



## CONFERENCE ReF INTERNATIONAL

### PERTURBATEURS ENDOCRINIENS:

« Tous exposés-Tous concernés »

Samedi 8 Avril 2017

PORTO

Marie-Odile SOYER-GOBILLARD, Présidente de Hhorages (Halte aux  
HORMones Artificielles pour les Grossesses),  
Directeur de Recherche Emérite Honoraire au C.N.R.S.



**PERTURBATEURS ENDOCRINIENS (PE) : Définition selon les chercheurs de  
la Conférence de Wingspread (1991)**

✓ « Toute molécule chimique exogène interférant avec le système endocrine,  
et résultant dans des effets adverses sur la santé d'un individu, ou de ses  
enfants, au préalable bien portants ».



## **LE CONCEPT DE « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS »: L'invention des 2 mots à la Conférence de Wingspread en 1991 <sup>2</sup>**

**La conférence de Wingspread dans le Wisconsin (USA) qui a réuni 21 participants du 26 au 28 juillet 1991, est le fruit du travail de Theodora Colborn, l'auteur de *Our stolen future*<sup>200</sup>. Elle a réuni à cette occasion plusieurs chercheurs avec qui elle avait été amenée à collaborer lors de son étude américano-canadienne sur l'état écologique des grands lacs. Elle avait alors pu acquérir une vision globale de la pollution et de ses conséquences sur l'environnement et les espèces animales, notamment sur le système reproducteur et le comportement sexuel.**

**C'est au cours de ce colloque qu'est progressivement apparue l'idée que l'ensemble de ces phénomènes dus à différentes substances relevaient d'un même mécanisme, l'action mimétique des hormones naturelles par des produits chimiques présents dans l'environnement et conduisant à des perturbations (dont, au début on pensait qu'elle étaient liées uniquement à l'appareil sexuel reproducteur).**

**Le livre publié, en 1996, par Theodora Colborn, *Our stolen future*, préfacé par Al Gore, vice-président des États-Unis aura un retentissement mondial.**

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

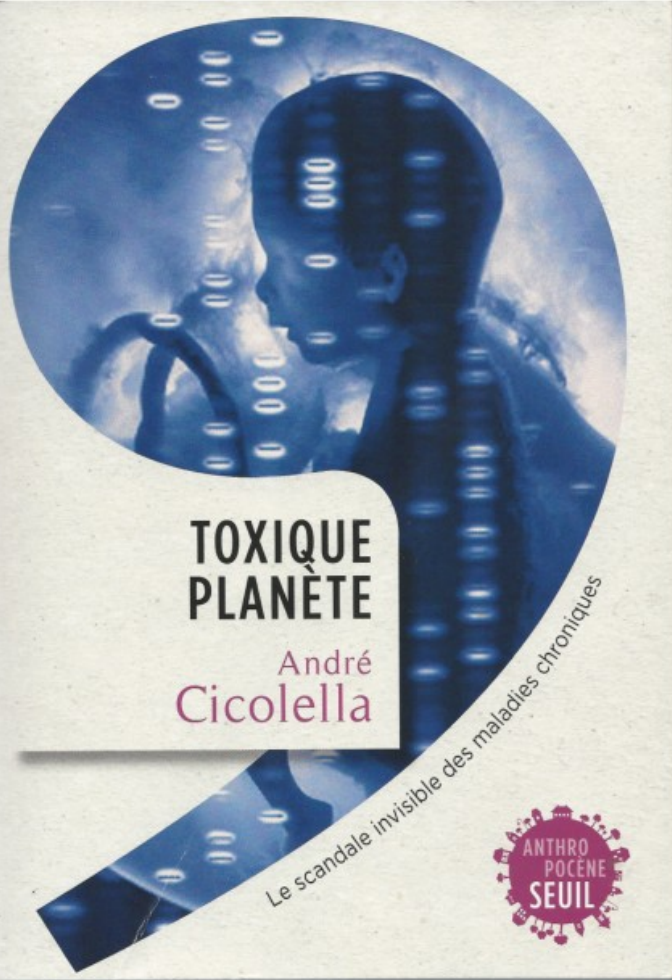
*Dans son livre André Cicolella nous dit qu'« Aujourd'hui, 2 décès sur 3 dans le monde sont le fait de maladies chroniques (cardio-vasculaires ou respiratoires, cancers, diabète...) et qu'en France, ces maladies progressent 4 à 5 fois plus vite que le changement démographique. Le cancer touche 1 homme/2 et 2 femmes /5. Les coûts générés font imploser les systèmes de santé...*

