



HHORAGES - **INFOS** numéro 12 - août 2016

Halte aux **HOR**mones **Artificielles** pour les **Grosses**ES

SOMMAIRE

Édito de la Présidente	1
Assemblée générale du 19 mars 2016 :	
Ordre du jour	2
Rapport d'activités 2015	3-5
M. André Cicollela, toxicologue, Président du RES	6
Me Jean-Paul Teissonnière	7
Me M.O. Bertella-Geffroy	8-11
Dr M.O. Soyer-Gobillard : Rapport sur les travaux de l'équipe Krebs et autres résultats scientifiques	11-21
Hommage à Michel Datry	21
Adhésions	22

IMPORTANT

Date de notre prochaine AG :

SAMEDI 18 MARS 2017

Salle Oslo

De 9h à 17h avec pause déjeuner de 12h à 14h

FIAP

30 rue Cabanis, 75014 PARIS

HHORAGES-FRANCE

Siège social : 20 Allée du Bois Bonnet
95270 ASNIÈRES SUR OISE

Tél : 01 30 35 44 44

Site : www.hhorages.com

E-mail : www.hhoragesfrance@gmail.com

Présidence : Marie-Odile Soyer-Gobillard

Vice-présidentes :

Geneviève Alchourroun

Denise Jourdan-Hemmerdinger

Secrétaire : Michel Datry (jusqu'au 17-08-2016)

Pierre Datry (depuis le 30-09-2016)

Trésorière : Mauricette Puillandre

Trésorière-adjointe : Yette Blanchet

Édito par Marie-Odile Soyer-Gobillard, Présidente

Chers adhérents et chers amis,

Ainsi que le disait Stéphane Foucart dans sa chronique du journal *Le Monde* du 21 Juin 2016, intitulée « Le cerveau assiégé », il est difficile « d'imaginer que notre cerveau puisse être aussi modelé par notre environnement ».

Nous venons de nous en rendre compte à la suite du non-lieu concernant les plaintes déposées par des familles d'Hhorages, et prononcé par les deux Vice-Présidentes, Juges d'Instruction du Tribunal de Grande Instance de Paris, non-lieu pour lequel notre avocat Me Jean-Paul Teissonnière a fait immédiatement appel.

Il est en effet difficile de comprendre, et cela malgré des travaux scientifiques apportant des résultats positifs importants sur l'animal, comment un (des) médicament(s) administré(s) pour faciliter des grossesses (estrogènes de synthèse du type DES ou EE⁽¹⁾) a (ont) pu en passant à travers la barrière placentaire provoquer des anomalies du neuro-développement des fœtus et déclencher 15 à 20 ans plus tard, à la post-adolescence des troubles psychiatriques, associés ou non à des malformations ou à des cancers. C'est l'hypothèse que nous avons développée lorsque nous sommes allées exposer notre demande de démonstration scientifique du lien de causalité au Professeur Krebs il y a maintenant presque 10 ans.

Dans un premier temps nous avons déposé un projet scientifique PICRI (Partenariat Institution Citoyens pour la Recherche et l'Innovation) auprès de la Région Ile de France (financement obtenu en 2007) et pour lequel les familles d'Hhorages ont été sollicitées. Nombreuses ont été celles qui ont participé à cette étude, nous les remercions de tout cœur. L'hypothèse a fait son chemin en même temps que se perfectionnaient les recherches moléculaires en épigénétique⁽²⁾ : après la publication le 26 Avril 2016 par l'équipe Krebs d'un article validant leur méthode d'investigation moléculaire et la découverte de modifications au niveau du méthylome⁽³⁾ lors du passage à l'état psychotique chez des adolescents (résultats publiés dans la meilleure revue de psychiatrie moléculaire au monde, *Molecular Psychiatry*), le Prix Recherche BioMédicale de l'UNAFAM 2016 a été remis au Docteur Oussama Kébir, élément remarquable de cette Recherche dans l'équipe Krebs. L'Association HHorages lui a adressé ses sincères félicitations.

En même temps le Docteur Kébir poursuivait avec son équipe sa recherche du lien entre exposition *in utero* aux estrogènes synthétiques et troubles neuro-psychiatriques de type psychose sur une cohorte de

familles d'Hhorages et dirigeait la thèse de médecine du Docteur Fabrice Rivollier : les résultats préliminaires positifs ont été exposés par l'équipe Krebs lors du 24^{ème} Congrès Européen de Psychiatrie à Florence en Avril 2016⁽⁴⁾ après acceptation par un comité de sélection et sont soumis actuellement à une revue scientifique pour publication. Après plus de 10 années de combats et de recherche scientifique, souhaitons de tout cœur voir enfin le bout du tunnel !

Par ailleurs, nous avons commencé en coopération avec le Professeur d'Endocrinologie Pédiatrique Charles Sultan, soutien constant de notre Association, une recherche concernant certaines personnes de notre cohorte exposées *in utero* au DES et ayant subi une modification du genre. Pour réaliser l'étude génétique, un appel de fonds auprès de nos adhérents a permis de recueillir plus de 3000 Euros : qu'ils soient très sincèrement remerciés ici.

Notre ami et Secrétaire d'Hhorages, Michel Datry, vient de nous quitter après une longue et éprouvante maladie (voir l'hommage qui lui est rendu dans ce bulletin). Michel, tu as participé sans faillir au combat mené par Hhorages, Merci pour ton aide constante et pour ton amitié.

Marie-Odile Soyer-Gobillard, Ph.D., Présidente

⁽¹⁾ DES ou EE : Diethylstilbetrol ou Ethinyl estradiol.

⁽²⁾ Épigénétique : étude des influences de l'environnement cellulaire ou physiologique sur l'expression de nos gènes.

⁽³⁾ Kebir et al., *Molecular changes during conversion to psychosis. Molecular Psychiatry, online pub.* 26-04-2016 doi : 10.1038/mp.2016.53

⁽⁴⁾ Rivollier et al., *Methylomic changes in individuals with psychosis and prenatally exposed to Diethylstilbestrol.* 24th Europ. Congress of Psychiatry/European Psychiatry, 2016, 33, Supplément, S211.

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU 19 MARS 2016 : Ordre du jour

9h30-10h : Accueil des participants et hommage traditionnel à ceux qui nous ont quittés et soutenus par Marie-Odile SOYER-GOBILLARD, Présidente de HHORAGES

Présentation du rapport moral 2015 par Marie-Odile SOYER-GOBILLARD

Candidatures au Conseil d'Administration.

10h-11h : Intervention de Monsieur André CICOLELLA, Président du Réseau Environnement Santé (RES) : « Maladies chroniques environnementales : Pour des Villes et Territoires sans Perturbateurs Endocriniens ». Échanges avec la salle.

11h-12h : Intervention de Maître Jean-Paul TEISSONNIERE, notre avocat : « Évolution des procédures pénales et autres solutions envisagées ». Prise de parole de Maître Marie-Odile BERTELLA-GEFFROY, avocate, ex-Juge d'Instruction au Pôle de Santé Publique. Échanges avec la salle.

12h30-13h30 : Repas pris en commun au self-service du FIAP.

14h-14h15 : Rapport financier par Mesdames Mauricette PUILLANDRE et Yette BLANCHET.

14h15-14h45 : Le Professeur Marie-Odile KREBS et le Docteur KEBIR étant absents : Présentation des résultats scientifiques « Suites de l'étude moléculaire épigénétique sur les fratries d'HHORAGES », par le Docteur Marie-Odile SOYER-GOBILLARD. Échanges avec la salle.

15h-15h45 : Intervention du Docteur Marie-Odile SOYER-GOBILLARD, Présidente : « Troubles psychiatriques chez les enfants exposés *in utero* aux Hormones de Synthèse : Évidence à partir de l'étude d'une cohorte de 1002 enfants exposés au diethylstilbestrol (DES) et/ou à l'Ethinyl estradiol (EE) durant la vie foetale ». Échanges avec la Salle.

16h-17h : Clôture de l'Assemblée Générale.

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU 19 MARS 2016 : Rapport d'activités 2015 par Marie-Odile Soyer-Gobillard, Présidente

Je tiens tout d'abord à accueillir notre amie et Vice Présidente d'Hhorages, Geneviève Alchourroun, ainsi que Denise Hemmerdinger Vice-Présidente. Je dois excuser le Professeur Charles Sultan, un grand soutien scientifique de notre Association, qui à la suite d'un problème de santé doit respecter un mois de repos complet. Notre Secrétaire Michel Datry traverse également en ce moment une période difficile avec des problèmes de santé mais il nous fait le grand plaisir d'être là aujourd'hui. Merci beaucoup Michel. Je dois également excuser le Professeur Krebs ainsi que le Docteur Kébir retenus par des obligations professionnelles qui m'ont chargé de vous transmettre les derniers résultats (positifs) de leur recherche. Nous consacrerons l'après-midi aux travaux scientifiques. Ceux qui sont présents seront plus remerciés encore : Notre Avocat Maître Jean-Paul Teissonnière et notre ami, Président du Réseau National Environnement-Santé, André Cicoella, toujours très fidèles interviendront au cours de cette journée. Nous avons une invitée de marque : Maître Marie-Odile Bertella-Geffroy qui nous avait reçues, Mauricette Puillandre et moi-même alors qu'elle occupait le poste de Juge au Pôle de Santé publique il y a plusieurs années. Les aléas de sa carrière ont fait qu'elle a été déplacée, souvenez-vous, alors qu'elle allait mettre les Laboratoires pharmaceutiques en examen : elle est maintenant avocate au barreau de Nanterre. Elle nous parlera elle-même de ces « aléas »... C'est toujours avec plaisir que nous retrouvons « les fidèles » lors de notre rencontre annuelle, mais aussi les nouveaux adhérents qui découvrent l'amitié qui nous lie et les recherches initiées par Hhorages et menées par des scientifiques reconnus. Nous vous remercions vivement de votre présence, vous qui êtes venus de tous les coins de France !

