



HHORAGES - **INFOS** numéro 13 - août 2017

Halte aux **HOR**mones **Artificielles** pour les **GrossessES**

SOMMAIRE

| | |
|---|-------|
| Édito de la Présidente | 1-2 |
| Synthèse du rapport PICRI | 2-5 |
| Assemblée générale du 18 mars 2017 : Ordre du jour | 5 |
| Rapport d'activités 2016 | 6 |
| Interventions de : | |
| A. Cicoella, Toxicologue-chimiste | 7 |
| Maître J.P. Teissonnière | 7 |
| Dr Oussama-Kébir | 8 |
| Maître M.O. Bertella-Geffroy | 8 |
| Liste des pièces à fournir pour un dépôt de plainte au Civil | 9 |
| Qu'est-ce que le processus épigénétique ? par M.O. Soyer-Gobillard | 10-11 |
| Intervention devant le RES (02-09-17) par M.O. Soyer-Gobillard | 12-16 |
| Évolution des travaux d'Hhorages depuis sa création par Aimée Iglesias | 17-20 |

IMPORTANT

Date de notre prochaine AG :

SAMEDI 17 MARS 2018

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 : hhoragesfrance@gmail.com

Présidente : Marie-Odile Soyer-Gobillard

Vice-présidentes :

Geneviève Alchourroun

Denise Jourdan-Hemmerding

Secrétaire : Pierre Detry

Trésorière : Mauricette Puillandre

Trésorière-adjointe : Yette Blanchet

Édito par Marie-Odile Soyer-Gobillard, Présidente

Chers adhérents et chers amis,

En tant que Maman touchée à travers ses deux enfants et en tant que scientifique, votre Présidente s'adresse à vous aujourd'hui pour vous annoncer que nous avons franchi enfin une étape considérable dans la recherche puis la démonstration du lien entre exposition *in utero* des enfants à des estrogènes de synthèse et les lourdes psychoses qui peuvent toucher certains. Cette recherche motive notre Association depuis sa création en 2002. Par un communiqué de presse l'équipe du Professeur M.O. KREBS (Hôpital Sainte Anne, Laboratoire Inserm UMR S 894) annonce la parution le 13 Avril 2017 d'une publication dans la revue américaine à portée internationale *PLOS ONE*. Ce résultat scientifique, première étape d'un travail effectué sous la direction du Dr Oussama KÉBIR, et obtenu à partir de fratries issues de la cohorte de HHORAGES met en évidence une modification (dite épigénétique) dans le fonctionnement d'un gène nécessaire au neuro-développement des fœtus chez des patients exposés au DES et /ou à l'EE (éthinyll estradiol) pendant la grossesse de leur mère.

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 Distilbène (DES) en matière de malformations génitales, de stérilité et de cancers sont reconnus depuis longtemps, il n'en est pas de même des troubles psychiatriques qui peuvent toucher une partie des enfants imprégnés. Des études sur l'animal (rat, souris) ont conforté ces conclusions aux plans somatique et comportemental. Ces hormones de synthèse ont souvent été administrées en cocktail (DES + Ethinyl estradiol, plus puissant encore que le DES) avec la progestérone retard synthétique dont les effets indésirables sont encore mal connus et sur lesquels nous venons de commencer une étude. Mais la « Justice » a estimé que « l'animal n'est pas l'homme » et a rejeté ces travaux, prononçant un non-lieu concernant nos plaintes au Pénal, non-lieu pour lequel nous avons fait appel. Nous espérons que la mise en évidence de ce lien délétère décrit plus haut, la première décrite chez l'Humain, convaincra les magistrats.

Ce numéro 13 de notre Bulletin vous informera également des avancées des recherches réalisées en collaboration avec le groupe d'Endocrinologie du CHU Lapeyronie de Montpellier sous la direction du Professeur SULTAN et que je me propose de présenter à un public médical lors de prochains colloques nationaux et européens.

Et cerise sur le gâteau, Aimée IGLESIAS, membre du C.A., a effectué une synthèse des 12 HHORAGES Infos précédents afin de mettre en exergue le travail citoyen de notre Association et des membres actifs de son C.A. que je remercie très chaleureusement.