*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...).*

**André Cicolella**

**(Président du Réseau Environnement-Santé)**



# Principaux Perturbateurs Endocriniens et Sources d'exposition

(d'après MC Canivenc-Lavier, 2013, Suppt à la Lettre de l'ARET, pp.66-72)

4

Classe	Famille	Exemples	Effet hormonal	Sources
Phyto-oestrogènes	Isoflavones	Génistéine Lignanes	Oestrogénique Oestrogénique	Soja, Trèfle, Graines de lin
Pesticides Contamin.environn. chaîne alimentaire  et	Insecticides	DDT, PCBS	Oestrogénique Anti-androgénique	Contamin.aliments  Contamin.aliments  Contamin.env.
	Fongicides	Vinclozoline	Anti-androgénique	
	Herbicides	2,4D, Atrazine Métoxychlore	Anti-Oestrogénique Anti-Oestrogénique	
Médicaments  (eaux)	Hormones de Synthèse	Linuron Diethylstilbestrol Ethinyl oestradiol	Androgénique Oestrogénique Oestrogénique	Ordonn. + Contamin.env.
Migrants de  Plastique	Polyphénols	Bisphénol A (BPA)	Oestrogénique	Bouteilles, cannettes Boîtes de conserves
Retardateurs de Flammes	Phtalates  Dérivés bromés	DCHP, DEHP  Polybromodiphenyl ethers	Anti-androgénique  Oestrogéniques	Plastiques, Parfums  Aérosols

I- Mise en évidence de l'association entre exposition **au DES et EE (des Perturbateurs endocriniens)** et troubles psychiatriques dans une cohorte de 1002 enfants exposés *in utero* (*Résultats publiés en Janvier 2016*)

- Etude de l'effet transgénérationnel

II-COMMENT comprendre le mécanisme de l'action *in utero* et établir le LIEN MOLECULAIRE?????

Première **mise en évidence du lien** entre exposition *in utero* et troubles psychiatriques. (Publication acceptée par Plos One)

III-Mise en évidence de Dysphorie du Genre (Transgenre **M (XY)>F**) sur une cohorte de 500 garçons de Hhorages. (*Communication en 2016 et Publication en préparation*).

IV-Effets de l'exposition *in utero* à des **progestatifs de synthèse** sur la présence de troubles somatiques et/ou psychiatriques chez les enfants à la post adolescence. (*Communication et Publication en préparation*).

**I- Mise en évidence de l'association entre exposition **au DES et EE (des Perturbateurs endocriniens)** et troubles psychiatriques dans une cohorte de 1002 enfants exposés *in utero* (Résultats publiés en Janvier 2016)**

- Etude de l'effet transgénérationnel

## **Perturbateurs endocriniens, Exposition *in utero* à des Hormones de synthèse (DES, EE) et troubles psychiatriques.**

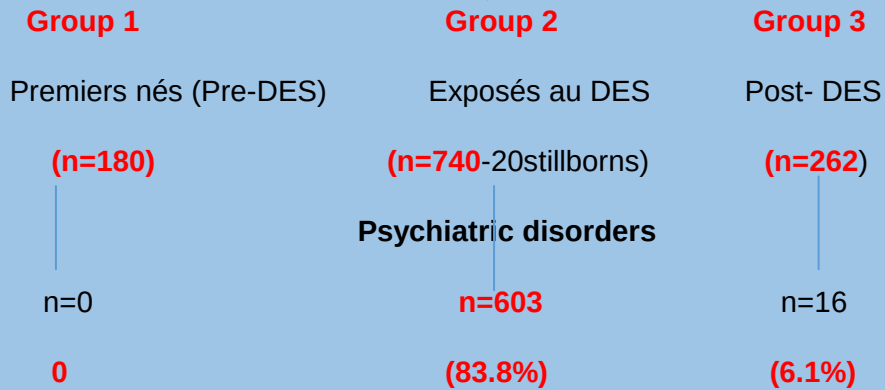
*Les effets indésirables des hormones de synthèse administrées pendant des décennies à des mères lors de leur(s) grossesse(s) ne sont pas encore complètement connus ni admis par la communauté médicale et scientifique internationale. Si les effets somatiques du **Perturbateur Endocrinien** qu'est le Distilbène (DES) en matière de malformations génitales, de stérilité et de cancers sont reconnus depuis longtemps il n'en n'est pas de même des **troubles psychiatriques** qui peuvent toucher une partie des enfants imprégnés.*

*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, 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...*

