID: 14668204

HHORAGES

**** Lemarchant S et al. ADAMTS proteoglycanases in the physiological and pathological central nervous system. J Neuroinflammation. 2013; 10:133. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-133> PMID: 24176075

*****Zhang C et al. High-resolution melting analysis of ADAMTS9 methylation levels in gastric, colorectal, and pancreatic cancers. Cancer Genet Cytogenet. 2010 Jan 1; 196(1):38–44. <https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2009.08.016> PMID: 19963134 37

Information presse

L'exposition *in utero* aux perturbateurs endocriniens influence-t-elle le neurodéveloppement et l'émergence de troubles psychiatriques ? Les leçons du distilbène.

Une équipe de recherche de l'Université Paris Descartes, de l'Inserm et du Centre Hospitalier Sainte-Anne, sous la direction du Professeur Marie-Odile Krebs, a mis en évidence que des patients souffrant de troubles psychotiques et exposés *in utero* au Distilbène présentaient des altérations épigénétiques spécifiques.

Ces altérations correspondent à des régions génomiques comprenant notamment le gène ZFP57, impliqué dans le neuro développement.

Grâce à ce nouveau travail, les chercheurs posent la question, plus générale, de l'influence de l'exposition *in utero* aux perturbateurs endocriniens (dont fait partie le distilbène) sur le neuro développement et l'émergence de maladies psychiatriques.

L'étude a été publiée le 13 avril 2017 dans *PlosOne*.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174783>

. Communiqué de presse lors de la publication des résultats de l'Equipe Krebs concernant le lien entre exposition *in utero* aux estrogènes de synthèse et troubles psychiatriques chez les enfants exposés.

Methylomic Changes in Individuals with Psychosis, Prenatally Exposed to Endocrine Disrupting Compounds Lessons from Diethylstilbestrol

- ▶ *Fabrice RIVOLLIER* 1,2,3,4, *Boris CHAUMETTE* 1,2,3,4
- ▶ *Narjes BENDJEMAA* 1,2,3,4, *Mélanie CHAYET* 4
- ▶ *Bruno MILLET* 5, *Nematollah JAAFARI* 6
- ▶ *Amina BARHDADI* 7, *Louis-Philippe LEMIEUX PERREAULT* 7
- ▶ *Sylvie PROVOST* 7, *Marie-Pierre DUBE* 7
- ▶ *Raphaël GAILLARD* 1,2,3,4
- ▶ *Marie-Odile KREBS* 1,2,3,4,8, *Oussama KEBIR* 1,2,3,4, 8



1 Université Paris Descartes, Université Paris Sorbonne Paris Cité, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, UMR S 894, Paris, France;

2 INSERM, Laboratoire de Physiopathologie des Maladies Psychiatriques, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, UMR S 894, Paris, France;

3 CNRS, GDR3557-Institut de Psychiatrie, Paris, France;

4 Faculté de Médecine Paris Descartes, Centre Hospitalier Sainte-Anne, Service Hospitalo-Universitaire, Paris, France;

5 Department of Adults Psychiatry, ICM-A-IHU, UPMC UMR S 975, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France

6 Unité de recherche clinique en psychiatrie Pierre Deniker, Centre Hospitalier Henri Laborit, INSERM CIC-P 1402, INSERM U 1084 Laboratoire expérimental et clinique en Neurosciences, Univ Poitiers, CHU Poitiers, Groupement De Recherche CNRS 3557, Poitiers, France

7 Université de Montréal, Beaulieu-Saucier Pharmacogenomics Center, Montréal Heart Institute, Montréal, QC, Canada.

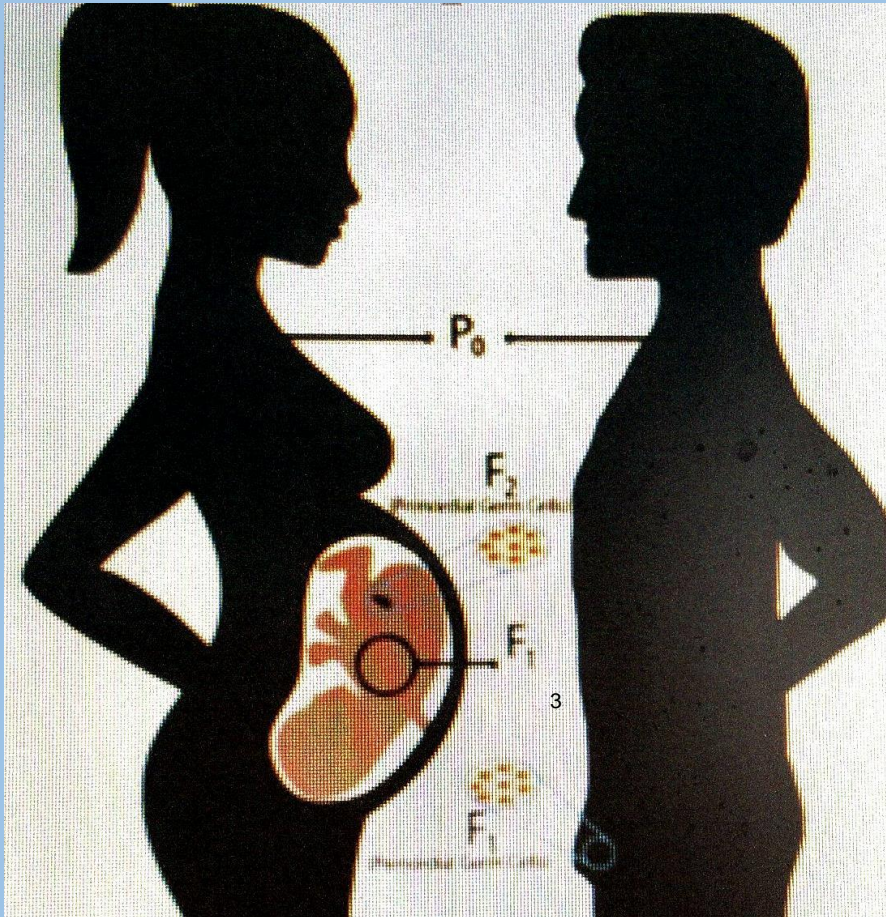
8 These authors contributed equally to this work.^{[1][2]}

Correspondance : Professor M-O Krebs, Laboratoire de Physiopathologie de Maladies Psychiatriques, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, Service Hospitalo-Universitaire, INSERM U894—Université Paris Descartes, 2 ter rue d'Alesia, Paris 75014, France. E-mail: marie-odile.krebs@inserm.fr^{[1][2]}

Effet transgénérationnel du DES

Effet trans-générationnel ou transmission du défaut épigénétique aux générations futures.

Cette figure* schématise l'héritage trans-générationnel sur 3 générations. Une femme enceinte et un père (parents P_0 de 1^{ère} génération = F_1) portent des informations épigénétiques au moins jusqu'à la 3^{ème} génération. Le fœtus (2^{ème} génération = F_2) et **ses cellules germinales de 3^{ème} génération (F_3) peuvent également être affectés par l'exposition aux PE environnementaux.**



On a pu observer la transmission épigénétique de cancer provoquée expérimentalement par le DES chez la souris gestante **jusqu'à 8 générations**...**

*M. SHAHIDEHNIA. Epigenetic Effects of Endocrine Disrupting Chemicals. *Journal of Environmental & Analytical Toxicology*, 2016, 6 (4), 1-31. doi:10.4172/2161-0525.1000381

**WALKER, BE & HAVEN, MI. Intensity of multigenerational carcinogenesis from diethylstilbestrol in mice. *Carcinogenesis*, 1997, 18, 791-793.

Une démonstration de l'effet transgénérationnel du DES à partir de la cohorte de Hhorages:

Kalfa, N., Paris, F., Soyer-Gobillard, M.O., Daures, J.P., Sultan, Ch. (2011). Incidence of hypospadias in grandsons of DES-exposed women during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertility and Sterility* 95 (8): 2574-2577.

Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study

Prenatal diethylstilbestrol (DES)-exposed mice have raised the suspicion of a transgenerational effect in the occurrence of genital malformation in males. This nationwide cohort study in collaboration with a French association of DES-exposed women studied 529 families and showed that a significant proportion of boys born to DES daughters exhibited hypospadias with no other molecular defects identified. (*Fertil Steril*® 2011;95:2574-7. ©2011 by American Society for Reproductive Medicine.)

Key Words: Hypospadias, DES, diethylstilbestrol, estrogens, prevalence, environment, epigenetic

Although the role of fetal androgens is crucial to male genital development during the first trimester of pregnancy, defects in the synthesis or molecular action of testosterone are rare in isolated hypospadias (1). Hypospadias may be a multifactorial defect arising from genetic, hormonal, and environmental factors (2-4). It has been hypothesized that changes in androgen/estrogen balance due to endogenous or exogenous hormonal factors

during the critical period of penile and urethral development contribute to this malformation (5, 6).