Je vous rappelle comme le veut la tradition la raison d'être de notre Association, loi de 1901 créée et déclarée en avril 2002 : tenter de faire la lumière sur toutes les conséquences sur le cerveau pour les enfants devenus adultes, de l'exposition *in utero* à des hormones de synthèse dont le Distilbène, le DES, donné aux femmes enceintes sur prescriptions médicales de 1939 à 1977 en France, et aux autres hormones de synthèse comme l'Ethinylestradiol (interdit aux femmes enceintes en 1980) afin de prévenir des fausses couches, mais aussi les conséquences à long terme sur la santé de ces mères en même temps que sur celle de leurs descendants. Le rôle d'Hhorages est encore d'apporter à ces familles éprouvées dans la santé de leur proche, l'aide morale dont elles peuvent avoir besoin. Notre questionnement fait partie de celui, plus général, des effets sur la santé des perturbateurs endocriniens qui grâce à quelques lanceurs d'alerte (tels André Cicoella) apparaissent de plus en plus dans le débat public et dans le débat politique également. On s'interroge sur l'explosion de maladies chroniques comme le diabète, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques, l'obésité, les maladies psychiques... La perturbation endocrinienne à la base de ces troubles représente un grave problème d'atteinte à la santé publique : elle a pour cause de plus en plus démontrée la pollution chimique de l'environnement au sens large du terme, pollution créée par l'activité humaine et certains médicaments en font partie.

En 2015 nous avons continué d'accueillir de nouveaux témoignages par *e-mail*, courrier postal, communications téléphoniques. C'est Mauricette Puillandre et Michel Datry qui se sont occupés de cette lourde charge et je les en remercie bien chaleureusement ainsi que Charles Zelwer, membre du CA. Le nombre de nouveaux témoignages a diminué par rapport aux années passées, ce qui est normal puisque nous oeuvrons depuis plus de dix ans. Nous ouvrons un dossier pour chaque famille concernée, nous envoyons des documents, nous tenons les dossiers à jour en fonction de vos informations, nous répondons aussi aux familles afin que les droits

de leurs enfants soient respectés. À ce jour nous possédons **1283** témoignages écrits avec environ 200 ordonnances ou dossiers médicaux, ce qui est faible mais il y a peu de coopération du milieu médical ! De plus en plus de petits enfants (3^{ème} génération) sont signalés comme porteurs de troubles, en particulier nous sommes frappés par le nombre important de cas d'autisme de type Asperger. D'autres troubles somatiques ont également été répertoriés parfois très graves : anencéphalie, sténose du Pyllore, agénésie de la main (pas de doigts), dynesis vertébrale, malformation du pied, du pied et de la main, de la hanche, un seul rein, absence de conduit auditif, etc.

En ce qui me concerne, j'ai donné en 2015 sur le sujet qui nous préoccupe plusieurs conférences :

- À Perpignan le 30 janvier 2015 à l'invitation d'Europe Ecologie Les Verts - Je suis également intervenue lors du Colloque National de Gynécologie et d'Obstétrique en avril 2015 et j'ai effectué un exposé sur l'impact du DES sur le cerveau (dont vous pourrez trouver une copie de l'article à l'entrée de la salle) lors d'un Symposium consacré au Distilbène et à ses méfaits, organisé par le Professeur Charles Sultan que je remercie encore pour son soutien permanent.

- À Barcelone en avril 2015 devant des ostéopathes, médecins et kinésithérapeutes (à l'invitation de l'Association Internationale de Rééquilibration Fonctionnelle, REF International) - Effectué une intervention de 2h au Lycée Agricole de Théza (66) au mois de mai 2015 pour des élèves de terminale, montrant l'intérêt de ces jeunes pour l'agriculture la plus bio possible...

- J'ai également fait un exposé lors du Colloque sur «Les origines environnementales des maladies neuro-développementales » qui a eu lieu le jeudi 18 Juin 2015 dans une salle de la Chambre des Députés à Paris, Colloque organisé par le RES.

- J'ai effectué une communication lors du grand Colloque International sur les Perturbateurs Endocriniens qui se tenait en janvier 2016 à l'Institut Pasteur à Paris (résumé et reproduction du poster présentés à l'entrée).

- Je me rends toujours à Montpellier pour travailler avec le Professeur Sultan et nous avons publié deux articles dont l'un dans une revue internationale à comité de lecture, *Gynecological Endocrinology*, dont vous avez des photocopies et un résumé français à votre disposition. Par ailleurs un chapitre (« *Behavioral and somatic disorders in children exposed in utero to synthetic hormones* »), publié en 2012 dans le livre *State of the Art of Therapeutic Endocrinology* et diffusé en ligne a été téléchargé plus de 1.500 fois. Le travail sur les problèmes de genre induit par l'exposition *in utero* aux estrogènes de synthèse (trans-genre garçon vers fille) a débuté et Monsieur Sultan a pu contacter les personnes concernées. Avec leur participation il va effectuer une étude génétique et moléculaire sur prélèvements sanguins. Le Professeur Sultan étant maintenant à la retraite, il ne dispose plus des financements de laboratoire nécessaires pour réaliser ces différentes analyses génétiques et moléculaires. Nous essaierons ensemble de trouver une solution et toutes les suggestions seront les bienvenues. Le coût de la recherche en biologie moléculaire est très important : il faut savoir par exemple qu'après la subvention de 150.000 euros que nous avait accordé la Région Ile de France pour le Projet PICRI, le Professeur Krebs a dû faire une nouvelle demande de subvention très importante (plus d'un million d'euros) au niveau national de l'ANR (Agence Nationale de la Recherche) en rentrant dans le cadre plus vaste d'une recherche sur l'origine des schizophrénies. Le Professeur Sultan nous a demandé également de lancer un questionnaire que vous avez reçu grâce à Mauricette et Michel, sur les poids de naissance des enfants exposés et non exposés, posant la question d'un lien avec différents problèmes d'obésité ou de troubles du comportement alimentaire (TCA) chez les enfants exposés. En ce qui concerne l'étude sur les suicides et les différents types de troubles psychiatriques avec leur pourcentages par rapport à la population générale dont je vous parlerai plus longuement cet après-midi, nous avons publié un article en anglais dans la revue scientifique internationale à comité de lecture (*Gynecological Endocrinology*) en collaboration avec les Professeurs Courtet, Professeur de Psychiatrie à Montpellier et Sultan, Professeur d'Endocrinologie.

Nous sommes toujours bien sûr en contact avec le groupe de chercheurs du CERC de l'Hôpital Sainte-Anne

(Professeur M.O. Krebs et Docteur O. Kébir qui se sont excusés et qui m'ont communiqué les derniers résultats de l'étude moléculaire concernant les familles d'Hhorages, résultats enfin encourageants). Je vous exposerai ces résultats cet après-midi. Une thèse de médecine a été soutenue il y a un an dans l'équipe du CERC de Ste Anne par le Docteur Fabrice Rivollier sur le sujet ; les résultats de l'équipe montrent pour la première fois chez l'Homme la mise en évidence d'un marqueur moléculaire spécifique de l'exposition au DES (et à l'EE) et l'intérêt de la question posée de l'effet environnemental de l'exposition du fœtus à des médicaments hormonaux de synthèse et leur effet sur le neuro-développement. J'en profite pour renouveler mes remerciements au Professeur M.O. Krebs et au Docteur O. Kébir d'avoir cru en notre hypothèse du lien de causalité alors que tous la rejetaient, il y a huit ans encore et d'avoir tout fait pour la démontrer, faisant effectuer ainsi une avancée considérable à la Science en ce qui concerne l'origine des psychoses, schizophrénie et troubles schizo-affectifs.

Ces résultats sont aussi impatientement attendus par nos avocats car un non-lieu a été prononcé par les juges du Pôle de Santé Publique à Paris pour lequel nous avons fait immédiatement appel : en effet, niant les nombreux travaux sur les animaux (mammifères rats et souris) (« l'animal n'est pas transposable à l'Homme » ont-ils écrit) ils se sont basés dans leur réquisitoire sur un travail publié en 2007 par Verdoux et coll., qui d'après une enquête sur les femmes de la cohorte MGEN prenant en compte les faits les plus graves survenus à leurs enfants (S, TS, hospitalisations en psychiatrie...) nient le lien existant entre prise d'hormones de synthèse et troubles psychiatriques chez les enfants exposés. Nous avons de suite fait refaire une nouvelle analyse de cet article par un professeur d'épidémiologie, le Professeur Roubertoux (que nous remercions chaleureusement ici), qui a montré les biais de cette étude, biais communiqués de suite à nos avocats mais qui ont été réfutés par le tribunal. Les juges d'instruction ont fait venir l'un des signataires de cet article de 2007 comme expert et son attitude a été la même, niant les travaux antérieurs sur l'animal et minimisant une grande enquête épidémiologique américaine, l'étude d'O'Reilly et al, 2010, réalisée sur une cohorte de 76.000 infirmières dont 1612 étaient des filles DES et dont 20% présentaient des troubles dépressifs majeurs. Mais, une toute nouvelle enquête épidémiologique sur 3 générations DES, diligentée par l'Association Réseau DES France et soutenue par l'ANSM et la Mutualité française, a été publiée en décembre 2014. Dans leur compte rendu préliminaire et diffusé sur internet, elle montre en particulier que, je cite : sur 3436 filles DES versus 3256 femmes témoins non exposées il y a «une augmentation du risque de pathologies psychologiques /psychiatriques chez les filles DES ». Mauricette et Michel avaient aussi fait un gros travail en lançant et recueillant les fiches de signalements d'événements indésirables, destinées à l'Agence du Médicament (ANSM). Hélas l'envoi de 213 fiches très complètes n'a eu aucune retombée positive de la part de cette agence.