Avant de terminer je ne veux pas manquer de remercier les chercheurs qui soutiennent notre cause et toutes les familles qui ont participé à la recherche PICRI* qu'elles aient été ou non retenues. Ce partenariat entre notre Association et le Laboratoire du Professeur KREBS, a été initié par la Région Ile de France dès 2007. A cette Région va toute notre reconnaissance.

Bonne lecture, nous sommes vraiment sur la bonne voie !

Votre Présidente, Marie-Odile SOYER-GOBILLARD

*PICRI : Partenariat Institution-Citoyen pour la Recherche et l'Innovation.

SYNTHÈSE DU RAPPORT PICRI (Partenariat Institution Citoyen pour la Recherche et l'Innovation)



Le partenariat qui unit l'Association de patients HHORAGES (Halte aux HORmones Artificielles pour les Grossesses) avec l'équipe Inserm du Pr. Marie-Odile KREBS (UMR S 894), remonte à l'année 2007. L'association nationale HHORAGES a, à ce jour, collecté plus de 1290 témoignages avec un questionnaire bien renseigné **qui fait apparaître une sur-représentation des maladies psychiatriques chez les enfants exposés au DES.**

«Il eût été «fou», de passer à côté de la problématique que posait l'Association HHORAGES d'établir un lien de causalité entre prise d'hormone(s) artificielle(s) lors des grossesses et apparition de troubles psychiatriques de type psychotique chez les enfants exposés, parce que le Diéthylstilbestrol (Distilbène® ou DES) a été administré sur une période de temps limité et que les personnes qui ont pris cette molécule sont encore là pour témoigner. C'est un cas d'étude qu'il ne fallait absolument pas manquer» dit le Docteur KÉBIR .

Ainsi, partant du fait que les maladies psychiatriques se développent à partir d'un dysfonctionnement cérébral, sachant que le DES et l'Ethinyl estradiol (EE) sont des hormones (estrogènes) de synthèse, perturbateurs endocriniens (PE) et constatant, à partir des travaux d' HHORAGES, de nombreux cas de troubles psychiatriques lourds (psychoses schizophréniques et troubles bipolaires, troubles des conduites alimentaires etc.) chez les enfants exposés durant la grossesse de leur mère, l'équipe du Pr. Marie-Odile KREBS en lien avec le Dr Marie-Odile SOYER-GOBILLARD (Présidente de HHORAGES) et Madame Geneviève ALCHOURROUN ont conçu 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.**

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 : par le biais de la **méthylation**. 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 en rapport direct avec la régulation de l'anxiété. 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.

Le cerveau est un organe très vulnérable car son développement couvre **une période très large qui s'étend du stade prénatal précoce (3ème semaine de 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 ; on appelle ces périodes, « des fenêtres de tir », au cours desquelles l'environnement peut impacter le processus normal du développement. Le DES en tant que PE et alors que l'exposition se passe durant la grossesse, période cruciale de fragilité pour le fœtus, peut donc très bien être à l'origine de désordres psychiatriques. Cette réflexion fut à la base du projet PICRI 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».

L'équipe du Pr. M-O KREBS a fait appel aux familles d'HHORAGES pour effectuer des prélèvements de sang périphérique. De nombreuses familles se sont portées volontaires pour participer à la recherche. 31 familles ont été retenues car elles correspondaient aux critères rigoureux souhaités. Il y avait, en effet, dans ces familles des fratries complètes composées d'enfants exposés tandis que d'autres ne l'avaient pas été, servant ainsi de contrôle intrafamilial. La molécule incriminée a été bien sûr le Diéthylstilbestrol mais aussi l'Ethinylestradiol (EE) qui est également un PE et dont la formule chimique est très proche.

La recherche a consisté à **étudier 485 000 cytosines par génome** et à analyser ce qui change dans le méthylome*** de la cohorte choisie. Il s'agit d'un travail considérable. Imaginez que répertoriées dans un tableau EXCEL, ces cytosines représentent 485 000 lignes ou colonnes et cela pour un seul individu. Quel défi pour un chercheur !

Les questions scientifiques suivantes ont été posées :

1) L'exposition au DES durant la grossesse entraîne-t-elle des modifications importantes et significatives du méthylome chez l'embryon observable chez l'adulte ?

2) Y-a-t-il **des gènes particuliers** dont le méthylome a été modifié et qui jouent un rôle important dans le développement du cerveau ?

3) Chez les familles exposées au DES, trouve-t-on une signature particulière de méthylation ?