Nicolas Kalfa, M.D., Ph.D.^{a,b,c}
 Françoise Paris, M.D.^{a,b}
 Marie-Odile Soyer-Gobillard, Ph.D.^d
 Jean-Pierre Daures, M.D., Ph.D.^c
 Charles Sultan, M.D., Ph.D.^{a,b}

^a *Unité d'Endocrinologie-Gynécologie Pédiatrique, Service de Pédiatrie I, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU Montpellier and Université Montpellier, France*

^b *Service d'Hormonologie (Développement et Reproduction), Hôpital Lapeyronie, CHU Montpellier and Université Montpellier, France*

^c *Service de Chirurgie et Urologie Pédiatrique, Hôpital Lapeyronie, CHU Montpellier and Université Montpellier, France*

^d *Centre National de la Recherche Scientifique, Unité Mixte de Recherche 7628, Université Paris VI et Association Hhorages-France, Drancy, France*

^e *Département de Biostatistiques, Institut de Recherche Clinique, Université de Montpellier, France*

Received October 14, 2010; revised February 21, 2011; accepted February 23, 2011; published online April 2, 2011.

N.K. has nothing to disclose. F.P. has nothing to disclose. M.-O.S.-G. has nothing to disclose. J.-P.D. has nothing to disclose. C.S. has nothing to disclose.

The first two authors contributed equally to this article.

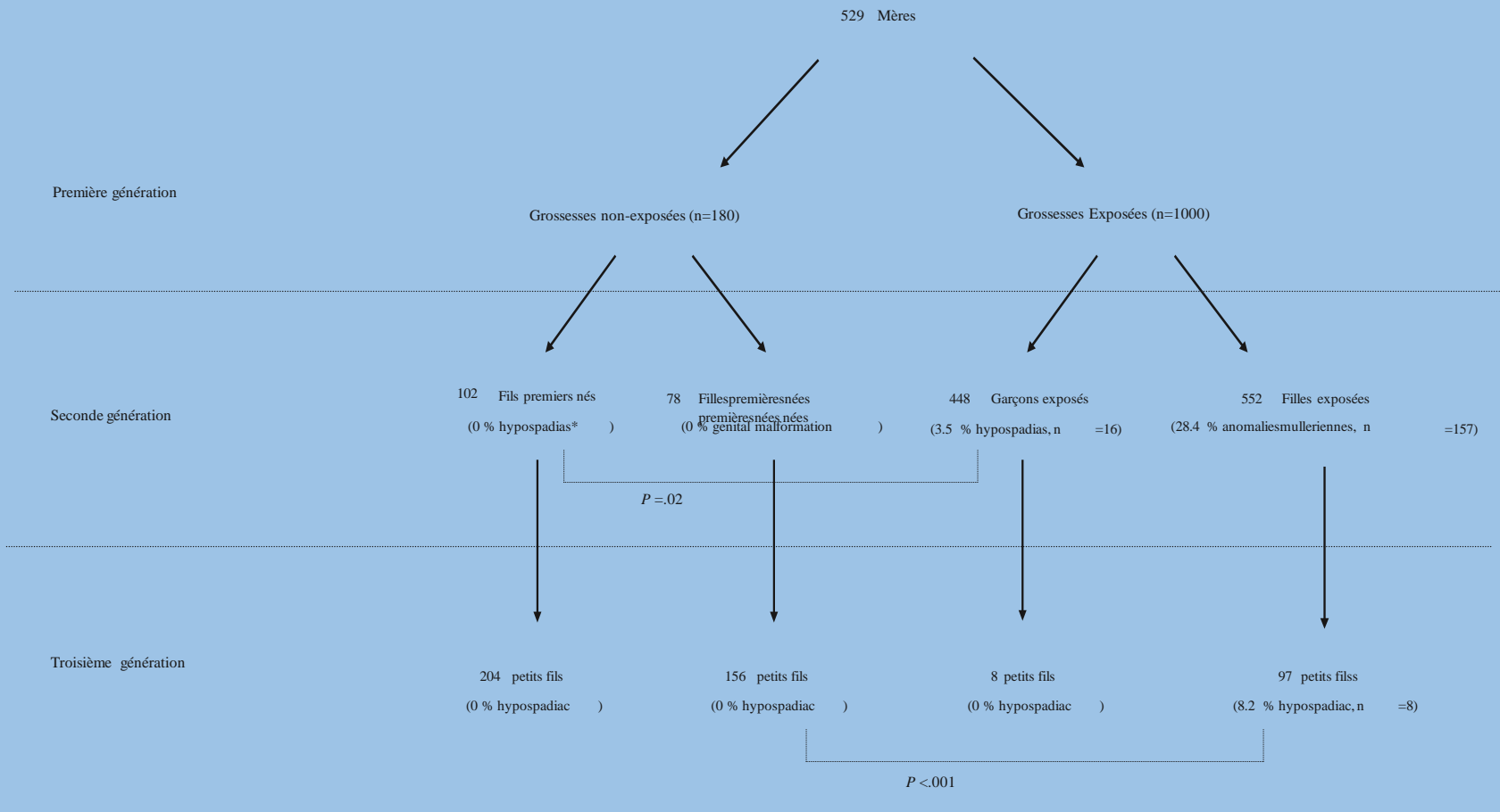
This study was supported by University grant no. PHRC UF8270.

Reprint requests: Charles Sultan, M.D., Ph.D., Unité d'Endocrinologie-Gynécologie Pédiatriques, Service de Pédiatrie 1, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU Montpellier, 34295 Montpellier, France (E-mail: c-sultan@chu-montpellier.fr).

Men who were exposed in utero to diethylstilbestrol (DES), a synthetic estrogen, may exemplify the effects of environmental chemicals with endocrine-disrupting activity on genital development (7). DES was prescribed for pregnant women from the late 1930s to the 1970s in the mistaken belief that it would prevent miscarriage or premature birth. Unfortunately, DES was found to be not only ineffective but also harmful. Daughters born from DES-related pregnancies often show abnormalities in their Müllerian structures and have elevated risks of periparturient vaginal and cervical clear-cell adenocarcinoma, fertility problems, ectopic pregnancies, miscarriages, and premature births (8). The risk of reproductive tract abnormalities also appears to be increased for DES sons, who may present hypoplastic testis, epididymal cysts, cryptorchidism, or hypospadias (9).

After several studies in animals (10-12), a question emerged as to whether the harmful effects of DES can be "transmitted" to subsequent generations. Newbold and colleagues (10, 11) reported an increased incidence of reproductive tract tumors in male and female descendants of mice developmentally exposed to DES. In the human, Klip et al. (13) reported an increased risk of hypospadias in sons of DES daughters in a cohort of women diagnosed with fertility problems. Other studies either confirmed (14, 15) or questioned (16) these results. However, the direct implication of DES in the occurrence of hypospadias remains debatable since many other uncontrolled factors, especially environmental and genetic, are implicated in this malformation (3). We studied the prevalence of hypospadias in the grandsons of DES-treated and -untreated women and ruled out other environmental and genetic factors that could have been associated with this malformation in these patients.

A nationwide cohort study was conducted in collaboration with a French association of DES-treated women (HHORAGES Association). The reason the women joined this association was *not* the presence of hypospadias in the second or third generation but rather psychological disturbances, vaginal and cervical clear-cell



N.Kalfa, F. Paris, MO.Soyer-Gobillard, JP.Daures,Ch.Sultan. High incidence of hypospadias in grand-sons of women exposed to DES during pregnancy: a nationwide multigenerational study. Fertility Sterility, 2011, 95 (8), 2574-2577.

En 2010, des chercheurs américains (O'Reilly et al.) analysant une cohorte de 76.240 infirmières (dite « Nurse Health Study) trouvent 1612 « Filles DES » incluses avec un pourcentage important présentant des troubles dépressifs majeurs (20 % pour les exposées versus 15,9% pour les non exposées).

Elles sont sûres de leur exposition prénatale et les auteurs signalent également qu'une exposition à d'autres hormones sexuelles est également en cause dans ces troubles.

***O'Reilly et al. (2010) DES exposure in utero and depression in women. Am. J. Epidemiology, 171, 876-882.**

Plus récemment, toujours au plan psychologique, dans une étude portant sur 47 540 participants inscrits à la « Nurses Health Study II » en cours sur 3 générations (les participants, leurs mères et leurs enfants nés vivants), Kioumourtzoglou et al. (2018) ont conclu que l'exposition au diéthylstilbestrol était associée à des déficits neuro-développementaux multigénérationnels.

Kioumourtzoglou MA, Coull BA, O'Reilly ÉJ, Ascherio A, Weisskopf MG (2018) Association of exposure to diethylstilbestrol during pregnancy with multigenerational neurodevelopmental deficits. JAMA Pediatr 172(7): 670–677

Effet des progestatifs de synthèse ou Progestins

Nous nous sommes également intéressés à l'étude des effets de la progestérone synthétique sur le développement du cerveau des enfants exposés in utero de notre cohorte. **A ce jour, il n'y avait pas encore eu de recherche publiée concernant ces effets sur les enfants exposés in utero.**

La progestérone naturelle permet notamment d'aménager l'endomètre (la partie intérieure de l'utérus) pour l'implantation de l'œuf fécondé et agit sur la survenue des règles à la fin de chaque cycle menstruel. Cette hormone joue également un rôle important pendant la grossesse.