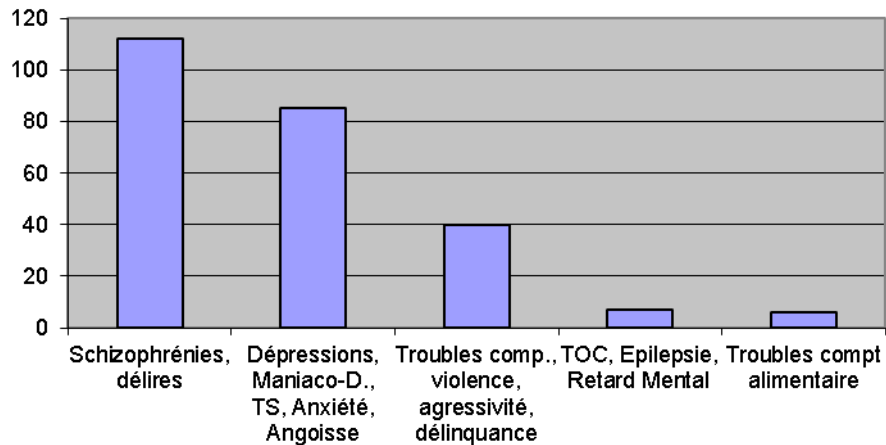
***L'Association Hhorages**, créée en 2002, recueille les témoignages et aide les familles lourdement touchées par les troubles psychiatriques des enfants **exposés in utero** et/ou porteurs de troubles somatiques (malformations, stérilité, cancers). Elle travaille en relation avec deux groupes de Recherche: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

Classification des 3 groupes de la cohorte de HHORAGES  
**1280 Mères-DES**  
**529 familles (questionnaires remplis)**  
**1182 enfants**



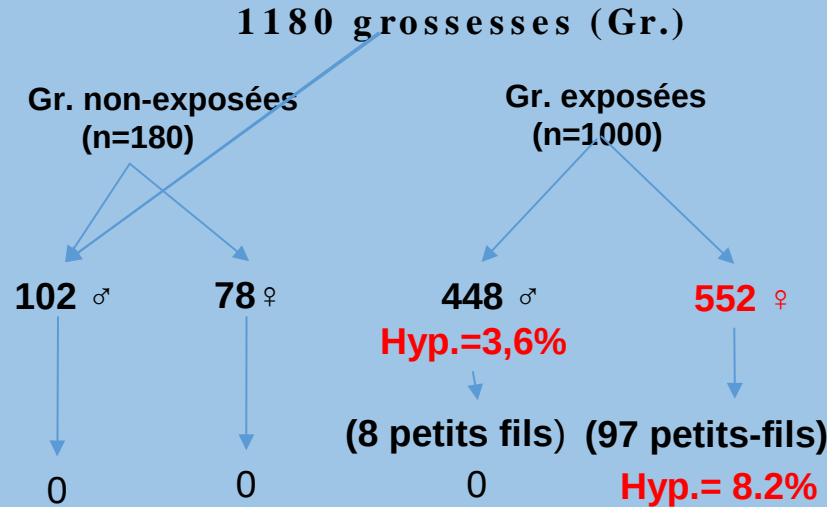
**Suicides: n=33 TS: n= 642**

**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.

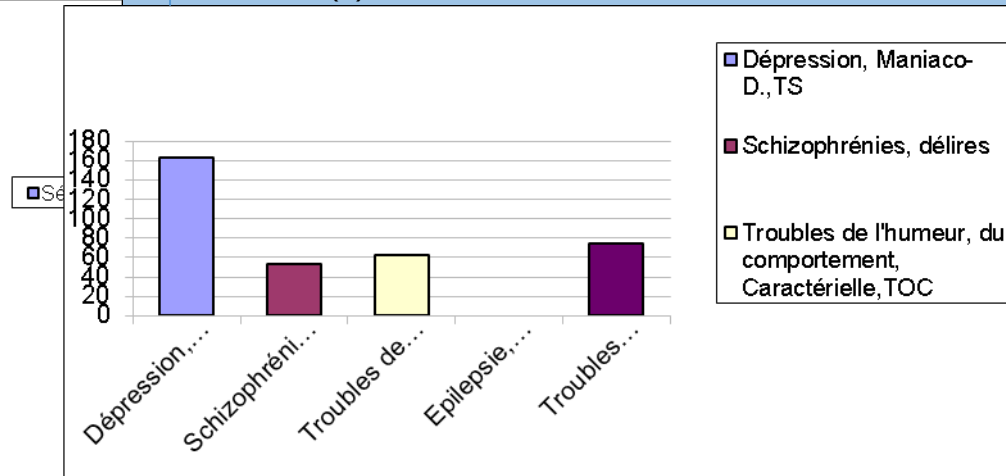


**Troubles psychiatriques de 250 Fils DES exposés *in utero*.**

**Effet Trans Générationnel et Hypospadias (Hyp.)**



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



**Troubles psychiatriques de 353 Filles DES exposées *in utero*.**



**II-COMMENT** comprendre le mécanisme de l'action *in utero* et établir le LIEN MOLECULAIRE?????

Première **mise en évidence du lien** entre exposition *in utero* et troubles psychiatriques. (Publication parue en ligne dans Plos One)