4) Enfin, **pour compléter cette étude**, a été suivie **en parallèle pendant six mois** une cohorte de jeunes adolescents ayant des difficultés relationnelles, émotionnelles et sociales, certains d'entre eux ayant développé au cours de ces six mois des psychoses de type schizophrénique **bien que n'ayant pas été exposés au DES.** Une

comparaison de leur méthylome, analysé avant et après l'apparition de la maladie a été réalisée. Ces deux études viennent d'être publiées en 2016 et 2017 (voir liste des publications jointe).

Après l'attribution du financement du Projet PICRI (150.000 Euros, au bénéfice du Laboratoire de Recherche) par la **Région Ile de France qui est ici remerciée pour sa contribution à une recherche majeure**, une nouvelle demande de financement élargi a été présentée par le Laboratoire KREBS à l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) dans le cadre d'un projet plus vaste sur l'origine des psychoses.

RÉSULTATS

L'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 Diéthylstilbestrol (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*. (Voir le communiqué de presse joint ainsi que la liste des publications concernant ce travail).

Ce travail est d'autant plus important qu'il est le premier chez l'humain à mettre ce lien en évidence. Par ailleurs, il faut souligner que dans l'analyse épigénétique d'une cohorte de jeunes adolescents **devenus schizophrènes bien que non exposés au DES**, une **méthylation globale du génome** a été constatée (Kebir et al., 2016), ce qui complète et différencie ces résultats (Rivollier et al., 2017). D'autre part, les progrès de la science épigénétique permettent de dire aujourd'hui qu'il s'agit d'une véritable bombe à retardement pour les générations futures, certains petits enfants pouvant être eux-mêmes porteurs de troubles psychiatriques ainsi que de malformations diverses.

DÉFINITIONS :

***Épigénétique** : Étude des facteurs modifiant le phénotype sans changer le génotype (ne concernant pas la séquence d'ADN elle-même mais le fonctionnement des gènes).

****Phénotype** : Ensemble des caractères observables d'un individu.

*****Méthylome** : Ensemble des méthylations de l'ADN d'un génome.

Liste des publications, Thèses et Communications à congrès :

ROBLIN J, CHAYET M, BON SAINT COME M, KEBIR O, BANNOUR S, GUEDJ F, LOO H, KREBS M.O.: Troubles psychiatriques et exposition *in utero* aux hormones de synthèse : étude d'une série de cas. *7ème Congrès de l'Encéphale*. Encéphale 2009 ; 34 : 13-180. PO. 0009.

KEBIR O, M CHAYET, M-A GORSANE, N BEN JEMAA, M-O KREBS.: Exposition durant la grossesse aux hormones de synthèse et augmentation du risque des troubles psychiatriques: revue critique. *8ème Congrès de l'Encéphale*. Encéphale 2010 ; 36 : 3-9. PO. 001.

KEBIR O, KREBS M-O. Perturbateurs endocriniens et troubles du comportement. *Endocrine disruptors and behavioral anomalies*. Médecine et Longévité, Elsevier (2011), 94-98.

KEBIR O, KREBS M-O. *Diethylstilbestrol and risk of psychiatric disorders: a critical review and new insights*. World J Biol Psychiatry, (2012) Feb; 13(2), 84-95.

RIVOLLIER F, LOTERSZTAIN L, CHAUMETTE B, M-O KREBS, KEBIR O. *Epigenetics of schizophrenia : a review*. Encéphale (2014), 40 (5), 380-386.

RIVOLLIER F, KEBIR O, B CHAUMETTE, M.O.KREBS. *Methylomic changes in individuals with psychosis and prenatally exposed to Diethylstilbestrol*. Schizophrenia International Research Society Conference (2016), npj Schizophrenia (2016) 16009, PO S202.

KEBIR O, CHAUMETTE B, RIVOLLIER F, MIOZZO F, LP LEMIEUX PERREAULT, A Barhdadi, S PROVOST, M PLAZE, J BOURGIN, the ICAAR team, R GAILLARD, V MEZGER, M-P DUBE and M-O Krebs. *Methylomic changes during conversion to psychosis*. Molecular Psychiatry (2016), 1-7.