Nos observations ont été recueillies auprès de la cohorte de Hhorages sur 1934 enfants en utilisant toujours le même questionnaire détaillé et complet. Comme nous l'avons déjà montré, la plupart des familles de notre cohorte avaient des enfants exposés à des oestrogènes seuls ou à des cocktails estro-progestatifs, mais seulement **46 familles (115 enfants) avaient au moins un enfant exposé à un ou plusieurs progestatifs prescrits seuls et représentant **62 enfants exposés in utero**; **35 enfants** ont été exposés après une grossesse antérieure traitée.**

**Ce travail a fait l'objet d'une publication parue récemment: Marie-Odile Soyer-Gobillard, Laura Gaspari , Philippe Courtet, Mauricette Puillandre, Françoise Paris and Charles Sultan . Neurodevelopmental disorders in children exposed in utero to synthetic progestins: Analysis from the national cohort of the Hhorages Association*. Gynecological Endocrinology (2019) <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1512968>*

TABLE 34.1 Major bioidentical and not bioidentical progestins prescribed or having been prescribed to pregnant or not pregnant women.

Main bioidentical (B) ^a and not bioidentical (NB) progestins prescribed for not pregnant women in contraception or in hormone replacement therapy (HRT)	Progestins prescribed to HHORAGES pregnant women. Case numbers N = 62 (HHORAGES data) ^b	Date of withdrawal to pregnant women
Medroxyprogesterone acetate, B:HRT, pill	Chlormadinone acetate (11)	1970
Derivatives: 17- α -Hydroxyprogesterone heptanoate, NB: HRT, pill	17- α -Hydroxyprogesterone heptanoate (13)	2002
17- α -Hydroxyprogesterone caproate, NB: HRT, pill	17- α -Hydroxyprogesterone caproate (32) (often used as progestin delay)	2000 Reauthorized 2011
Dydrogesterone, NB: HRT, pill	Dydrogesterone (4)	Contraindication
Micronized progesterone, B: HRT, pill	Micronized progesterone (4)	Contraindication
Norgestrel, levonorgestrel ^c , NB:HRT, pill	Levonorgestrel (1)	Contraindication
Norethisterone, norethindrone acetate, NB: HRT, pill	Norethisterone base (1)	Contraindication

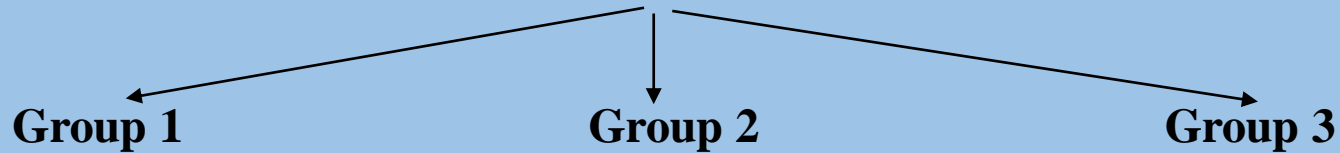
Among bioidentical and not bioidentical progestins prescribed either to not pregnant women (contraception, HRT) or to pregnant women from the HHORAGES cohort, micronized progesterone is considered as bioidentical, derived from diosgenin in soybean (an endocrine disturbance) or the inedible wild yam. From M.O.Soyer-Gobillard.

^aPattinakiol and Thacker (2011).
^bMedical prescriptions conserved.
^cZou et al. (2017), Li et al. (2018).
 HHORAGES data.

In: SOYER-GOBILLARD M-O., GASPARI L., YAO P. & SULTAN CH. (2021). Prenatal exposure to progestins: impact on neurodevelopment of the child. (25 pp., 2 Figs., 5 Tables). In: C. Martin, V.R. Preedy & R. Rajendram (Eds), Factors affecting Neurodevelopment, Academic Press London/Elsevier Inc., pp. 395-408.

Classification of the three groups of the Hhorages children born from 46 families which at less one child per family has been exposed *in utero* to progestin(s).

46 Mothers : 115 children



First born unexposed

Exposed to synthetic progestin

Post exposed

N=18

N=62

N=35

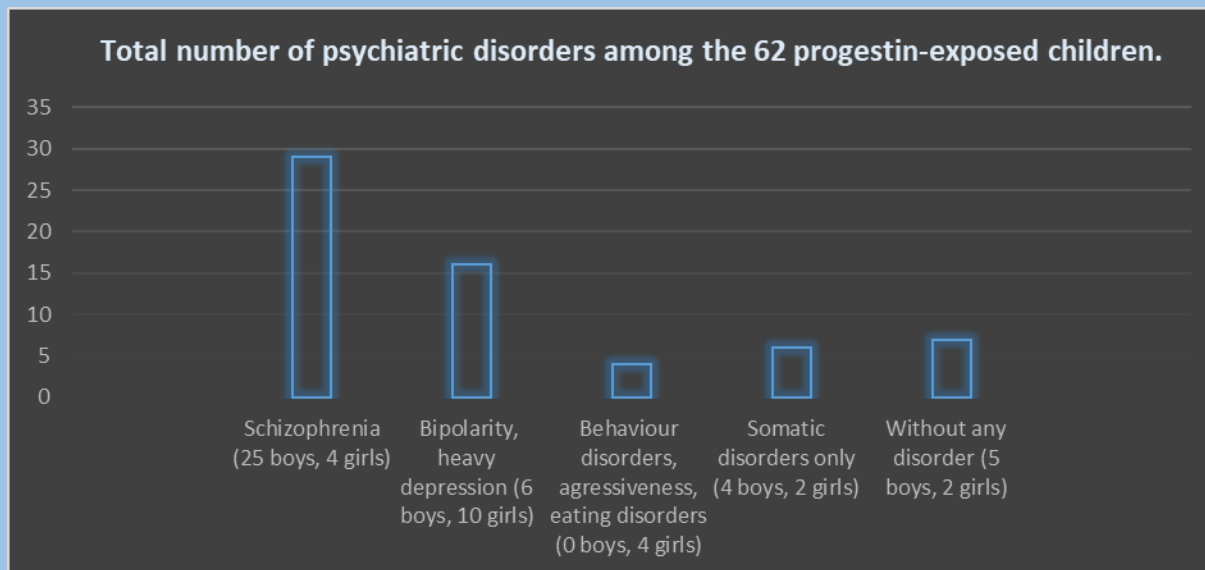
0 disorder

49 psy disorders (79,03%)

1 psy disorder

6 somatic disorders (9,67%)

7 without disorder (11,29%)



A- Graphic representation of whole psychiatric disorders of in utero progestin-exposed children (Hhorages data).

Schizophrenia (25 boys, 4 girls)	29
Bipolar disorders, severe depression (6 boys, 10 girls)	16
Behavior disorders, aggressiveness, eating disorders (0 boys, 4 girls)	4
Somatic disorders only (4 boys, 2 girls)	6
With no disorder (5 boys, 2 girls)	7
Total number of exposed children	62

B- Psychiatric disorders affecting the progestin in utero exposed children

Neurodevelopmental disorders in children exposed *in utero* to synthetic progestins: analysis from the national cohort of the Hhorages Association*

Marie-Odile Soyer-Gobillard^{a,b}, Laura Gaspari^c, Philippe Courtet^d, Mauricette Puillandre^b, Françoise Paris^c and Charles Sultan^c

^aCentre National de la Recherche Scientifique, Sorbonne University, Université P. et M. Curie (Paris 6), France; ^bAssociation HHORAGES-France (Halte aux HORMones Artificielles pour les Grossesses), Asnières sur Oise, France; ^cService de Pédiatrie I, Unité d'endocrinologie et gynécologie pédiatrique, Université de Montpellier, France; ^dDépartement d'urgence et Post urgence Psychiatrique, CHU Montpellier and Université de Montpellier, Montpellier, France

ABSTRACT

The medical and scientific communities have not yet fully acknowledged the undesirable effects of the synthetic hormones that have been administered to pregnant women for decades. The somatic effects of *in utero* exposure to diethylstilbestrol (DES), such as genital malformations, infertility, and cancer, have long been recognized but this has not been the case concerning psychiatric disorders. The progestins used in contraception and hormone replacement therapy are known to affect the adult brain, but no data exist on their effects due to *in utero* exposure of children. The Hhorages Association, a national patient support group, has assembled a cohort of 1200 women who took synthetic hormones during pregnancy. These women had a combined 1934 children. We obtained full questionnaire responses from 46 women treated with progestins only – and not an estrogenic cocktail – who gave birth to 115 children. Three groups were observed: Group 1 ($n=18$): firstborn unexposed children, Group 2 ($n=62$): children exposed *in utero* to synthetic progestins, and Group 3 ($n=35$): children born after a previous pregnancy treated with progestins. No psychiatric disorders were reported in Group 1 and the incidence of psychiatric disorders was drastically elevated in Group 2. Our work shows a striking increase in psychiatric disorders among children exposed *in utero* to progestins and strongly suggests that prenatal exposure is associated with a high risk of psychiatric disorders in adolescence and adulthood, whether accompanied or not by disorders of sex development.