Denise Hemmerdinger continue à recueillir des informations importantes sur la toxicité chimique des produits en cause, informations qui serviront, nous l'espérons à la Justice. Notre Trésorière adjointe Yvette Blanchet effectue chaque année le gros travail de mise en ordre de notre comptabilité et de listing, ce qui aide bien Mauricette. Merci mille fois à toutes les deux ainsi qu'à notre Secrétaire Michel Datry qui nous seconde activement, assiste à des réunions (AG du RES par exemple) et colloques, rédige courrier, fiches, ou mise en page de notre Bulletin. Notre Avocat Maître Teissonnière nous a reçus en janvier 2016 et nous parlera tout à l'heure de la stratégie qui sera adoptée à la lumière des nouveaux résultats scientifiques de l'Equipe de Sainte-Anne. Nous le remercions pour son appui constant de même qu'André Cicolella, chimiste et toxicologue, Président du Réseau Environnement Santé (RES) qui est parmi nous et va nous faire un exposé. Il m'avait par ailleurs invitée à effectuer une intervention avec le Professeur Krebs lors du colloque sur «Les origines environnementales des maladies neuro-développementales » qui a eu lieu le jeudi 18 Juin 2015 à Paris dans une salle de la Chambre des Députés. Merci également à notre amie journaliste de Lyon, Marie-Françoise Villard, présente dès la première heure et qui assiste à toutes nos Assemblées Générales.

Merci pour votre écoute attentive. Profitez bien de cette journée de travail au cours de laquelle nous consacrons un temps de paroles sur les difficultés rencontrées et provoquées par les problèmes de santé de vos enfants, et (maintenant vos petits enfants) exposés *in utero* aux hormones de synthèse.

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU 19 MARS 2016 :
Intervention de M. André Cicoella, chimiste et toxicologue,
Président du Réseau-Environnement-Santé (RES)

J'ai le plaisir de vous revoir pour cette Assemblée Générale d'Hhorages et de vous présenter de bonnes nouvelles : la question Santé-Environnement prend beaucoup d'importance actuellement en France. On se trouve dans une phase où l'on peut faire tout basculer : l'objectif du travail du RES est que la crise sanitaire provoquée par les Perturbateurs Endocriniens (PE) soit enfin prise en considération, telle l'interdiction appliquée du BPA dans les biberons puis dans les contenants alimentaires. Les PE constituent **le fil conducteur révélant la crise sanitaire**. Toutes les données scientifiques s'accumulent et nous lançons la campagne **Villes et Territoires sans PE**. Mon exposé est optimiste car nous pouvons agir et faire face grâce à nos partenaires. Nous lançons « Santé environnementale, le pouvoir des villes » et un colloque avec l'Institut Renaudot aura lieu à Amiens sur le Thème : « Santé et Environnement(s) de vie : du subir à l'agir » les 18-19-11/ 2016.

La santé environnementale permet de faire prendre conscience de la crise écologique qui impacte la santé humaine. Le RES lance des ouvrages thématiques sur l'ensemble des pathologies, le premier volume sur le cancer du sein paraîtra en octobre 2016 et voir l'article récent paru dans *Le Nouvel Observateur* en septembre, viendra ensuite celui sur le cancer de la prostate. Une comparaison a été retenue entre les chiffres concernant le cancer du sein au Bouthan (un pays de l'Himalaya) : le chiffre est 20 fois moins important au Bouthan qu'en Belgique, le pays le plus concerné en Europe par ce type de cancer. 500 établissements de soins en France se regroupent et ont signé une charte Ecogest sous la houlette d'Olivier Thomas, fondateur du C2DS (Comité du Développement Durable en Santé) pour éliminer les PE des différents équipements médicaux. La demande du RES est de les réduire sur la population française dans le cadre d'une stratégie nationale. La Fédération Internationale de Gynécologie en a pris conscience de même que des dangers épigénétiques. Une évaluation économique du coût des maladies chroniques dues aux PE (M. Bellanger, B. Domeneix) a montré son poids financier énorme et la CE s'est engagée à donner une définition des PE en juin. Il est demandé à Hhorages d'apporter ses témoignages et son expérience.

Une publication récente de Barbara Cohn sur les effets du DDT sur les filles nées de mères exposées dans les années 50-60 aux USA (sur 9.300 filles exposées) montre qu'il y a **3,7 fois plus de cancers du sein** qu'en population générale. Le problème est le même pour le DES (2 fois plus de cancer du sein chez les filles DES exposées). On pourrait réduire les cancers du sein de 95% par cette prise de conscience et une prévention efficace. J'ai fait une conférence devant le Parlement Belge qui n'était pas au courant des chiffres belges sur le cancer du sein (premier pays en Europe sur le nombre des cancers du sein), deuxième pays le Danemark puis les Pays Bas. Pourquoi les études comparatives ne sont-elles pas faites ? Après le Bouthan, le pays ayant le moins de cancers du sein et de la prostate, c'est la Mongolie qui est la plus épargnée. Sur les cancers de la prostate, la Norvège est la plus concernée de même que la Martinique et la Bretagne (3 fois plus qu'à la Réunion), des disparités qui ne peuvent s'expliquer que par des causes environnementales (PE). Il faut donc développer une recherche en Santé Environnementale. L'effet cocktail quant à lui a été démontré par une équipe de Montpellier, par exemple, Chlordane et Ethinyl estradiol, ensemble sont encore beaucoup plus toxiques. Tout cela constitue un énorme travail de recherche : **la notion d'exposome** (effet de l'exposition pendant la grossesse) est enfin reconnue en Santé Publique. En ce qui concerne la crise sanitaire en France, la progression des affections de longue durée (ALD) est hallucinante. Pourtant, on possède déjà toutes les données chez l'animal... L'espérance de la durée de vie en bonne santé est actuellement en train de régresser. Nous espérons que ce débat sur la crise sanitaire sera inclus dans le débat politique en 2017. L'expérience d'Hhorages sera aussi très précieuse. Merci.

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU 19 MARS 2016 : **Intervention de Maître Jean-Paul Teissonnière, notre avocat**

Je regrette de ne pas avoir pu discuter avec André Cicoella, nous venons de nous croiser et je m'excuse d'être arrivé en retard pour raison de santé. Quelques mots : nous sommes dans un processus judiciaire de très longue haleine, à un stade qui s'approche du terme car l'instruction a été clôturée et une ordonnance de non-lieu a été prononcée en novembre 2015 pour laquelle nous avons fait appel. Un texte a été préparé que nous allons vous faire parvenir. Les Assemblées Générales d'Associations de victimes sont importantes car les savoirs se construisent et sont diffusés à ces moments-là, moments importants pour la préparation des dossiers. Dans le brouillon du texte concernant l'appel, des éléments scientifiques nous ont été communiqués, des résultats et des informations qui seront à utiliser ultérieurement. Nous tirerons aussi les conséquences de ce qui s'est dit aujourd'hui pour affronter la chambre d'instruction. Si la phase pénale s'arrête après l'appel du non-lieu, nous reprendrons les procédures devant les juridictions civiles. Une question stratégique est que l'invisibilité des dossiers de santé publique (par exemple le cas de l'amiante) peut disparaître et les dossiers peuvent devenir visibles. La reconnaissance des maladies environnementales est extrêmement importante dans ce genre de dossier. Je prends pour exemple celui de l'effet d'une molécule très fortement cancérigène utilisée dans une chaîne de production de nourriture pour animaux (molécule C5). Sur 70 salariés de la chaîne de production il y a eu 20 cancers du rein. Une étude épidémiologique a été menée mais hélas pas sur les salariés eux-mêmes, mais sur la région entière de Commeny où se situe l'usine, ce qui a dilué complètement les observations. C'est le même cas pour notre problème. La progression des résultats scientifiques est très forte grâce à l'activisme de votre association.

Questions :

- Quand sera l'appel du non-lieu au Pénal?

Fin 2016 début 2017. Si on passe en procédure civile le coût des expertises sera payant.

- Qui s'occupera de l'appel ?

D'autres magistrats de la chambre de l'instruction qui sont redoutables, mandatés par l'État pour les affaires de santé publique afin de les étouffer. Par exemple, dans l'affaire Amisol (amiante), deux ordonnances de non-lieu ont été prononcées alors qu'il y a eu des centaines de morts : en effet, la Cour d'Appel de Paris est systématiquement défavorable aux victimes. C'est un verrou destructeur pour les victimes. En procédure civile, c'est un peu moins compliqué et moins difficile qu'au pénal. On verra donc le moment venu, nous devons aller le plus loin possible au Pénal pour le moment.