**PSYCHOSES: (Schizophrénies, Troubles Bipolaires): de nombreuses publications font maintenant état d'une modulation gène-environnement qui passe par des modifications dites **épigénétiques\*** qui agiront sur la régulation des gènes eux-mêmes, provoquant en cascade des anomalies dans le neuro-développement, dès le début de l'embryogenèse.**

**Projet PICRI: financé par la Région Ile de France en partenariat entre le CERC de l'Hôpital Sainte Anne avec HHORAGES, intitulé: « *Influence des traitements hormonaux sur le développement cérébral pendant la grossesse : étude des modifications phénotypiques psychiatriques, comportementales et biologiques dans des familles informatives\*\** .**

**(Déposé en 2007 et élargi avec un financement de l'ANR).**

**ROBLIN J, CHAYET M, BON SAINT COME M, KEBIR O, BANNOUR S, GUEDEG F (2009)** Troubles psychiatriques et exposition *in utero* aux hormones de synthèse: Etude d'une série de cas. 7ème Congrès de l'Encéphale, Paris, 22-24-01, PO 010.

**KEBIR O, KREBS, MO (2011).** Perturbateurs endocriniens et troubles du comportement: Endocrine disruptors and behavioural anomalies. *Médecine et Longévité* 3: 94-98.

**O.KEBIR, M.O.KREBS.** DES and risk of psychiatric disorders: a critical review and new insights. *World J. Biol Psychiatry*, 2012, 13, 84-95.

**O. KEBIR.** Epigénétique et Psychose. Etude génétique des enzymes de la machinerie de régulation épigénétique. Thèse de Doctorat ès Sciences, Université Paris Descartes, 25-10-2011,

**F. RIVOLLIER.** Exposition prénatale aux Perturbateurs Endocriniens et risque sur le neuro développement: Etude de fratries exposées au Diethylstilbestrol. Thèse de Doctorat d'Etat en Médecine, Université Paris Descartes, 6-02-2015, 97pp.

**F. RIVOLLIER, O. KEBIR, B. CHAUMETTE, M.O. KREBS.** (2016). Methylomic Changes in Individuals with Psychosis and Prenatally Exposed to Diethylstilbestrol. *SCHIZOPHRENIA INTERNATIONAL RESEARCH SOCIETY CONFERENCE*.

**F. RIVOLLIER, B. CHAUMETTE, N. BENDJEMAA, M. CHAYET, et al., M.O. KREBS, O. KEBIR.** Methylomic Changes in Individuals with Psychosis, Prenatally Exposed to Endocrine Disrupting Compounds, Lessons from Diethylstilbestrol.