ARTICLE HISTORY

Received 11 July 2018
Accepted 13 August 2018
Published online 10 January 2019

KEYWORDS

Adolescence; adulthood;
prenatal progestin
exposure; psychi-
atric disorders

Introduction

Neuroactive steroids like progesterone play an important role in shaping the CNS structure and function (neurodevelopment, neurogenesis, and cognition) throughout the lifespan. Progesterone exerts powerful effects on the brain, such as regulation of neurogenesis and astroglial and synaptic plasticity. Moreover, it regulates the development of neuronal types like Purkinje cells and oligodendrocytes, as well as the myelination process. Progesterone exerts a significant influence on the activity of several neurotransmitters involved in the pathophysiology of psychosis, including the dopaminergic, glutamatergic and GABAergic systems. In addition to progesterone itself, it can be converted to dehydroprogesterone and then allopregnanolone (or iso-pregnanolone) [1], potent ligands of the GABA-A receptor. Progesterone elicits its effects by gene transcription, mediated by nuclear progesterone receptors, as well as by non-genomic mechanisms through the activation of a signal transduction pathway. Preclinical studies have provided hints that neurosteroids might be involved in the pathophysiology of psychosis.



Severe psychiatric disorders were recently documented in children exposed *in utero* to synthetic estrogens like diethylstilbestrol (Distilbene[®], DES) and ethinyl estradiol (EE) [2–4]. The actions

of these estrogens involve epigenetic mechanisms [5] and especially differential specific methylations, which were found on the genes ZFP57 and ADAMTS9 in young psychotic patients exposed *in utero* to DES [6]. In this recent work, the authors suggested that in exposed individuals, ZFP57 gene methylation may be associated with psychosis. The ADAMTS9 gene is implicated in the control of organ shape, especially the development and function of the uterus and reproductive organs [7], which are often abnormal after *in utero* DES exposure, as well as in the control of CNS development [8] and several kinds of cancer [9].

Synthetic progestins, widely used for contraception or hormonal replacement therapy, are known to impact the adult brain [10–11], but no data exist on the postnatal effects after *in utero* exposure. The aim of this work was to determine whether prenatal exposure to synthetic progestins is a risk factor for psychiatric disorders in adolescence or adulthood.

Material and methods

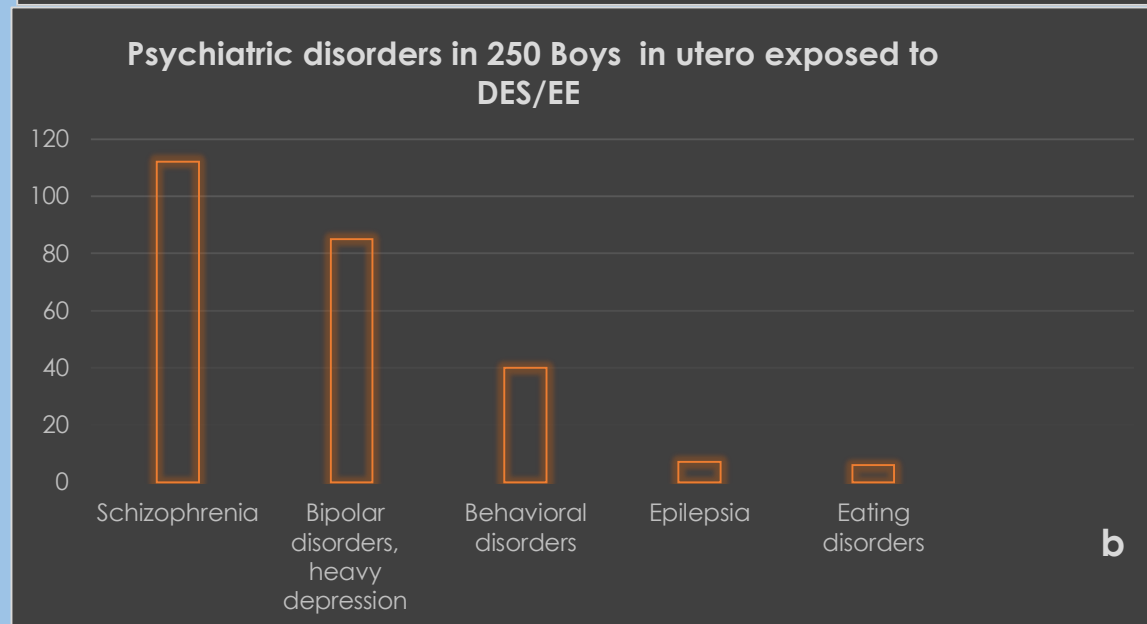
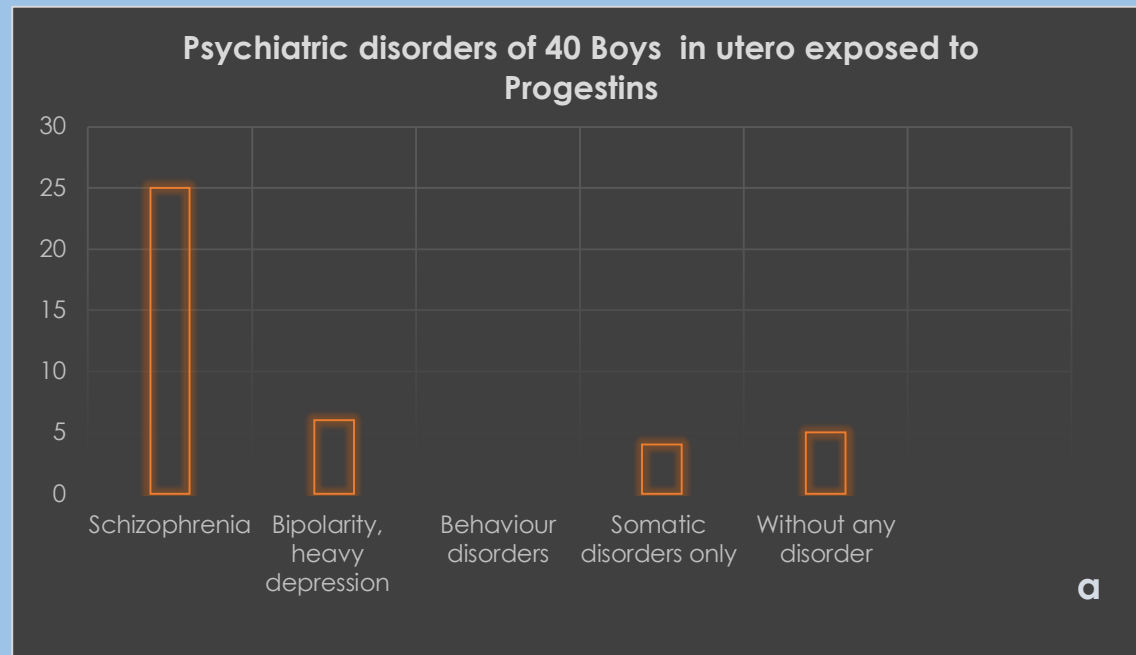
Our clinical data were collected from 1200 families (1934 children) involved in the French Hhorages Association (Halt

CONTACT Marie Odile Soyer-Gobillard  mog66@orange.fr  Centre National de la Recherche Scientifique, Université Paris 6 and Association HHORAGES-France, 95270 Asnières sur Oise, France, Asnières sur Oise 95270, France