RIVOLLIER F, B CHAUMETTE, N BENDJEMAA, M CHAYET, A BARHDADI, L-P LEMIEUX PERREAULT, S PROVOST, M-P DUBE, R GAILLARD, M-O KREBS, O KEBIR. *Methylomic Changes in Individuals with Psychosis, Prenatally Exposed to Endocrine Disruptor Compounds: Lessons from Diethylstilbestrol*. PLoS ONE 2017, 12(4): e0174783. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174783>. P1-12

Thèses :

KEBIR Oussama. Épigénétique et psychose. Étude génétique des enzymes de la machinerie de régulation épigénétique. Thèse de Doctorat ès Sciences présentée à l'Université Paris Descartes, Spécialité Génétique, le 25 octobre 2011.

RIVOLLIER Fabrice. Exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens et risque dans le neuro développement : Etude de fratries exposées au Diéthylstilbestrol. Thèse de Doctorat en Médecine présentée à l'Université Paris Descartes, le 6 Février 2015.

CHAUMETTE Boris. Identification de facteurs biologiques de la transition psychotique. Thèse de Doctorat de Neurobiologie présentée à l'Université Paris Descartes le 5 septembre 2016.

A Paris, A Perpignan, le 15 Juin 2017

Les signataires du rapport de synthèse PICRI

Professeur Marie-Odile KREBS

Dr Marie-Odile SOYER-GOBILLARD

COMPTE RENDU DE L' ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU 18 MARS 2017 : Ordre du jour

9h30-10h15. Accueil des participants et hommage traditionnel à ceux qui nous ont quittés et soutenus. Rapport moral 2016 et Recherches en cours par M.O. SOYER-GOBILLARD, Présidente de HHORAGES, Chargée de la recherche. Candidatures et élections au Conseil d'Administration.

10h15-11h. Intervention de Monsieur André CIOLELLA, Président du Réseau Environnement Santé (RES) : « Aucun bébé ne doit naître pré-pollué ». Echanges avec la salle.

11h-12h. Intervention de Maître Jean-Paul TEISSONNIERE, notre avocat: « Evolution des procédures pénales et autres questions ». Echanges avec la salle.

12h-12h30. Rapport financier par Mesdames Mauricette PUILLANDRE et Yette BLANCHET.

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

14h-15h. Intervention du Docteur Oussama KEBIR (Hôpital Ste Anne) : résultats de l'Etude PICRI.

15h-15h30. Prise de parole de Me BERTELLA-GEFFROY, avocate.

15h30-16h30. Echanges avec la salle et clôture de l'Assemblée Générale.

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU 18 MARS 2017 : Rapport d'activités 2016 par Marie-Odile Soyer-Gobillard, Présidente

Après avoir rendu hommage à ceux qui nous ont quittés, la Présidente Dr M.O. Soyer-Gobillard a effectué le rapport moral sur l'année 2016 et fait le point sur les recherches entreprises grâce à la cohorte de Hhorages (1293 témoignages à ce jour). Elle remercie tout particulièrement notre avocat Me Jean-Paul Teissonnière, Monsieur André Cicolella, les Professeurs Charles Sultan et Marie-Odile Krebs, le Docteur Oussama Kebir et les membres du bureau de Hhorages pour leur soutien constant dans le travail de l'Association dont le but est d'aider à faire le lien entre traitements par des hormones de synthèse lors des grossesses et troubles psychiatriques chez les enfants exposés, associés ou non à des troubles somatiques. En 2016 nous avons continué à recevoir de nouveaux témoignages par mail, courrier postal, communications téléphoniques. C'est Mauricette Puillandre et Charles Zelwer qui s'occupent de cette lourde charge, ils sont remerciés bien chaleureusement. 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. A ce jour nous possédons **1293** témoignages écrits avec environ 200 ordonnances ou dossiers médicaux.

Au cours de l'année 2016, j'ai donné plusieurs conférences et effectué une communication (Poster) au Colloque International sur les Perturbateurs Endocriniens (Paris, Institut Pasteur, Janvier 2016) et viens d'être nommée au Comité Éditorial du Collège des Relecteurs de Projets Cliniques de l'Inserm. J'ai effectué de nombreux déplacements à Montpellier pour travailler en collaboration avec le Professeur Sultan et son équipe. Nous avons publié un article intitulé : « *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. Auteurs : MO. Soyer-Gobillard, F. Paris, L. Gaspari, Ph. Courtet, Ch. Sultan. Il s'agit de la mise en évidence de l'association entre exposition au **DES** et **EE** et troubles psychiatriques dans une cohorte de 1002 enfants exposés *in utero* (Résultats publiés en Janvier 2016).