**PLoS One, Paris 2017.**

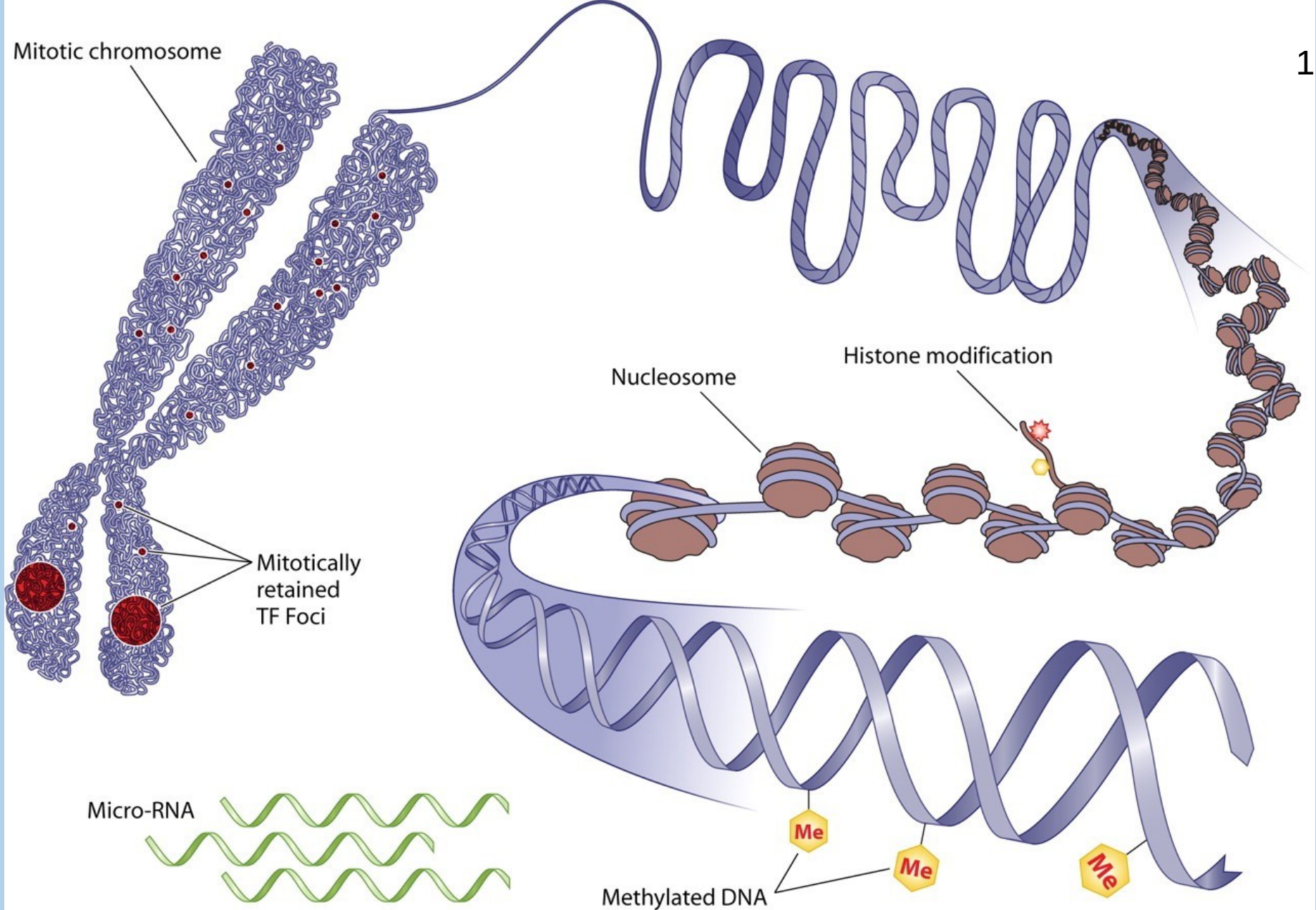
**Objectif:** Identifier des régions de **méthylation différentielles** sur des gènes impliqués dans le neuro-développement et pouvant mener à une vulnérabilité <sup>11</sup> psychiatrique il s'agit d'une modulation épigénétique, transmissible aux générations suivantes par mitoses.

**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. 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.

**Résultats:** Des analyses génétiques et épigénétiques de familles de Hhorages ont permis de montrer que **l'exposition prénatale au DES est associée à des modifications de méthylation différentielles sur l'ADN de deux gènes majeurs:**

- **Le gène ADAM TS9 est impliqué dans le** control de la forme des organes pendant le développement (uterus et organes reproducteurs) et également dans certains cancers; il joue aussi un rôle critique dans le contrôle du développement du Système Nerveux Central.
- **Le gène ZFP 57 (situé sur le chromosome 6), exprimé très tôt dans le développement, est un régulateur de transcription en lien direct** avec le phénomène de méthylation.
- **Le travail se poursuit.**