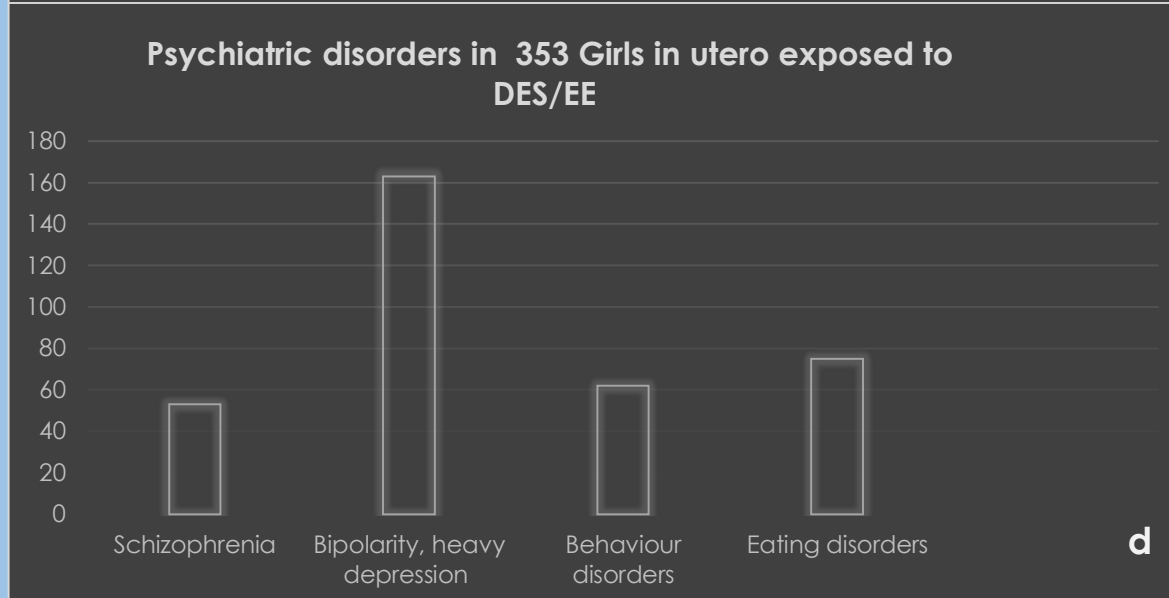
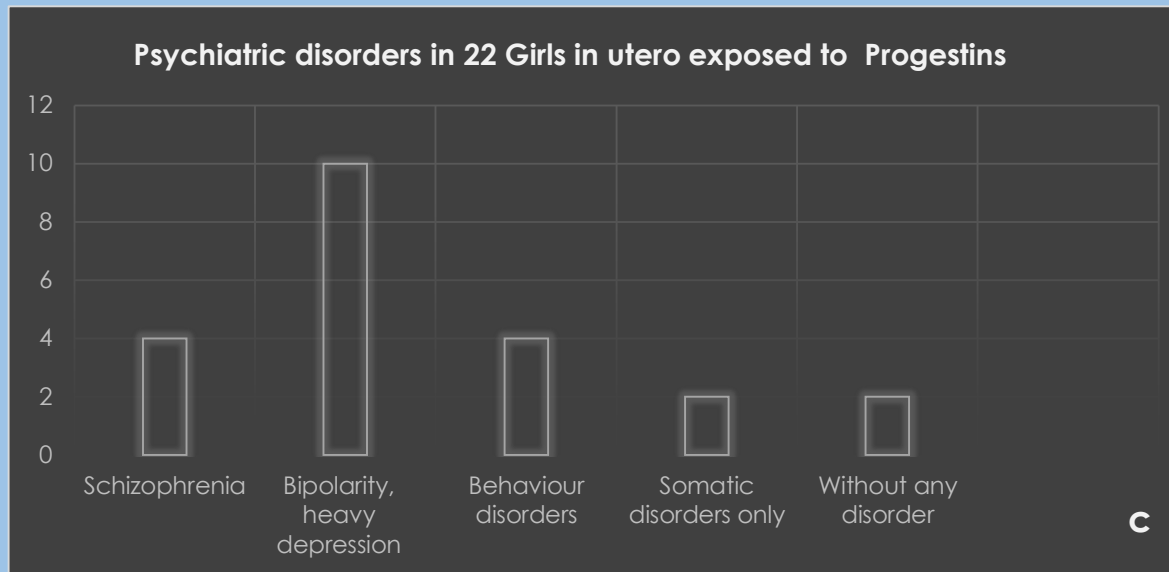
*Association Registered on the Epidemiological Portal of French Health Databases INSERM (French National Institute for Medical Research) and AVIESAN (National Alliance for Life Sciences and Health) (epidemiologie-france.aviesan.fr).

This work was presented as an oral communication during the European Congress of Gynaecology, Barcelona, 2017.

© 2019 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group



Comparative diagrams representing psychiatric disorder cases presented, respectively, by boys exposed either to DES/EE (b), or to Progestins (a). Hhorages data.



Comparative diagrams representing psychiatric disorder cases presented, respectively, by girls exposed either to DES/EE (d) or to Progestins ©. Hhorages data.

Cohorte Chinoise

Type d'étude: Animale (rat).

**Localisation: CHINA, Ville de WUHAN (9,8 Millions Habit, SE Chine):
Tongren Hospital, Wuhan Univ.)**

Population: Mères rates prégnantes (gestation: 20 / 24j)

**Expérimentation: Exposition Prénatale au Levonorgestrel (LNG)
(Progestin synthétique) avec ou sans EE, ou EE seul: 21 Jours de
grossesse**

**Pathologies des rats: comportement autism-like: observations des
rats de 10 semaines.**

**Analyses après dissection de l'aire limbique du cerveau et recherche par
sondes moléculaires**

Résultats: -Pas d'effets sur l'Hippocampus ou l'Hypothalamus

**-Altération (hyperméthylation) du Promoteur du Gene $Er\beta$
(récepteur nucléaire aux estrogènes) dans la zone de l'Amygdale.**

Zou et al., *Molecular Autism* (2017), 8, 46,

RESEARCH

Open Access



Prenatal levonorgestrel exposure induces autism-like behavior in offspring through ER β suppression in the amygdala

Yuanlin Zou^{1,2†}, Qiaomei Lu^{1,2†}, Dan Zheng^{3†}, Zhigang Chu⁴, Zhaoyu Liu^{1,2}, Haijia Chen⁵, Qiongfang Ruan⁴, Xiaohu Ge⁵, Ziyun Zhang^{1,2}, Xiaoyan Wang⁵, Wenting Lou⁴, Yongjian Huang², Yifei Wang⁵, Xiaodong Huang⁴, Zhengxiang Liu^{1,2}, Weiguo Xie^{4*}, Yikai Zhou^{3*} and Paul Yao^{1,2,4*}

Abstract

Background: Autism spectrum disorder (ASD) is characterized by impairments in social communication and restricted or repetitive behaviors or interests. ASD is now diagnosed in more than one out of 100 children and is biased towards males by a ratio of at least 4:1. Many possible explanations and potential causative factors have been reported, such as genetics, sex, and environmental factors, although the detailed mechanisms of ASD remain unclear.

Methods: The dams were exposed through oral contraceptives to either vehicle control (VEH) alone, levonorgestrel (LNG) alone, ethinyl estradiol (EE) alone, or a combination of LNG/EE for 21 days during their pregnancy. The subsequent 10-week-old offspring were used for autism-like behavior testing, and the limbic tissues were isolated for analysis. In another experimental group, 8-week-old male offspring were treated by infusion of ER β overexpression/knockdown lentivirus in the amygdala, and the offspring were analyzed after 2 weeks.

Results: We show that prenatal exposure of either LNG alone or a LNG/EE combination, but not EE alone, results in suppression of ER β (estrogen receptor β) and its target genes in the amygdala with autism-like behavior in male offspring, while there is a much smaller effect on female offspring. However, we find that there is no effect on the hippocampus and hypothalamus. Further investigation shows that ER β suppression is due to LNG-mediated altered methylation on the ER β promoter and results in tissue damage with oxidative stress and the dysfunction of mitochondria and fatty acid metabolism, which subsequently triggers autism-like behavior. Overexpression of ER β in the amygdala completely restores LNG-induced ER β suppression and autism-like behaviors in offspring, while ER β knockdown mimics this effect, indicating that ER β expression in the amygdala plays an important role in autism-like behavior development.

Conclusions: We conclude that prenatal levonorgestrel exposure induces autism-like behavior in offspring through ER β suppression in the amygdala. To our knowledge, this is the first time the potential effect of oral contraceptives on the contribution of autism-like behavior in offspring has been discovered.

Keywords: Amygdala, Autism-like behavior, Estrogen receptor β , Oral contraceptives, Oxidative stress

* Correspondence: wgxie@hotmail.com; zhousyk@mails.tjmu.edu.cn; vasilis112@yahoo.com

[†]Equal contributors

¹Institute of Burns, Tongren Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, People's Republic of China

²Institute of Environmental Medicine, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, People's Republic of China

³Internal Medicine of Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, People's Republic of China

Full list of author information is available at the end of the article

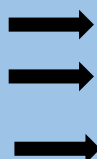


1. **Type d'étude: Epidémiologique.**
2. **Localisation: CHINA, Ile de HAINAN (8,7 Millions habit)**
3. **Population analysée : 37,863 enfants**
4. **Pathologie : 235 enfants avec autisme (determination selon le DSM-V, Manuel de Diagnostics et Statistics des Troubles Mentaux, 5th ed.)**
5. **Les antécédents découverts - *In utero exposition avec Progestin* prescrite pour éviter des Fausses couches (36/235:15,3%);**
 - ***Conception et début de grossesse sous pilule contraceptive avec Progestins* (26/235: 11,6%);**
 - **Mères ayant consommé des *seafoods contaminées avec des Progestins* (100%).**
6. **Controle animal: Mères rates nourries avec seafoods contaminées avec Progestins: comportement "autism-like" des ratons.**

Li, L. et al, *Frontiers in Psychiatry*, 2018,

Impact factors	No. of cases (n = 235)	No. of controls (n = 682)	Statistic (χ^2 value)	P value
Family History of Mental Diseases	23	56	0.651 (df = 1)	0.458
Preterm birth (<37 weeks)	25	57	1.1161 (df = 1)	0.291
Birth Asphyxia	34	74	2.2011 (df = 1)	0.138
Paternal Age			0.8841 (df = 2)	0.643
<20 years	12	36		
21-34 years	184	550		
>34 years	39	96		
Maternal Age (year)			10.8691 (df = 2)	0.004*
<20 years	21	47		
21-34 years	145	498		
>34 years	69	137		
Paternal Personality			0.4021 (df = 2)	0.818
Extroverted	30	79		
Middle	150	450		
Introverted	55	153		
Maternal Personality			0.3061 (df = 2)	0.858
Extroverted	39	110		
Middle	145	412		
Introverted	51	160		
Major Stressful Life Event #	26	56	1.7471 (df = 1)	0.186
Paternal Smoking and Areca Chewing History	112	281	2.9761 (df = 1)	0.085
Maternal Abortion History	51	121	1.7991 (df = 1)	0.180
Use of Progestin to Prevent Threatened Abortion #	36	51	12.5141 (df = 1)	0.000*
Use of Progestin Contraceptives at the Time of Conception	26	41	6.5871 (df = 1)	0.010*
Prenatal Consumption of Progestin-Contaminated Seafood (g/week)			38.7781 (df = 2)	0.000*
100-400	69	359		
400-800	92	191		
800-1,200	74	132		

*, indicates significant difference; #, during the first trimester of pregnancy; df, degrees of freedom.