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU 19 MARS 2016 :

Intervention de Maître Marie-Odile Bertella-Geffroy, avocate, notre invitée

Je peux intervenir maintenant, depuis que j'ai retrouvé un peu de liberté, puisque j'étais auparavant juge d'instruction et j'ai travaillé longtemps au Pôle de Santé Publique. Une magistrate voisine était chargée d'étouffer certains de ces dossiers de santé publique. Le dommage arrive à une certaine époque (exemple le cas du DES) mais il faut pouvoir retourner en arrière pour retrouver pourquoi s'est produite cette catastrophe. On fait donc des perquisitions et on met sous scellés les preuves recueillies. J'ai été déplacée au moment où j'allais mettre en examen les Labos pharmaceutiques concernés. Les Juges d'instruction ont beaucoup de pouvoir et le procès est aléatoire ensuite. Dans certains cas, des demandes de récusations ont été déposées auprès du juge d'instruction d'appel sans aucune réussite : ce verrou est très difficile à contrer et il faudrait que toutes les victimes de tous les problèmes de santé publique s'unissent.

Questions :

- Pourquoi ne peut-on faire une action internationale ?

C'est très difficile, par exemple aux USA la procédure ne va jamais à son terme, car il y a transactions et les cabinets d'avocats aux USA sont prospères.

- Et une campagne de presse ?

On la déclencherà seulement si l'article de l'équipe Krebs paraît, démontrant le lien moléculaire entre DES et troubles psychiatriques des enfants exposés lors de la grossesse de la mère. Cet article validera aussi l'article paru avec les Professeurs Sultan et Courtet sur les troubles psychiatriques chez plus de 1000 enfants des familles d'Hhorages.

Me Teissonnière : Une nouvelle catégorie a surgi au pénal, c'est celle des catastrophes sanitaires dont les responsables sont des chefs d'entreprise ou de laboratoire, respectables et que l'on côtoie par ailleurs. Ce sont des actes commis pour des raisons de bénéfices financiers et qui continuent à se produire pour le profit. Tant que l'on ne leur aura pas montré que c'est lourdement punissable cela continuera ou se reproduira. Le droit pénal est incontournable. Le droit pénal exprime les interdits majeurs qui permettent à une société de fonctionner et tant que l'on s'expose à reproduire ces actes punissables il faut poursuivre. On doit aller jusqu'au bout de la phase pénale.

À la chambre des députés nous avons 2 députés (G. Bapt et JL Roumegas) chargés de l'environnement et santé publique. Mais ils ne font que préparer les projets de lois. Le conseil scientifique de la Région Ile de France va être modifié et des privés vont y rentrer.

1) Il n'y a toujours pas de décrets sur les lanceurs d'alerte qui ne sont pas entendus. Ils seront dilués dans un plus grand ensemble.

2) Les experts sont «maison». (conflits d'intérêt ?)

3) Les lobbys sont toujours influents. Il faudrait un statut du lanceur d'alerte et un statut des lobbyistes. On revient à l'amiante : voir la différence entre l'Italie et la France dans le procès. En France, le Parquet n'est pas indépendant du Ministère (R.Daty: «je suis le Chef des Procureurs»), alors qu'en Italie ils sont indépendants.

Lecture par Madame Yvonne Guégan d'une lettre de Madame Christiane Taubira, Ministre de la Justice, en réponse à l'interpellation de M. H. Pellois, Député du Morbihan (voir copie pages 10 et 11).

Me Teissonnière : Rappel de l'affaire Amiante en Italie (Eternit). Le problème est que : la cour de cassation italienne a cassé l'arrêt pour une raison de prescription (qui est de 10 ans et interrompue par rien) et les condamnations prononcées (18 ans d'emprisonnement)... Un des responsables, milliardaire condamné qui habite en suisse (M. Schmidheini) a obtenu des profits considérables avec l'amiante, une fortune de plusieurs milliards de dollars et il est responsable de dizaine de milliers de morts. Il a réussi à créer une fondation d'un milliard de dollars sur l'écologie, ce qui lui donne bonne conscience. C'est cette fondation qui a servi à préparer la conférence de la Terre à Rio. Conseiller du Président Clinton, il a été l'inventeur de la notion de développement durable (favorable aux industriels)... Cynisme et responsabilité des opérateurs économiques ont été démontrés et l'on voit les connections même avec des associations vertueuses de défense de l'environnement.

En Italie existe une loi sur le crime environnemental et un nouveau dossier amiante va être déposé (successeurs du Procureur M. Guarinello). Au plan international, Mme Bertella-Geffroy est co-fondatrice avec Me Teissonnière de la fondation à Venise d'un tribunal européen de la santé et de l'environnement et d'une cour pénale internationale de la santé et de l'environnement. Ces problèmes n'ont pas de frontière !

Le terme de tromperie aggravée a été introduit plus récemment dans les affaires de santé publique. Mais pour l'indemnisation elle est moindre, elle est basée uniquement sur la tromperie aggravée. On est en train d'arriver au civil pour toutes les affaires de santé publique, seulement il ne faut pas que le fond d'indemnisation empêche le pénal d'aboutir. On va vers une société assurantielle. Il faut conserver le pénal ne serait-ce que pour la prévention ; la médiatisation est également très importante dans ces affaires de santé publique. Le problème est que nombre de journaux qui ont des annonceurs attendent l'issue du procès pour parler du problème...

Copie de la lettre de Madame Christiane Taubira, Ministre de la Justice (pages 10 et 11) :



Paris, le 12 OCT. 2015

LA GARDE DES Sceaux
MINISTRE DE LA JUSTICE

Parl. BDC-201510001473
N/Réf: C2/678-2015/CDC/FR

COPIE

Monsieur le Député,

Vous avez bien voulu appeler mon attention sur la situation des victimes du distilbène, et en particulier celle de Madame Yvonne Guegan et de sa fille Sophie.

S'agissant tout d'abord de la révision de l'allocation adulte handicapé, je dois vous indiquer que cette question relève de la compétence de la ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes.

Je peux toutefois vous préciser que si le producteur du médicament a été reconnu responsable des préjudices subis par Madame Sophie Guegan, celle-ci peut formuler une demande complémentaire d'indemnisation, en cas d'aggravation de ses préjudices, en vertu d'une jurisprudence constante de la Cour de cassation.

J'ajoute que la Chancellerie a engagé un travail de refonte et de modernisation du droit de la responsabilité civile, afin notamment d'améliorer le droit du dommage corporel.

Dans le cadre de ces travaux, il pourrait être envisagé, sous réserve d'une concertation interministérielle, de consacrer la jurisprudence de la Cour de cassation dont bénéficient les victimes du distilbène, et selon laquelle lorsqu'un dommage est causé par le fait d'un membre, resté anonyme, d'un groupe de personnes, une responsabilité collective peut être retenue sous certaines conditions.

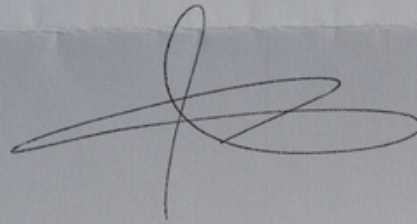
S'agissant de la procédure pénale menée au pôle de santé publique de Paris, je vous précise que depuis le départ de Madame Bertella-Geoffroy, l'ensemble des dossiers suivis par cette dernière a été redistribué entre les cinq juges d'instruction. Ils sont traités en co-saisine.

Monsieur Hervé PELLOIS
Député du Morbihan
10 B rue Joseph Le Brix
56890 SAINT-AVE

L'information judiciaire concernant le distilbène a fait l'objet dès le 9 janvier dernier d'un réquisitoire définitif aux fins de non-lieu. Le procureur de la République a en effet considéré que les éléments recueillis au cours des investigations ne permettaient pas de retenir des charges suffisantes contre quiconque permettant d'engager des poursuites pénales. Les juges d'instruction co-saisis doivent, dans les prochaines semaines, rendre leur ordonnance aux fins de non-lieu ou de renvoi devant le tribunal correctionnel.

Je vous précise enfin que l'enquête aux fins d'apprécier les conséquences de la prise de distilbène sur la prévalence du cancer du sein et les troubles psychiques relève quant à elle de la compétence de la ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Député, l'expression de ma meilleure considération.



Christiane TAUBIRA

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU 19 MARS 2016 :
Intervention du Dr Marie-Odile Soyer Gobillard
Présidente, Directeur de Recherche Émérite Honoraire au C.N.R.S.

I) Résultats de l'étude en Psychiatrie Moléculaire et Épигénétique sur les Fratries d'Hhorages réalisée par les Drs O. KEBIR, F. RIVOLLIER et M.O. KREBS.

L'association HHORAGES à ce jour, a collecté 1283 témoignages après un questionnaire bien renseigné qui fait apparaître une sur-représentation des maladies psychiatriques chez les enfants exposés au Diethylstilbestrol. Partant du fait que les maladies psychiatriques se développent à partir d'un dysfonctionnement cérébral, sachant que le DES est une hormone de synthèse, perturbateur endocrinien (PE) et constatant, à partir des travaux d'HHORAGES, de nombreux cas de troubles psychiatriques et de psychoses chez les enfants exposés durant la grossesse de leur mère, l'équipe du Pr. Marie-Odile Krebs en lien avec l'Association Hhorages (Dr M.O. Soyer-Gobillard) a conçu dès 2007 un projet de recherche (PICRI) ayant comme hypothèse de départ que le DES administré lors des grossesses pouvait être un facteur environnemental à risque pour l'apparition de troubles psychiatriques chez les enfants imprégnés. Je vous rappelle le titre du projet PICRI (Partenariat Institution Citoyen pour la Recherche et l'Innovation) financé par la Région Ile de France en partenariat entre Hhorages et le CERC (Centre d'Etudes et de Recherche Clinique) de l'Hôpital Sainte-Anne à Paris : « *Influence des traitements hormonaux sur le développement cérébral pendant la grossesse : étude des modifications phénotypiques psychiatriques, comportementales et biologiques dans des familles informatives* ».