\* **CpG: Cytosine près Guanine**



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

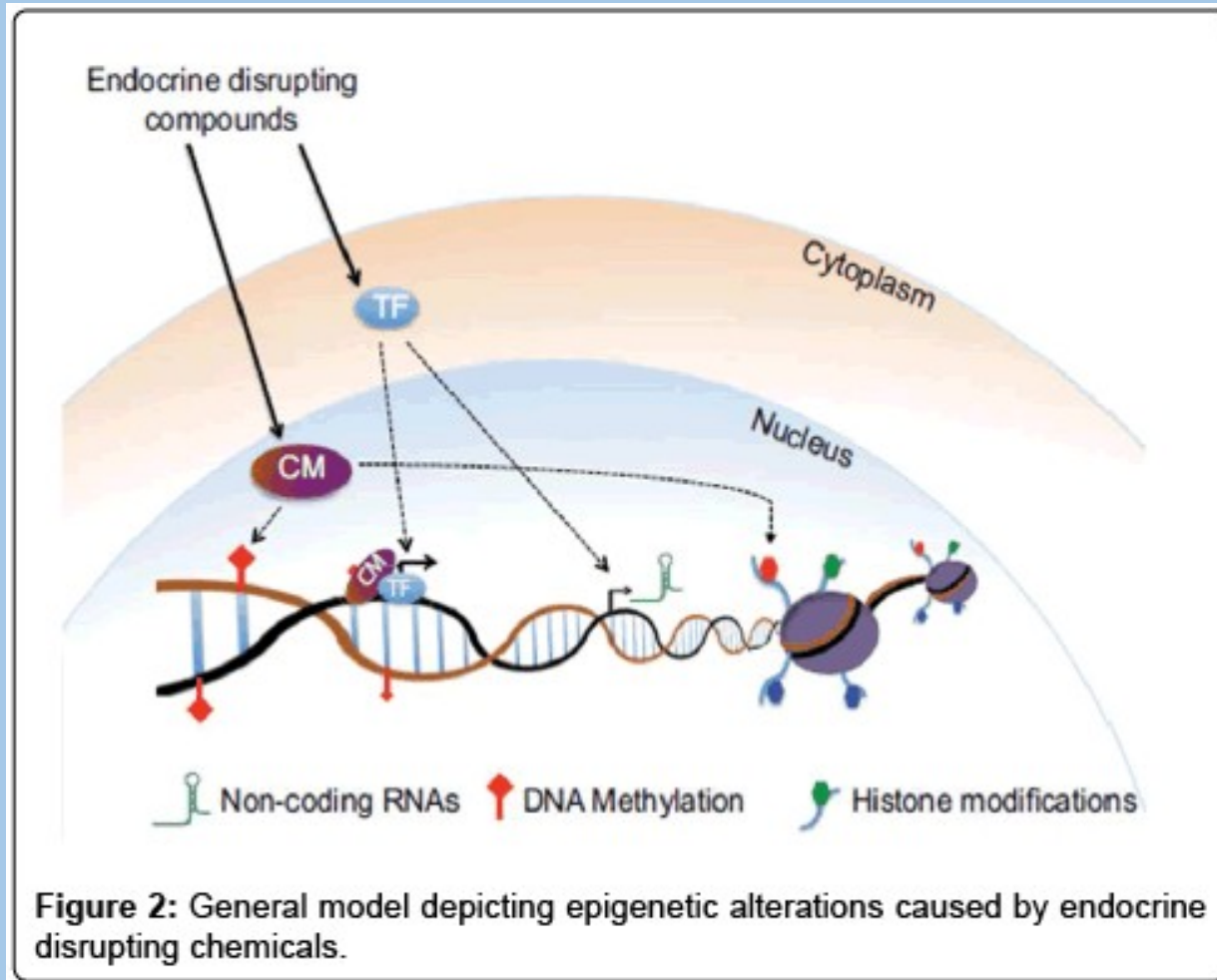


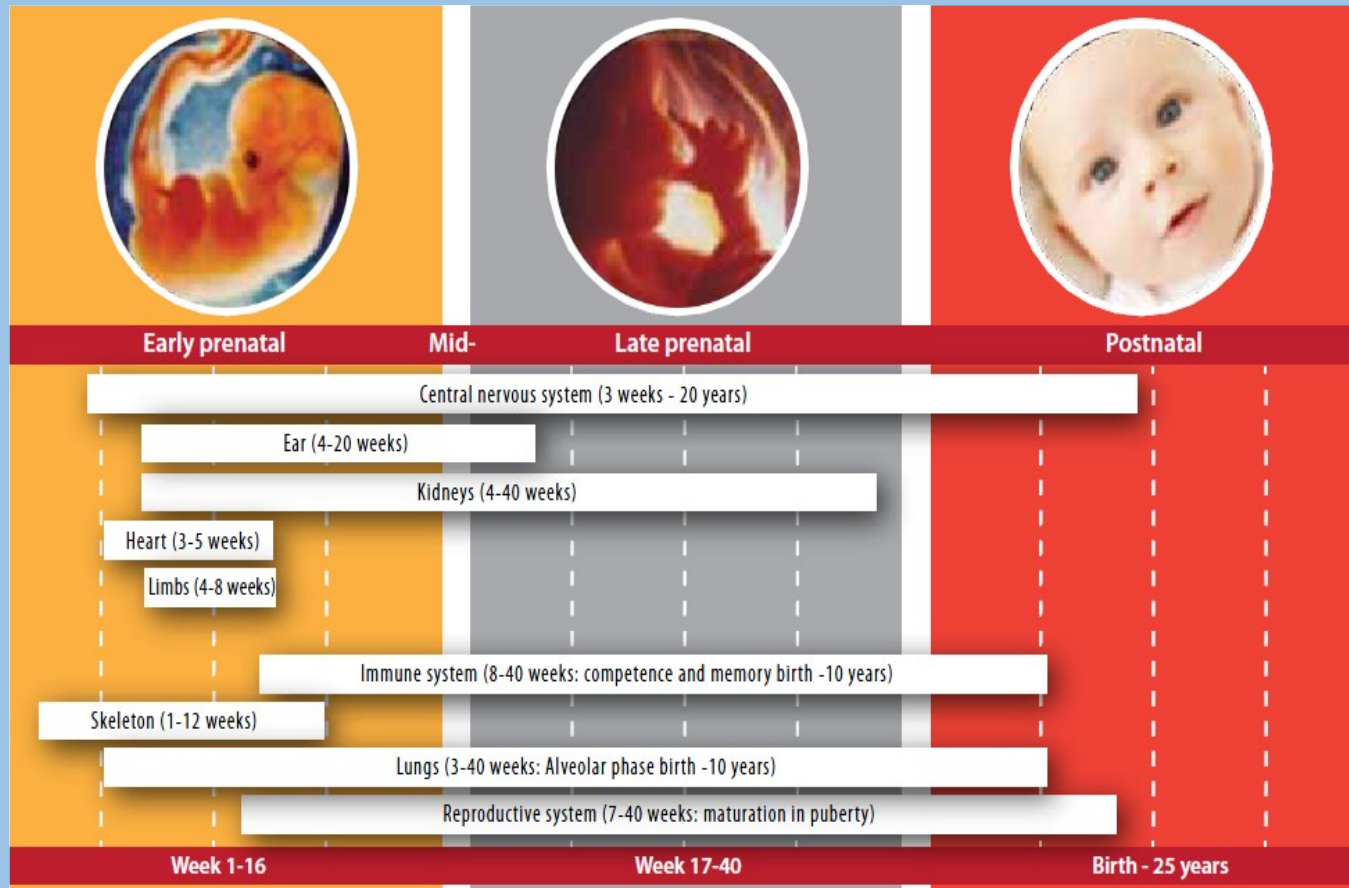
Figure 2: General model depicting epigenetic alterations caused by endocrine disrupting chemicals.

\*La modification **épigénétique** la mieux caractérisée est la **méthylation de l'ADN (méthylomique)** = ajout d'un groupe *méthyle* (CH<sub>3</sub>) à un substrat (l'ADN). 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.

**Endocrine disrupting compounds (EDC): Perturbateurs Endocriniens Chimiques**

**TF: Transcription Factor CM: Chromatine Modifiant .**

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



World Health  
Organization

## Fenêtres de vulnérabilité:

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

Le stade prénatal précoce : 1<sup>ère</sup> à 16<sup>ème</sup> semaine

Le stade prénatal tardif : 17<sup>ème</sup> à 40<sup>ème</sup> semaine

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

**Le Système nerveux central se développe de la 3<sup>ème</sup> semaine à 20 ans.**

# Methylomic Changes in Individuals with Psychosis, Prenatally Exposed to

- ▶ *Faïza KHALOUA* 1,2,3,4, *Coris CHAUDET* 1,3,4
- ▶ *Narjes BENDJEMAA* 1,2,3,4, *Mélanie CHAYET* 4