Prenatal Progesterin Exposure Is Associated With Autism Spectrum Disorders

Ling Li^{1†}, Min Li^{2†}, Jianping Lu^{3†}, Xiaohu Ge⁴, Weiguo Xie², Zichen Wang³, Xiaoling Li¹, Chao Li¹, Xiaoyan Wang⁴, Yan Han¹, Yifei Wang⁴, Liyan Zhong¹, Wei Xiang¹, Xiaodong Huang^{2*}, Haijia Chen^{**} and Paul Yao^{1,2,3*}

¹ Department of Pediatrics, Hainan Maternal and Child Health Hospital, Haikou, China, ² Institute of Rehabilitation Center, Tongren Hospital of Wuhan University, Wuhan, China, ³ Department of Child Psychiatry, Kangning Hospital of Shenzhen, Shenzhen, China, ⁴ SALIA Stem Cell Institute of Guangdong, Guangzhou SALIA Stem Cell Science and Technology Co. LTD., Guangzhou, China

OPEN ACCESS

Edited by:

Benjamin K. Yee,
Hong Kong Polytechnic University,
Hong Kong

Reviewed by:

Urs Meyer,
ETH Zürich, Switzerland
Jonas Hauser,
Nestlé Research Center, Switzerland

*Correspondence:

Xiaodong Huang
13886190549@139.com
Haijia Chen
chenhaijia@saliai.com
Paul Yao
vasilis112@yahoo.com

[†]These authors have contributed
equally to this work

Specialty section:

This article was submitted to
Molecular Psychiatry,
a section of the journal
Frontiers in Psychiatry

Received: 23 April 2018

Accepted: 30 October 2018

Published: 19 November 2018

Citation:

Li L, Li M, Lu J, Ge X, Xie W, Wang Z,
Li X, Li C, Wang X, Han Y, Wang Y,
Zhong L, Xiang W, Huang X, Chen H
and Yao P (2018) Prenatal Progesterin
Exposure Is Associated With Autism
Spectrum Disorders.
Front. Psychiatry 9:611.
doi: 10.3389/fpsy.2018.00611

We have previously reported that prenatal progesterin exposure induces autism-like behavior in offspring through ER β (estrogen receptor β) suppression in the brain, indicating that progesterin may induce autism spectrum disorders (ASD). In this study, we aim to investigate whether prenatal progesterin exposure is associated with ASD. A population-based case-control epidemiology study was conducted in Hainan province of China. The ASD children were first screened with the Autism Behavior Checklist (ABC) questionnaire, and then diagnosed by clinical professionals using the ASD diagnosis criteria found in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V). Eventually, 235 cases were identified as ASD from 37863 children aged 0–6 years old, and 682 matched control subjects with typically developing children were selected for the analysis of potential impact factors on ASD prevalence using multivariate logistic regression. Our data show that the ASD prevalence rate in Hainan was 0.62% with a boy:girl ratio of 5.4:1. Interestingly, we found that the following factors were strongly associated with ASD prevalence: use of progesterin to prevent threatened abortion, use of progesterin contraceptives at the time of conception, and prenatal consumption of progesterin-contaminated seafood during the first trimester of pregnancy. All the above factors were directly or indirectly involved with prenatal progesterin exposure. Additionally, we conducted *in vivo* experiments in rats to further confirm our findings. Either endogenous (progesterone) or synthetic progesterin (norethindrone)-treated seafood zebrafish were used to feed pregnant dams, and the subsequent offspring showed autism-like behavior, which further demonstrated that prenatal progesterin exposure may induce ASD. We conclude that prenatal progesterin exposure may be associated with ASD development.

Keywords: Autism spectrum disorders, estrogen receptor β , prenatal exposure, progesterin, rat, Zebrafish

INTRODUCTION

Autism spectrum disorders (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by deficits in social interaction and communication in addition to repetitive and stereotyped behaviors (1). Epidemiological studies have revealed a worldwide rising trend in ASD prevalence in the past decades, with the most recent reported ratio of 1:68 (2, 3). ASD has become the most common

Prenatal exposure to progestins: impact on neurodevelopment of the child.

M.-O. Soyer-Gobillard [1], Laura Gaspari, Paul Yao and Charles Sultan, pp. 395-408.

*In Book : « **Factors affecting Neurodevelopment** »*

Editors : Colin MARTIN, Victor R. PREEDY & Rajkumar RAJENDRAM

Elsevier Inc./ Academic Press London

**Un Article est paru récemment en ligne sur ce sujet , en français, publié par la
Revue Médicale Pratiques (12-2019):**

<https://pratiques.fr/Dangers-pour-les-enfants-exposes-in-utero-aux-progestatifs-de-synthese>

Des travaux très récents (2015, 2019):

Une Cohorte Danoise étudiée au Royaume Uni par l'équipe de Baron-Cohen

Une analyse physicochimique du *fluide amniotique* conservé chez des mères d'une *cohorte Danoise* de 128 enfants mâles ASD (chromatographie en phase liquide couplée à une spectrométrie de masse) par l'équipe du Pfr Baron-Cohen et al. en 2015*, a permis de mesurer les *concentrations en hormones sexuelles stéroïdes*, montrant une concentration élevée (en progestins) dans les cas d'autisme.

Plus tard (2019) les mêmes auteurs ayant repris l'analyse des mêmes fluides, même cohorte et mêmes méthodes, ont mesuré *les taux en oestrogènes*, ont montré que le taux en oestrogènes dans les fluides d'enfants ayant développé un autisme étaient particulièrement élevé.**

Cette étude montre qu'un *excès prénatal d'oestrogènes (DES ou EE)* contribue au développement autistique plus encore que d'autres hormones stéroïdes telles que les progestins.

*Baron-Cohen, S., Auyeung, B., Nørgaard-Pedersen, B., Hougaard, D. M., Abdallah, M. W., Cohen, A. et al. (2015). Elevated fetal steroidogenic activity in autism. *Molecular Psychiatry*, 20, 369-376.

**Baron-Cohen, S., Tsompanidis, A., Auyeung, B., Nørgaard-Pedersen, B., Hougaard, D. M., Abdallah, M. et al. (2019). Foetal oestrogens and autism. *Molecular Psychiatry*, <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0454-9>, 9pp.

Dans une autre étude danoise sur plus d'un million de femmes utilisatrices de COC (Contraceptifs oraux combinés) ou porteuses d'un DIU ou d'un anneau vaginal (oestro-progestatifs), les auteurs (Sovlund et al. 2016) ont conclu que l'utilisation d'une contraception hormonale était associée à la consommation d'antidépresseurs et au diagnostic de dépression, en particulier chez les adolescents qui ont commencé tôt la prise de pilule.

[Skovlund, C. W.](#), [Mørch, L. S.](#), [Kessing, L. V.](#) & [Lidegaard, Ø.](#) (2016). Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry*, 73(11), 1154-1162. <http://doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2387>.

Ce résultat a été confirmé par Anderl & Chen (2019) après l'analyse de 1,236 femmes dans le National Health and Nutrition Examination Survey aux États-Unis. Ils ont montré une association à long terme entre l'utilisation de COC chez les adolescentes et le risque de dépression à l'âge adulte, même des années après la première exposition.

Enfin, le lien, entre le recours à la contraception orale et la prévalence des troubles du spectre autistique (TSA), qui atteint des proportions épidémiques, particulièrement aux États-Unis comme en Chine a été très fortement suspecté par Strifert (2014, 2015) et démontrés récemment par l'étude chinoise du Pfr Yao.

Anderl, C., Li, G. & Chen, F. S. (2019). Oral contraceptive use in adolescence predicts lasting vulnerability to depression in adulthood. *The Journal of Psychology and Psychiatry*, 60 (9). <https://doi.org/10.1111/jcpp.13115>.

Strifert, K. (2014). The link between oral contraceptive use and prevalence in autism spectrum disorder. *Medicine Hypotheses*, 83, 718-725.

Strifert, K. (2015). An epigenetic basis for autism spectrum disorder risk and oral contraceptive use. *Medicine Hypotheses*, 85, 1006–1011.