Dans le cas des schizophrénies en particulier, de nombreuses publications font état d'une modulation gène-environnement qui passe par des modifications structurales de l'ADN dites épigénétiques. Ces modifi-

cations agiront sur les gènes eux-mêmes et sur leur régulation provoquant en cascade des anomalies dans le neuro-développement, c'est-à-dire, lors de l'élaboration du système nerveux, dès le début de l'embryogenèse. La recherche d'un marqueur moléculaire était cruciale, et bien que très positifs, les travaux sur l'animal n'ont pas été considérés pour certains comme suffisants ou transposables à l'homme: une étude a donc été effectuée à partir de prélèvements sanguins dans certaines familles d'Hhorages, après des questionnements appropriés. J'en profite pour remercier ici les familles d'Hhorages qui ont participé à cette étude ainsi que le Professeur Krebs et son équipe, le Dr Oussama Kébir en particulier : en effet, il y a 9 ans le lien moléculaire de causalité entre exposition au DES ou à l'EE et les troubles psychiatriques présentés par les enfants exposés était nié par tous!

Tout au long de son développement intra utérin, l'être humain passe par ce que l'on pourrait appeler « des fenêtres d'exposition » au cours desquelles on distingue des périodes prénatales précoces, des périodes plus tardives et des périodes post-natales. En ce qui concerne le neuro-développement, ces périodes sensibles correspondent à la formation de différents systèmes tels que le système de l'organisation de la pensée ou celui de la transmission de la dopamine, ou encore celui de la régulation des émotions. Ainsi l'être humain, au cours de ces fenêtres d'exposition, peut, en raison de l'environnement, être fragilisé dans son développement, ce qui qui va se traduire par des troubles du comportement et/ou des troubles psychiatriques.

L'objectif du travail a été d'identifier **des régions de méthylation différentielles sur des gènes impliqués dans le neuro-développement**, ces modifications pouvant mener à une vulnérabilité psychiatrique. La méthylation de [l'acide désoxyribonucléique](#) (ADN) est un processus [épigénétique](#) dans lequel certaines bases nucléotidiques peuvent être modifiées par l'addition d'un groupement méthyle (CH₃). Cette modification de l'ADN est effectuée via des enzymes particulières appelées «DNA methyl-transferases».

Matériels et méthodes : 69 frères et soeurs issus de 30 familles d'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 pour les « enfants » exposés et non exposés. A l'aide d'une puce de méthylation les variations de méthylation de **411 947 CpG*** ont été analysées.

(*CpG: *Les 4 bases nucléiques composant l'ADN sont : Adénine, Guanine, Cytosine, Thymine*). Un dinucléotide CpG (*Cytosine près Guanine*) est un segment d' [ADN](#) de deux [nucléotides](#) dont la [séquence de bases nucléiques](#) est [CG](#). Dans les [génomés](#), les dinucléotides CpG ont une distribution définissant des [îlots CpG](#) qui jouent un rôle dans la régulation de l' [expression génétique](#).)

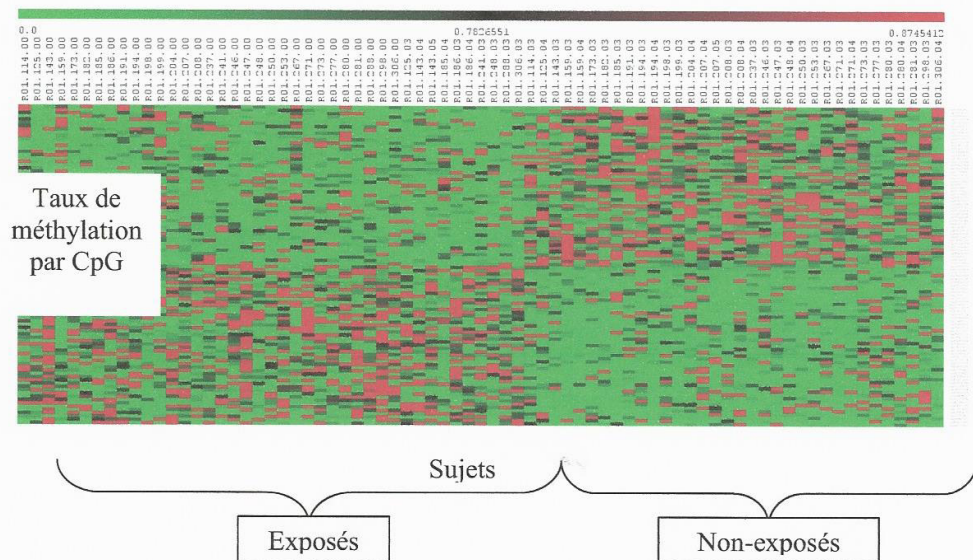


Figure 15. HeatMap des top100 CpG. En abscisse, l'ensemble des sujets inclus dans l'étude. En ordonnée les tops 100 CpGs. Plus la couleur s'oriente vers le rouge plus le taux de méthylation β est proche de 1. Plus elle s'oriente vers le vert, plus le taux de méthylation β est proche de 0.

Modifications du niveau de méthylation pour 411 947 CpG : comparaison entre sujets exposés (taux de méthylation β proche de 1, couleur rouge) et sujets non exposés (taux de méthylation β proche de 0, couleur verte).

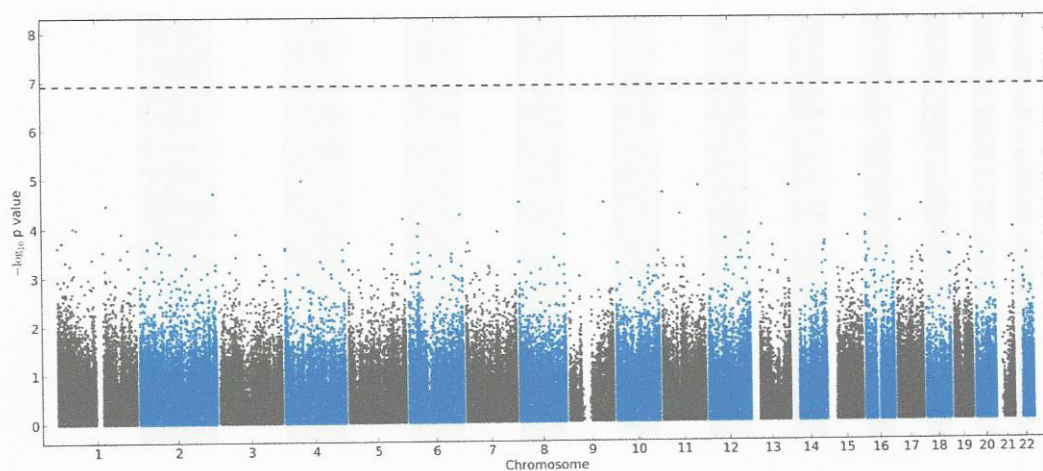


Figure 14. Manhattan Plot pour le modèle 8 par CpG. Aucune CpG n'atteint une valeur p statistiquement significative dans le modèle 8.

Analyse du Top 100 des variations de méthylation CpG entre exposés et non exposés : Aucune CpG n'atteint une valeur p significative.

Sur cette figure, on voit qu'aucune de ces différences au niveau des CpG n'atteint une valeur statistiquement significative sur le génome complet. **Il n'y a pas de différences de méthylation globale suffisamment observables entre sujets exposés et non exposés au DES.** Afin de valider leur méthode de travail sur les 411 947 CpG, l'équipe Krebs-Kébir-Rivollier a étudié en parallèle, pendant deux ans, un groupe de jeunes gens qui présentaient des risques de schizophrénie et dont certains d'entre eux, au cours de leur suivi, sont devenus malheureusement schizophrènes. Ils ont appliqué les mêmes méthodes d'analyse des 411 947 CpG que pour la cohorte d'HHORAGES. L'analyse des variations de méthylation de ces 411 947 sites CpG a montré que

des **différences de méthylation statistiquement significatives de deux régions particulières de l'ADN* sont révélées** entre les sujets qui sont devenus psychotiques et ceux qui ne le sont pas devenus. -l'une localisée en 1q21.1, -l'autre est un groupe de 6 CpG localisé sur le promoteur du gène GSTM5 (Glutathion S-Transférase Mu 5) impliqué dans le neuro-développement.

Ces travaux viennent d'être publiés dans l'une des meilleures revues mondiales de Psychiatrie Moléculaire : *Molecular Psychiatry*, validant ainsi méthode de travail et résultats de l'équipe*. Il s'agit de la première étude de méthylation de l'ADN génomique **effectuée lors de la transition psychotique**, c'est-à-dire, le passage de la phase prodromique à la phase de schizophrénie déclarée chez des jeunes suivis durant 2 ans.

***Titre** : *Methylomic analysis in at-risk patients and during conversion to psychosis*, publication *on line* du 26 avril 2016 doi : 10.1038/mp.2016.53

Auteurs : Oussama KEBIR^{1,2} ; Boris CHAUMETTE^{1,2} ; Fabrice RIVOLLIER^{1,2} ; Federico MIOZZO^{3,4,5} ; Louis-Philippe LEMIEUX PERREAULT⁶ ; Amina BARHDADI⁶ ; Sylvie PROVOST⁶ ; Marion PLAZE^{1,2} ; Julie BOURGIN^{1,2} ; the ICAAR team⁷ ; Raphaël GAILLARD^{1,2} ; Valérie MEZGER^{3,4,5} ; Marie-Pierre DUBE⁶ ; Marie-Odile KREBS^{1,2}.