- ▶ *Brigitte LILLES* 5, *Yannick AITAR* 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



A peer-reviewed, open access journal

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.

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

## 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, lui-même 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>**



**III-Mise en évidence de Dysphorie du Genre  
(Transgenre **M (XY)>F**) sur une cohorte de 500 garçons de  
Hhorages. (*Communication en 2016\* et Publication en  
préparation*).**

**\*Sultan, Ch., Gaspari, L., Paris, F., Soyer-Gobillard, M.O.  
Transsexualisme M-F à l'adolescence : conséquence d'une  
contamination foétale par le DES ? *Colloque Journées Gynécologie  
Obstétrique Pratiques, 17 Mars 2016.***

ANALYSE DES « FAMILLES DES » / ASS. HHORAGES :

Littérature : 1.200 FAMILLES  
DES

Prévalence DG M 500 GARÇONS / MÈRES-  
DES / GROSSESSES

1 / 48,000 ... 3 / 500 = DG  
(CARYOTYPE XY)



2 / 100,000 ↓ 6/1000 = DG SOIT:

300 X PLUS

**IV- Effets de l'exposition *in utero* à des **progestatifs de synthèse (Progestins)** sur la présence de troubles somatiques et/ou psychiatriques chez les enfants à la post adolescence. (*Communication\* et Publication en préparation*).**