PRINCIPE DE PRECAUTION

Rappel: Ethinyl estradiol (EE) (**Interdit aux femmes enceintes depuis 1980**) et Progestatifs de synthèse (Progestins) sont les composants majeurs de très nombreuses spécialités de pilules contraceptives.

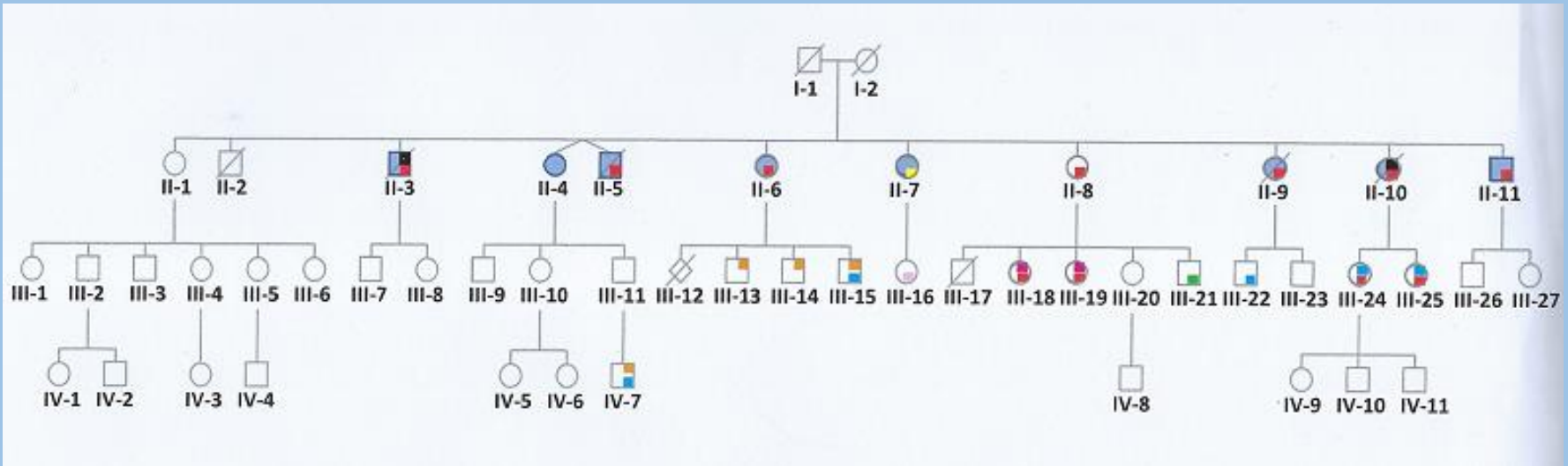
Principe de précaution: Ces hormones synthétiques restent donc fixées au niveau des lipides chez la mère ou chez la jeune femme (effet de rémanence) et seront relâchées dans l'organisme maternel puis le fœtus, via le placenta, lors d'une grossesse ultérieure. L'EE n'a été considéré comme dangereux et interdit aux femmes enceintes qu'à partir de 1980! Et aucune étude n'existe sur la démonstration de la dangerosité des Progestins. Leurs effets sont comparables à ceux du DES pour les enfants exposés lors de grossesses ou si le temps de latence (plus de 2 ans) n'a pas été respecté.

En raison de la toxicité démontrée chez l'animal et chez l'homme, il faut privilégier les pilules contraceptives **à base d'hormones naturelles** (rarissimes) ou arrêter la prise de pilule très longtemps (2 à 3 ans) avant la prévision d'une grossesse, ou **privilégier le stérilet au cuivre**.

TROUBLES PSYCHIATRIQUES ET EFFETS TRANSGÉNÉRATIONNELS

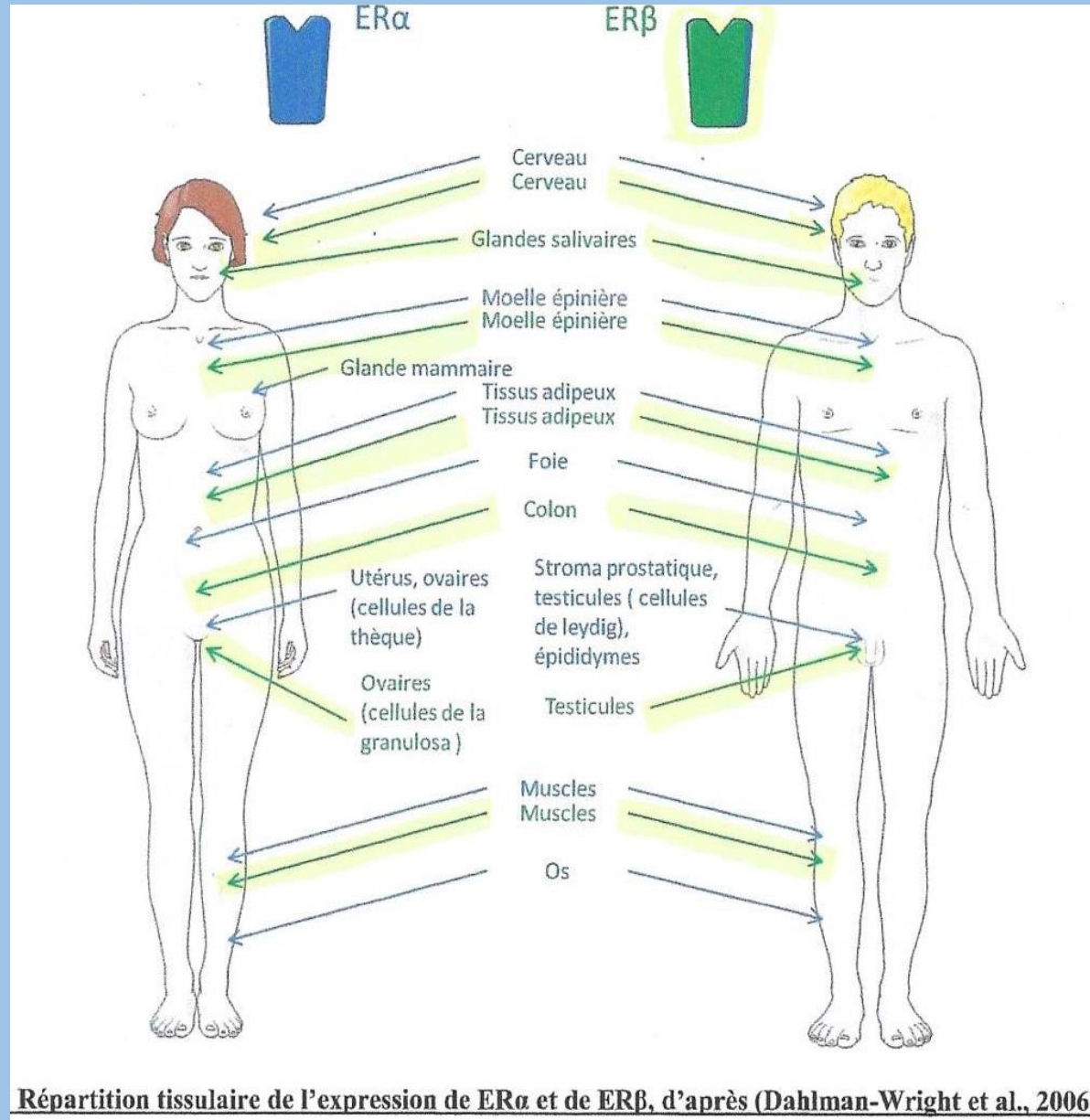
Titre: Prenatal contamination by DES and multigenerational transmission of psychiatric disorders: an informative family. Marie-Odile Soyer-Gobillard PhD, Laura Gaspari MD, Françoise Paris MD, PhD, Ruth Thierry, Charles Sultan MD, PhD & Philippe Courtet MD, PhD. (2021) *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18, 9965.

Légende: Rouge = psychose bipolaire (II-3, 5, 6, 8, 9, 10, 11), jaune = psychose border line (II-7), bleu = tentatives suicides (II-3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11), noir = suicide (II-3, 10), vert = troubles du comportement (III-21), fuchsia = troubles du comportement alimentaire (II-7, III-18,19), orange = désordres du spectre autistique (ASD) (III-13, 14, 15, IV-7), bleu clair = dyspraxia and troubles de l'apprentissage (III-15, 22, 24, 25), rose pâle = troubles de l'humeur et du sommeil (III-14, 15, 16, IV-7).