Laboratoires : 1 Université Paris Descartes; PRES Paris Sorbonne Cité; INSERM, Laboratoire de Physiopathologie des Maladies Psychiatriques, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, UMR 894, GDR3557-Institut de Psychiatrie, Paris, France
2 Centre Hospitalier Sainte-Anne, Service Hospitalo-Universitaire, Faculté de Médecine Paris Descartes, Paris, France
3 CNRS, UMR7216 Épigenétique et Destin Cellulaire, F-75205 Paris Cedex 13, France
4 Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, F-75205 Paris Cedex 13, France
5 Département Hospitalo-Universitaire DHU PROTECT
6 Université de Montréal, Beaulieu-Saucier Pharmacogenomics Center, Montréal Heart Institute, 5000 Bélanger Street, Montréal, Canada.
7 ICAAR team: Célia MAM-LAM-FOOK, Emilie MAGAUD, Gilles MARTINEZ, Charlotte ALEXANDRE, Zeldi PROST, Mathilde KAZES, Mélanie CHAYET, Olivier GAY.

Dans un second temps, une analyse moléculaire plus fouillée a été entreprise sur les prélèvements issus des fratries d'Hhorages :

Parmi les enfants exposés on note 7 sujets psychotiques (6,7% de schizophrènes) et zéro psychotique chez les enfants non exposés. La recherche a été affinée chez ces sujets exposés et non exposés : des Régions Différentielles de Méthylation (DMRs) ont été mises en évidence **chez les enfants exposés au niveau du Chromosome 6 sur un gène correspondant à une DNA binding Protein**, la Protéine ZPF57 ou Protéine à doigt de Zinc 57 qui joue un rôle dans la transcription de l'ADN.

Une communication affichée** porteuse de ces résultats a été présentée au Congrès International sur les Schizophrénies à Florence en Avril 2016 ; l'article correspondant vient d'être soumis pour publication à une revue internationale à comité de lecture***.

** Rivollier et al., *Methylomic changes in individuals with psychosis and prenatally exposed to Diethylstilbestrol*. 24th Europ. Congress of Psychiatry/European Psychiatry, 2016, 33, Supplément, S211.

Table 1. Hazard Ratios for Psychiatric Phenotypes in Siblings with and Those without Diethylstilbestrol Exposure

	Exposed n = 37	Unexposed n = 32	p
Male sex - no. (%)	12 (32,4%)	12 (37,5%)	0,551
Age - yr	41,2	42,2	0,511
Schizophrenia - no. (%)	7 (6,7%)	0 (0,0%)	0,009
Depression - no. (%)	19 (51,4%)	13 (40,6%)	0,373
Bipolarity - no. (%)	3 (8,1%)	2 (6,3%)	0,767
Anxiety disorder - no. (%)	7 (18,9%)	3 (9,4%)	0,261
Any psychiatric diseases - no. (%)*	35 (94,6%)	22 (68,8%)	0,005

* Any psychiatric diseases include schizophrenia spectrum and other psychotic disorder, bipolar and related disorders, depressive disorders, anxiety disorders, obsessive-compulsive and related disorders and feeding and eating disorders.

Tableau des principaux troubles psychiatriques observés dans la cohorte d'Hhorages retenue pour l'étude : (Schizophrénie, dépression, bipolarité et troubles associés (anxiété, TOC, troubles du comportement alimentaire)).

*****Titre : *Methylomic Changes in Individuals with Psychosis, Prenatally Exposed to Endocrine Disruptor Compounds: Lessons from Diethylstilbestrol***

Auteurs : Fabrice RIVOLLIER^{1,2,3,4} ; Boris CHAUMETTE^{1,2,3,4} ; Narjes BENDJEMAA⁴ ; Mélanie CHAYET⁴ ; Amina BARHDADI⁵ ; Louis-Philippe LEMIEUX PERREAULT⁵ ; Sylvie PROVOST⁵ ; Marie-Pierre DUBE⁵ ; Raphaël GAILLARD^{1,2,3,4} ; Marie-Odile KREBS^{1,2,3,4,6} ; Oussama KEBIR^{1,2,3,4,6}

Laboratoires : 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 Université de Montréal, Beaulieu-Saucier Pharmacogenomics Center, Montréal Heart Institute, Montréal, QC, Canada. ⁶ 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

En conclusion : Sur le plan épigénétique, ces résultats indiquent que, plutôt que d'être associée à des changements globaux de méthylation, **l'exposition prénatale au diethylstilbestrol est associée à des modifications de méthylation spécifiques.** Ces altérations sont significativement surreprésentées au niveau de gènes impliqués dans des voies biologiques potentiellement responsables de l'émergence de troubles psychiatriques comme les psychoses. L'exposition *in utero* au DES n'est pas associée avec des modifications des profils de méthylation globale du génome. Par contre, **chez les individus exposés, et porteurs de psychose, la schizophrénie est associée avec des modifications de méthylation sur des gènes impliqués dans le neuro-développement.**

Cette méthylation différentielle que l'on a pu observer en comparant des sujets exposés versus des sujets non exposés, issus tous deux de la même fratrie, **est en quelque sorte la signature méthylomique, le marqueur indiquant le lien avec l'exposition au DES.**

II) « Perturbateurs endocriniens et troubles psychiatriques chez les enfants exposés *in utero* : évidence à partir de l'étude d'une cohorte française de 1002 enfants exposés au diéthylstilbestrol (DES) et/ou à l'Éthinyl estradiol (EE) durant leur vie fœtale. L'exemple du DES comme modèle d'étude pour les Perturbateurs Endocriniens ».

Synthétisé en 1938 le diéthylstilbestrol, comme l'EE et le BPA, estrogène de synthèse, fait son apparition en France bien que dès 1938 et 39 des études sur l'animal aient montré ses effets carcinogènes et toxiques. Dès 1953, W.J. Dickmann montre que le DES n'est pas plus efficace qu'un placebo. Hélas, la communauté scientifique et médicale reste sourde à ces travaux ! Aux USA, il est supprimé aux femmes enceintes dès 1971 mais administré en France jusqu'en 1977 et au delà, et l'Éthinyl Estradiol qui lui est souvent associé est considéré comme dangereux et interdit aux femmes enceintes seulement à partir de 1980 ! Or, l'EE est toujours distribué en association avec un progestatif dans la pilule contraceptive...

Les conséquences somatiques de l'exposition *in utero* à ces hormones de synthèse sont donc reconnues depuis longtemps. L'analyse de témoignages spontanés d'une cohorte issue de l'Association Hhorages montre **l'émergence de troubles psychiatriques graves et de suicides** chez les descendants. **Aucun trouble n'est signalé chez les premiers nés non exposés** alors que des troubles somatiques et/ou psychiatriques sont remarqués chez les enfants exposés après traitement ou pour certains, **nés après une exposition lors d'une grossesse antérieure**.

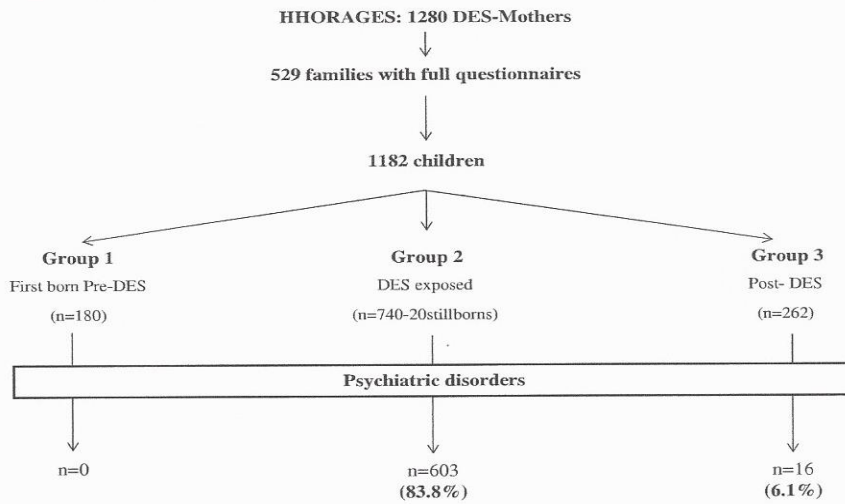
L'association Hhorages a rassemblé une cohorte de 1280 femmes ayant été traitées par du Diéthylstilbestrol (DES) et/ou de l'Éthinyl oestradiol (EE) lors de leur(s) grossesse(s). Nous avons obtenu 529 réponses à nos questionnaires détaillés correspondant à 1182 enfants qui ont été divisés en 3 groupes :

Groupe 1 (n=180) correspondant aux enfants premiers nés et sans exposition au DES.

Groupe 2 (n= 740) correspondant aux enfants exposés

Groupe 3 (n=262) correspondant aux enfants nés après une grossesse antérieure traitée par DES, soit un total de 1002 enfants exposés directement ou indirectement. Aucun trouble psychiatrique n'est constaté dans le groupe 1.

Table 2. Classification of the three groups of the HHORAGES cohort.



Dans le groupe 2, l'incidence des troubles psychiatriques est très élevée (83,8%) et dans le groupe 3, l'incidence s'élève à 6,1%. La comparaison avec les pourcentages observés en population générale est la suivante : Troubles du comportement, agressivité, violence, TOC : 11,2% versus 3% (population générale). Troubles du comportement alimentaire : 8,4% versus 1,6%. Schizophrénies : 17,4% versus 1%. Dépression, anxiété, troubles bipolaires : 26,2% versus 6,3%. Suicides : 3,4% versus 0,02%. Tentatives de suicide : 65,4% versus 0,3%.