**\* Marie-Odile Soyer-Gobillard<sup>1\*</sup> Ph.D., Françoise Paris<sup>2</sup>, MD, Laura Gaspari<sup>2</sup>, MD, Philippe Courtet<sup>3</sup>, MD, Ph.D., Jean-Pierre Daures<sup>4</sup>, MD, Ph.D. et Charles Sultan<sup>2</sup>, MD, Ph.D.**

**Neurodevelopmental disorders in children exposed *in utero* to progestin treatment: Study of a cohort of 95 children from the Hhorages\* Association. 12<sup>th</sup> Congress of European Society of Gynaecology, Barcelona 18-21 October 2017.**

1928 enfants

Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Aînés non exposés N=302	Exposés N= 1219	Post-exposés N=407
0 Troubles: N=302	Estrogènes, Estro-progestatifs: <b>N=1161</b> Progestins: <b>N=58</b>	0 Troubles: N=389 Troubles Psy: N=18

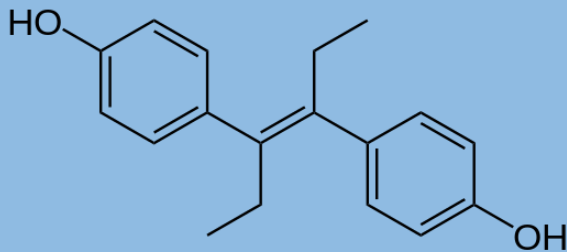
### Cohorte d' Hhorages

95 enfants (100-5 Troubles somat. seuls)

Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Aînés non exposés :		Post exposés
	<b>Exposés à</b> Progestin Synthétique	
<b>N=18</b>	<b>N= 53</b>	<b>N=24</b>
Troubles N=0	T. Psychiatriques <b>Présents : N= 46</b> (86,79 %) Non présents : <b>N= 7</b> (13,20 %)	Troubles=0

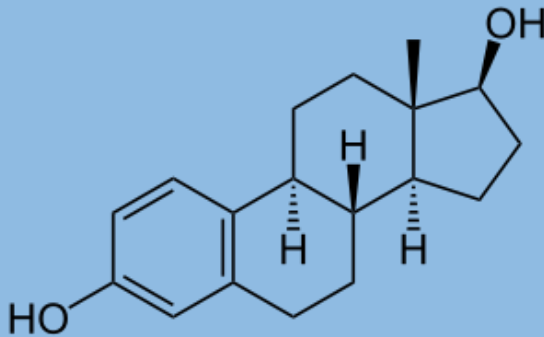
Major psychiatric disorders of children exposed in utero to synthetic Progestin(s)	
Schizophrenia (23 boys, 4 girls)	27
Maniac-Depressive Psychosis (Bipolarity) (5 boys, 10 girls)	15
Behaviour disorders, agressiveness, eating disorders (0 boys, 4 girls)	4
Without any disorder (5 boys, 2 girls)	7
Total exposed chidren	53

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



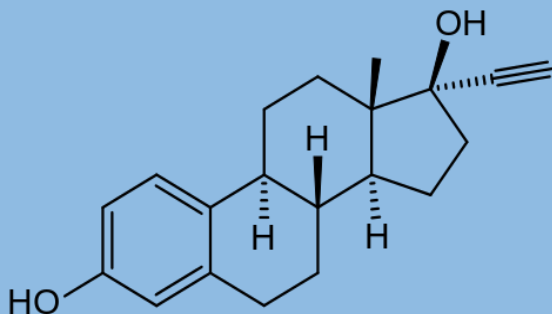
### Diethylstilbestrol (DES):

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.



### 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 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.

**Rappel:** Ethinyl estradiol (EE) et Progestatif de synthèse 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 (au moins 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 (oestro-progestative ou progestative seule) ou arrêter la prise de pilule longtemps avant la prévision d'une grossesse.



## Conclusion:

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

***La cohorte d'Hhorages constitue un exemple « grandeur nature » (1.200 dossiers retenus à ce jour, 1986 grossesses dont 1216 exposées) des dégâts provoqués par les hormones de synthèse, perturbateurs endocriniens, sur les enfants imprégnés in utero et qui présentent des troubles du comportement accompagnés ou non de troubles somatiques divers.***

***En 2004 déjà Theo Colborn\* disait: « Le foetus ne peut être protégé des perturbateurs endocriniens, quels qu'ils soient, qu'à la dose Zéro ».***

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

Marie-Odile Soyer-Gobillard: [mog66@orange.fr](mailto:mog66@orange.fr)  
[www.hhorages.com](http://www.hhorages.com)