Patient	Psychiatric disorder	Diagnosis	Associated non-psychiatric disorders	Suicide attempt(s)	Death suicide	by
II-1 ♂	no	no	no	no	no	
II-2 ♂	no	no	Uvula bifida, death due to ruptured congenital brain aneurysm at 26 years of age	no	no	
II-3 ♂	yes	Bipolar disorder, chronic alcoholism	Deafness of left ear	yes	yes (at 42 years of age)	
II-4 (♀ twin)	yes	Eating disorder	Endometriosis	no	no	
II-5 (♂ twin)	yes	Bipolar disorder, chronic alcoholism	Chronic cirrhosis death at 51 years of age	yes	no	
II-6 ♀	yes	Bipolar disorder	Endometriosis, kidney/bladder inverted	yes	no	
II-7 ♀	yes	Bipolar disorder, chronic alcoholism, eating disorder	Endometriosis, sacrococcygeal teratoma, rectal adenocarcinoma, breast cancer	yes	no	
II-8 ♀	yes	Bipolar disorder, chronic alcoholism	Endometriosis, fibromyalgia, obesity	yes	no	
II-9 ♀	yes	Bipolar disorder, chronic alcoholism	Endometriosis	yes	no	
II-10 ♀	yes	Bipolar disorder, chronic alcoholism	Endometriosis	yes	yes (at 50 years of age)	
II-11 ♂	yes	Bipolar disorder, chronic alcoholism	no	yes	no	
III-1 ♀ 1979	no	no	no	no	no	
III-2 ♂ 1981	no	no	no	no	no	
III-3 ♂ 1984	no	no	no	no	no	
III-4 ♀ 1985	no	no	no	no	no	
III-5 ♀ 1988	no	no	no	no	no	
III-6 ♀ 1994	no	no	no	no	no	
III-7 ♂	no	no	no	no	no	
III-8 ♀	no	no	no	no	no	
III-9 ♀	no	no	no	no	no	
III-10 ♀	no	no	Endometriosis	no	no	
III-11 ♂	no	no	Hypospadias	no	no	
III-12 ♂	/	Very premature baby, anencephaly, deceased	/	/	/	
III-13 ♂	X	ASD, Asperger syndrome	Hypospadias	no	no	
III-14 ♂	X	ASD, Asperger syndrome	no	no	no	
III-15 ♂	X	ASD, learning disorder (dyspraxia)	no	no	no	
III-16 ♀	X	Mood and sleep disorders	Endometriosis	no	no	
III-17 ♂	/	Very premature baby, (deceased at day 3 post-partum)	/	/	/	
III-18 ♀	X	Bipolar disorder, eating disorders	Endometriosis	no	no	
III-19 ♀	X	Bipolar disorder, eating disorders	Endometriosis	no	no	
III-20 ♂	no	no	Endometriosis	no	no	
III-21 ♂	X	Behavioral disorders	no	no	no	
III-22 ♂	X	Learning disorder (dyspraxia)	no	no	no	
III-23 ♂	no	no	no	no	no	
III-24 ♀	X	Bipolar disorder, learning disorder	Endometriosis	no	no	
III-25 ♀	X	Bipolar disorder, learning disorder	Endometriosis	no	no	
III-26 ♂	no	no	no	no	no	
III-27 ♀ 2004	no	no	no	no	no	
IV-1 ♀ 2002	no	no	no	no	no	
IV-2 ♀ 2019	/	/	/	/	/	
IV-3 ♀ 2002	no	no	no	no	no	
IV-4 ♀ 2014	/	no	no	no	no	
IV-5 ♀ 2005	no	no	no	no	no	
IV-6 ♀ 2007	no	no	no	no	no	
IV-7 ♀ 2008	yes	ASD, learning disorder (dyspraxia)	no	no	no	
IV-8 ♀ 2020	/	/	/	/	/	
IV-9 ♀ 2015	/	/	/	/	/	
IV-10 ♀ 2017	/	/	/	/	/	
IV-11 ♀ 2019	/	/	/	/	/	

Perturbation endocrinienne: Sur quels récepteurs? Exemple des Récepteurs aux androgènes.



Répartition tissulaire de l'expression de ER α et de ER β , d'après (Dahlman-Wright et al., 2006)

CONCLUSION

L'effet trans-générationnel du DES démontré chez l'animal (jusqu'à 8 générations de cancer chez la souris) et depuis peu chez l'Homme, constitue une véritable bombe à retardement.

La cohorte de Hhorages constitue un exemple « grandeur nature » des dégâts provoqués sur plusieurs générations par les perturbateurs endocriniens sur les enfants imprégnés

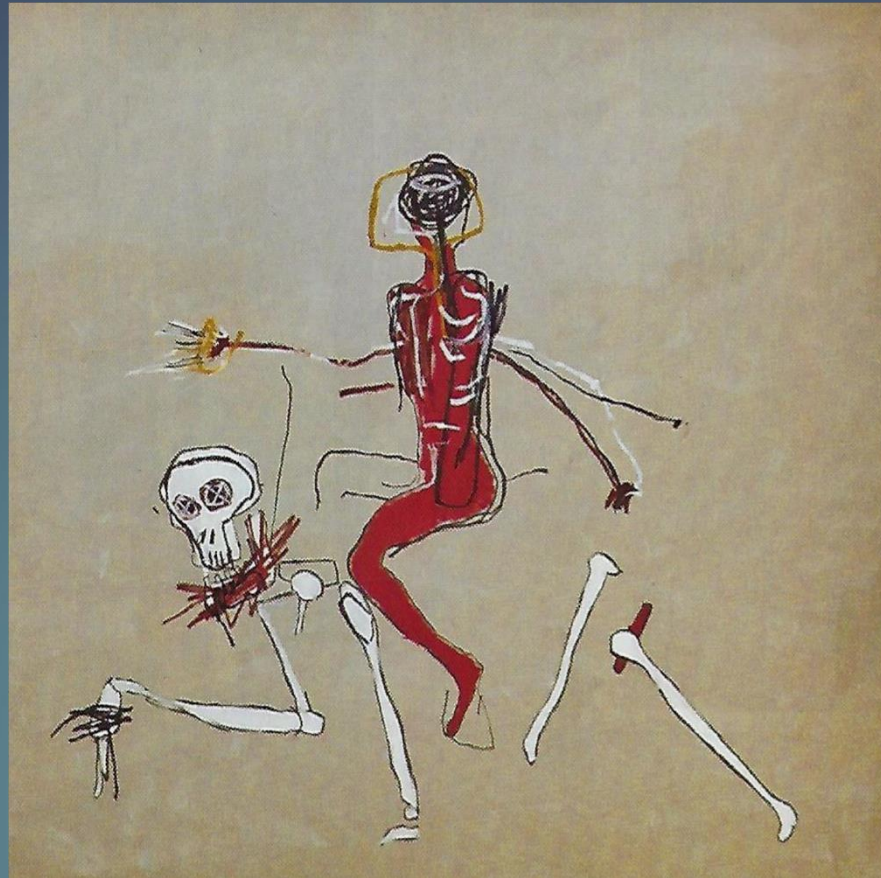
in utero et qui présentent des troubles du comportement accompagnés ou non de malformations diverses ou de cancers. En 2004 déjà

Theo Colborn* disait:

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



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



Jean-Michel Basquiat « Riding with death » 1988.

www.hhorages.com

Marie-Odile Soyer-Gobillard: elido66@orange.fr

Une résilience ou les trois Marie-Odile

Marie-Odile Soyer-Gobillard

Cet ouvrage est un livre-témoignage, écrit par une chercheuse émérite, qui est avant tout la mère de deux enfants victimes des hormones de synthèse. Elle s'est reconstruite à travers son combat pour faire reconnaître scientifiquement le lien entre exposition in utero des enfants à ces perturbateurs endocriniens et certains troubles psychiatriques apparus à l'enfance, la post-adolescence ou l'âge adulte. Des études moléculaires récentes démontrent pour la première fois chez l'homme un lien concret entre exposition des femmes enceintes et leurs enfants à ces hormones synthétiques et les effets délétères sur leur Système Nerveux Central.

Dans ce livre coup de poing, l'auteur tire la sonnette d'alarme face à l'exposition aux perturbateurs endocriniens dont le DES (Diethylstilbestrol ou Distilbène®) est le modèle et qui impacterait même les générations futures !

Marie-Odile Soyer-Gobillard,

Docteur-ès-Sciences et Biologiste cellulaire, est à la fois une scientifique internationalement reconnue et une mère concernée par le grave problème de santé publique des effets délétères des hormones de synthèse. Elle a dirigé pendant de nombreuses années un Laboratoire de Recherche associé au CNRS, travaillant sur les problèmes fondamentaux de la vie chez des unicellulaires. Elle a été une des fondatrices de l'association Hhorages et elle est aussi sculpteur : après avoir connu le pire, elle a voulu recréer la beauté.



Une résilience ou les trois Marie-Odile
Marie-Odile Soyer-Gobillard



UNE RÉSILIENCE
OU LES TROIS
MARIE-ODILE

Marie-Odile
Soyer-Gobillard



HIPP@CRATE
NomBre7
éditions


NB7
éditions

HIPP@CRATE
NomBre7
éditions

Marie-Odile Soyer-Gobillard

*Une résilience
ou les trois Marie-Odile*

*Le combat d'une scientifique
contre les hormones de synthèse.*



Disponible sur la librairie en
ligne : librairie.nombre7.fr

**SORTIE LE
28 JUILLET 2021**

UNE RÉSILIANCE
OU LES TROIS
MARIE-ODILE

Marie-Odile
Soyer-Gobillard

21 €

(+ 3 € frais de port)



Nombre7 éditions

Nombre7 éditions
866 Avenue Maréchal Juin,
30900 - Nîmes
04 66 05 87 18