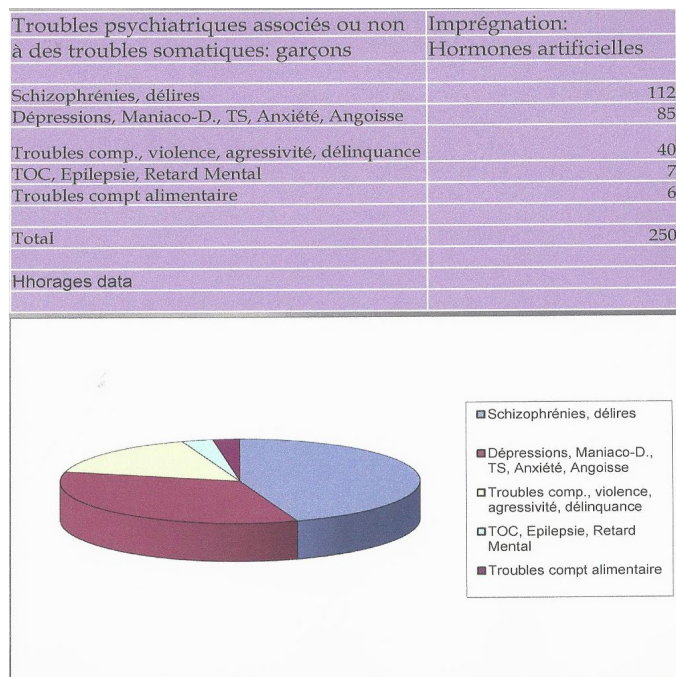
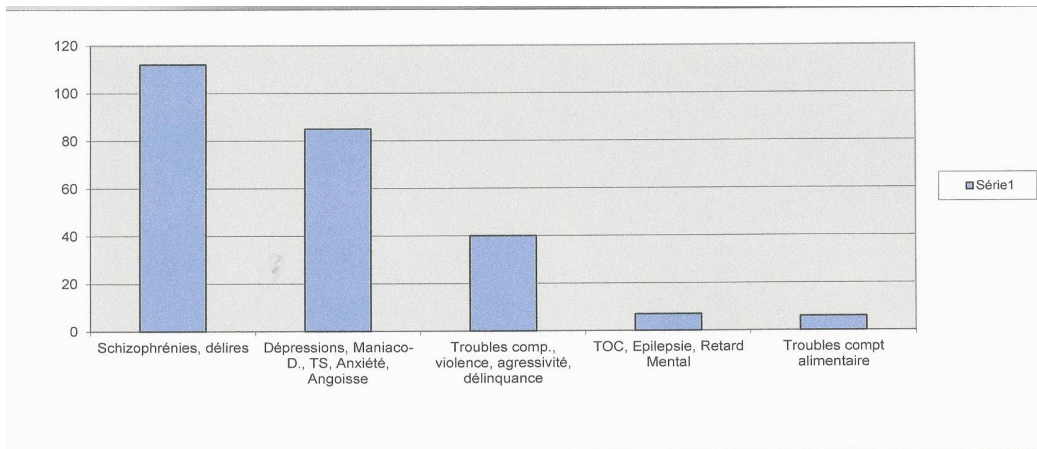
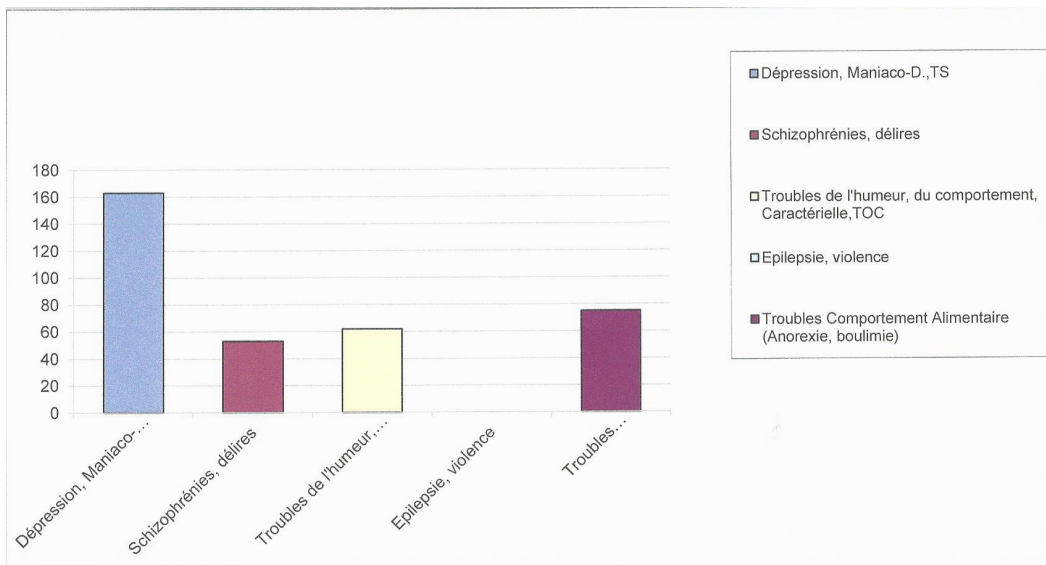


Figure 2 : Détail des troubles psychiatriques de 250 Fils DES de la cohorte I. Observer la majorité de cas de schizophrénies (112/250) en comparaison avec les cas de dépression, bipolarité, anxiété et angoisse (85/250).



Détail des troubles psychiatriques de 250 Fils DES exposés de la cohorte I :
Observer la majorité de cas de schizophrénies (112/250) en comparaison avec les cas de dépression, bipolarité, anxiété et angoisse (85/250). (Hhorages data).



Détail des troubles psychiatriques chez 353 Filles DES exposées de la cohorte I :
Observer la majorité de dépressions récurrentes (troubles uni- ou bipolaires), anxiété et angoisse (163/353) en comparaison avec les cas de schizophrénies (53/353) et le nombre relativement important de cas de troubles du comportement alimentaire (anorexie et/ou boulimie). (Hhorages data).

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 (<i>n</i> = 110)	(11.2%)
Eating disorders (<i>n</i> = 83)	(8.4%)
Schizophrenia (<i>n</i> = 171)	(17.4%)
Depression, bipolar disorders, anxiety (<i>n</i> = 257)	(26.2%)
Suicides (<i>n</i> = 33)	(3.4%)
Suicide attempts (<i>n</i> = 642)	(65.4%)

Nombre total et pourcentages des troubles psychiatriques observés sur 982 enfants exposés au DES/EE dans la cohorte d’Hhorages.

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

RIGI

Prévalence des troubles psychiatriques dans la cohorte d’Hhorages et comparaison avec les chiffres en population générale

2nd Paris Workshop on Endocrine Disruptors Effects on Wildlife and Human Health
21-22 January 2016

Endocrine disruptors and psychiatric disorders in children exposed *in utero*

Evidence from a French cohort of 1002 prenatally exposed children and the example of diethylstilbestrol (DES) as a model for EE study. SOYER-GOBILLARD Marie-Odile*, PARIS Françoise**, GASPARI Laura*, COURTET Philippe*, and SULTAN Charles***. Centre National de la Recherche Scientifique, Unité Mixte de Recherche 7628, Université Paris 6 and Association HHORAGES-France, 95270 Asnières sur Oise, France. www.hhorages.fr

AIMS of the workshop: To assess diethylstilbestrol (DES) exposure has been demonstrated to be associated with **synthetic hormones in adult men and women** as well as **shown for its transgenerational effect** (1). Conversely, the data are controversial regarding the association with psychological or psychiatric disorders during adolescence and adulthood (2). This work was designed to determine whether prenatal exposure to DES and/or EE (Ethinyloestradiol) affects brain development and whether it is associated with psychiatric disorders in male and female adolescents and young adults.

Methods: HHORAGES Association (Unité de Artificial Hormones de la Prégnance), a national patient support group (HHORAGES) cohort of 1002 women who took DES and/or EE during pregnancy (date spontaneous abortions were demonstrated in HHORAGES database after various international). We obtained responses to detailed questionnaires (3) from 529 families, corresponding to 1102 children divided into three groups: Group 1 (n=100) females children without DES treatment, Group 2 (n=789) exposed children, and Group 3 (n=212) children born after a previous pregnancy treated by DES and/or EE.

Classification of the three groups of the HHORAGES cohort

HHORAGES
829 families with full questionnaires
1102 children

Group 1: 100 females (n=100)
Group 2: 789 children (n=789) (DES-exposed)
Group 3: 212 children (n=212) (post-DES)

Observations: No psychiatric disorders were reported in Group 1. In Group 2, the incidence of psychiatric disorders was drastically elevated (83.8%), and in Group 3, the incidence was still elevated (6.1%) compared with the general population (3).

Prevalence of the psychological and/or psychiatric disorders and comparison with the general population

	Group 1 (n=100)	Group 2 (n=789)	Group 3 (n=212)	General population (n=100)
Behavioral disorders (n=100)	0 (0%)	66 (8.4%)	13 (6.1%)	1 (1%)
Depression (n=100)	0 (0%)	66 (8.4%)	13 (6.1%)	1 (1%)
Alcohol (n=100)	0 (0%)	66 (8.4%)	13 (6.1%)	1 (1%)
Smoking (n=100)	0 (0%)	66 (8.4%)	13 (6.1%)	1 (1%)
Alcohol (n=100)	0 (0%)	66 (8.4%)	13 (6.1%)	1 (1%)
Smoking (n=100)	0 (0%)	66 (8.4%)	13 (6.1%)	1 (1%)

CONCLUSIONS: Because its transgenerational effect by epigenetic transmission, exposure to DES/EE is a "TIME BOMB"

STERILITY, HYPOFERTILITY, GENITAL MALFORMATIONS, PREMATUREITY.....
CANCERS
PROBLEM OF GENDER (Transsexuals)
PSYCHIATRIC DISORDERS

TRANSGENERATIONAL EFFECTS BY EPIGENETIC TRANSMISSIONS (Children, Grandchildren, Great Grandchildren.....)

DES, EE, SYNTHETIC HORMONES

In addition to previous observations, this work demonstrates that prenatal exposure to DES and/or EE is associated with a high risk of psychiatric disorders in adolescence and adulthood and that 40% of children not exposed to DES/EE are not affected by psychic disorders. Studies on molecular epigenetic mechanisms (4) underlying their toxic effects are in progress (5), but the transgenerational effect of these synthetic hormones is a "TIME BOMB" suspended under the hood of the future generations.

References: (1) Soyer-Odile, M., Paris, F., Soyer-Gobillard, M.O., Dumas, J.P., and Sultan, C.H. Persistence of diethylstilbestrol in gestation of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy. *World J Biol Psychiatry*, 2011, 12, 84-85. (2) Soyer-Odile, M.O., Paris, F., Soyer, O., Dumas, J.P., and Sultan, C.H. Association between fetal DES exposure and psychiatric disorders in adolescence: evidence from a French cohort of prenatally exposed children. *Environmental Health Perspectives*, 2011, 119, 101-107. (3) Soyer-Odile, M.O., Paris, F., Soyer, O., Dumas, J.P., and Sultan, C.H. Association between fetal DES exposure and psychiatric disorders in adolescence: evidence from a French cohort of prenatally exposed children. *Environmental Health Perspectives*, 2011, 119, 101-107. (4) Soyer-Odile, M.O., Paris, F., Soyer, O., Dumas, J.P., and Sultan, C.H. Association between fetal DES exposure and psychiatric disorders in adolescence: evidence from a French cohort of prenatally exposed children. *Environmental Health Perspectives*, 2011, 119, 101-107. (5) Soyer-Odile, M.O., Paris, F., Soyer, O., Dumas, J.P., and Sultan, C.H. Association between fetal DES exposure and psychiatric disorders in adolescence: evidence from a French cohort of prenatally exposed children. *Environmental Health Perspectives*, 2011, 119, 101-107.

Acknowledgments: We are very grateful to the HHORAGES families, to the board members of the Association HHORAGES and to the support of the President of the DES, Adult Children.

IMPORTEANT! Family testimonies provided not only from the HHORAGES cohort but also from other french DES Victim Associations: Les Filles DES, Les Filles DES and Réseau DES France.

Association HHORAGES (Unité de Artificial Hormones de la Prégnance) pour les GrossesDES 20 000 de Rue Pasteur, 95270 Asnières sur Oise, France. Site: www.hhorages.fr - Courriel: horages@hhorages.fr

Ces résultats ont été présentés sous forme de communication affichée au 2^{ème} Workshop sur les Perturbateurs Endocriniens de Paris (Institut Pasteur) : Effets sur l'Homme et sur la faune sauvage, 21/22-01-2016, et publiés dans la revue scientifique internationale à comité de lecture *Gynecological Endocrinology*, 2016, 32 (1), 5p.

Titre : Association entre exposition foetale au DES et troubles psychiatriques lors de l'adolescence : évidence à partir d'une cohorte française de 1002 enfants exposés *in utero*.
English title : Association between fetal DES exposure and psychiatric disorders in adolescence/adulthood: Evidence from a French cohort of 1002 prenatally exposed children.

Auteurs : Marie-Odile SOYER-GOBILLARD*, Ph.D., Françoise PARIS**, M.D., Laura GASPARI**, M.D., Philippe COURTET***, M.D., Ph.D., and Charles SULTAN**, M.D., Ph.D.

Laboratoires : * Centre National de la Recherche Scientifique, Unité Mixte de Recherche 7628, Université Paris 6 and Association HHORAGES-France, 95270 Asnières sur Oise, France

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

*** Département d'Urgence et Post Urgence Psychiatrique, CHU Montpellier & Université Montpellier, France

Les auteurs ne présentent aucun conflit d'intérêt financier concernant cet article, l'Association Hhorages étant financée exclusivement par les adhésions et dons. Ils remercient les membres du Bureau d'Hhorages ayant participé à ce travail ainsi que les familles ayant répondu aux questionnaires. Ils n'oublient pas R. Alexandre, H. Pézerat et J.Caston qui avaient montré leur intérêt dans le développement de cette hypothèse du rôle toxique des hormones de synthèse administrées aux mères sur le fonctionnement cérébral des enfants exposés.

Notre travail démontre que l'exposition prénatale au Diethylstilbestrol et/ou à l'Ethinylestradiol est associée à un risque élevé de troubles psychiatriques apparaissant dans l'adolescence ou chez le jeune adulte. Le biais de recrutement (groupe de familles et de patients) que l'on ne peut manquer de nous reprocher est compensé par le fait que l'on a choisi comme témoins les aînés des fratries, vierges de tout traitement et qui ne présentent pas de pathologies psychiatriques alors que les enfants nés après une exposition antérieure peuvent en présenter étant donné la lipophilie et la persistance des produits chez les mères. Nous avons cependant tenu

à comparer les chiffres très importants observés dans la cohorte d'Hhorages des enfants exposés *in utero*, avec ceux de la population générale pour que soit mieux mise en évidence la catastrophe humanitaire et le grave problème de santé publique que représentent ces traitements par hormones de synthèse.

Il s'agit donc bien d'une **bombe à retardement** ! Les résultats de l'équipe Krebs démontrent bien qu'il s'agit d'un phénomène de type épigénétique et que par conséquent un effet trans-générationnel est à craindre, ce qui se démontre déjà au sein de la cohorte d'Hhorages dans laquelle nombre de petits enfants s'avèrent touchés.

Merci encore aux familles d'avoir témoigné, grâce à elles, nous avançons.

HOMMAGE À MICHEL DATRY, Secrétaire d'Hhorages

Texte lu par Mauricette Puillandre lors de son enterrement

Cimetière de Lamorlaye, lundi 22 août 2016

Cher Michel,

Je m'adresse à toi non seulement en tant que Présidente de l'Association HHORAGES (Halte aux HORmones Artificielles pour les GrossessES) et au nom des membres du Bureau, mais aussi en tant qu'amie : Michel tu fus mon bras droit dans cette Association depuis plusieurs années. Travailler comme nous l'avons fait aussi efficacement pour préparer les Assemblées Générales, les réunions diverses, pour participer à des colloques et faire des comptes rendus, envoyer des convocations, discuter lors des réunions de bureau ou chez notre avocat, préparer la rédaction, la mise en page et la parution de notre bulletin annuel Hhorages Infos et j'en passe, tout cela crée des liens étroits. Au cours de ces périodes intenses de coups de collier, d'échanges de courriers par internet je louais en travaillant avec toi, ta réactivité, ton français parfait, ta courtoisie et ta gentillesse. Malgré ton travail très prenant, tu arrivais à placer les priorités associatives dans un emploi du temps chargé.

Familialement touché par l'exposition au Diethylstilbestrol, en seconde et en troisième génération, tu as adhéré à l'Association HHORAGES en 2007 et tu t'es tout de suite manifesté par tes questions pertinentes et ta participation aux débats. Tu es né en 1949 et tu occupais un poste à responsabilités dans le cadre du Trésor Public. C'est par José ton épouse que tu es venu vers nous et que très vite et spontanément tu as voulu t'impliquer d'avantage dans l'Association, cette Association qui a le but difficile à atteindre, de démontrer le lien entre exposition *in utero* aux hormones artificielles et apparition chez les enfants et petits-enfants, de troubles psychiques et autres malformations. Tu as proposé de devenir notre Secrétaire en 2009 ce qui n'était pas une mince affaire, souvent aidé par ton fils Pierre, spécialiste multi media, de logiciels de mise en page en particulier... Tu t'es éteint hélas, alors que nous avions presque touché au but. Tu nous as quittés, Michel, après cette maladie si éprouvante qui ne t'a pas épargné mais ton souvenir est toujours vivant parmi nous, ta bonne volonté, ton humour, ta culture aussi. Nous disons à ton épouse José, à tes fils Pierre et Jean, combien tu vas nous manquer. Nous leur présentons aussi au nom d'HHORAGES nos condoléances amicales et à toi Michel, nous disons notre reconnaissance pour ton aide efficace. Merci Michel, nous ne t'oublierons pas.

Marie-Odile SOYER-GOBILLARD, Présidente d'Hhorages

ADHÉREZ ET FAITES ADHÉRER VOS AMIS À HHORAGES

Pour garder son indépendance vis-à-vis de tous les financeurs, Hhorages a choisi de ne pas se faire subventionner. Votre association n'a donc comme ressources que vos adhésions et celles de ses sympathisants. Nous comptons sur vous pour que le travail d'information que nous vous présentons soit diffusé au plus grand nombre. Vous pouvez déclarer au fisc l'aide apportée, nous vous ferons parvenir un récépissé.

Tarifs : Membre actif : 35 Euros - Membre bienfaiteur : 50 Euros

Cotisation à faire parvenir à :

**M^{me} Mauricette PUIILLANDRE,
25, Chemin des Petits Chênes,
78400 CHATOU**

REMERCIEMENTS

**Nous remercions la Mutualité Française Pyrénées Orientales (7 cours Palmarole, Perpignan)
qui nous offre une partie des tirages d'HHORAGES-INFO N°12**

**Mise en page : Pierre Datry
Responsable éditoriale : Dr Marie-Odile Soyer-Gobillard**