Nous avons commencé un travail pour démontrer l'effet des progestatifs de synthèse sur le cerveau des enfants exposés. Sur 1200 Familles ayant témoigné auprès de Hhorages, 46 mères (115 enfants) ont été traitées une ou plusieurs fois **par un ou des progestatifs de synthèse (Progestins) prescrits seuls**. Un abstract a été accepté pour présentation orale lors du Colloque de la Société Européenne de Gynécologie qui aura lieu en Octobre 2017 à Barcelone, intitulé : « *Neurodevelopmental disorders in children exposed in utero to progestin treatment : study of a cohort of 95 children from the Hhorages Association* ». Les résultats préliminaires suggèrent fortement que les progestatifs de synthèse induisent des troubles du neuro développement déclenchant des troubles psychiatriques (schizophrénies, bipolarité) à la post adolescence chez les enfants exposés, comparés aux premiers nés non exposés et non malades (contrôle intra-familial).

Un autre travail a débuté en 2016 sur la mise en évidence de Transexualisme (Transgenre M (XY)>F) sur une cohorte de 500 garçons de Hhorages. (*Publication en préparation*). Ce travail préliminaire a fait l'objet d'une communication au Colloque de Gynécologie et Obstétrique Pratique à Paris le 17 Mars 2016 intitulé : « *Transsexualisme M-F à l'adolescence : conséquence d'une contamination fœtale par le DES ?* » par Charles Sultan, Laura Gaspari-Sultan, Françoise Paris & MO Soyer-Gobillard.

Le quitus concernant le rapport moral est donné à l'unanimité par l'Assemblée.

Sont cités ensuite les nouveaux membres élus au Conseil d'Administration puis a eu lieu l'élection d'un

membre nouveau. Élus par le CA au cours de l'année 2016: Pierre Datry qui succède à Michel Datry au poste de Secrétaire ; Aimée Iglesias adhérente concernée par notre problème. Nous avons reçu la candidature de : Marie-Noëlle Pitavy, Pharmacienne, qui apportera ses compétences à notre association. Elle se présente ainsi que ses motivations et est élue à l'unanimité.

Rapport financier par Mesdames Puillandre et Blanchet. Les comptes font apparaître un très léger déficit dû à la diminution du nombre des adhérents (décès ou désintérêt). Le rapport financier est approuvé à l'unanimité.

Différentes interventions vont ensuite se succéder tout au long de la journée : elles vous sont résumées dans ce présent bulletin.

**ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU 18 MARS 2017 :
Intervention de M. André Cicolella, chimiste et toxicologue,
Président du Réseau-Environnement-Santé (RES)**

Après avoir passé en revue les méfaits de divers perturbateurs endocriniens (en particulier, les phtalates, responsables de féminisation et d'endométriase, le Bisphénol A avec les travaux de l'équipe Braun sur les enfants exposés, troubles cognitifs en particulier, défaut de l'émail des dents des enfants ; la surveillance de femmes enceintes dont 70% présentent du BPA dans les urines, les pesticides eux sont présents à 100% dans leurs urines), M. Cicolella insiste pour que soit signée la pétition RES en ligne sur internet « Aucun bébé ne doit naître pré-pollué ». Il annonce une conférence de Presse le 29 Mars 2017 à la Mairie du 2^e à Paris en présence de représentants politiques santé-environnement des candidats à l'élection présidentielle (Macron, Hamon, Mélenchon) dans laquelle la Présidente de Hhorages présentera le DES comme modèle d'étude des PE. Le RES présente également une liste de demandes aux candidats et en particulier celle d'une Grande Loi de Santé Environnementale et celle de la création d'un Institut Santé-Environnement-Alimentation.

**ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU 18 MARS 2017 :
Intervention de Maître Jean-Paul Teissonnière, notre avocat**

Maître Teissonnière rappelle l'historique concernant les premières plaintes de Hhorages au Pénal déposées en 2001. Après le non-lieu prononcé fin 2015 un mémoire a été préparé, la date de l'Appel n'étant toujours pas fixée. Jusqu'à présent le niveau de preuves semblait insuffisant. Maintenant, le lien moléculaire étant établi grâce aux travaux de l'équipe Krebs avec la coopération de la cohorte de Hhorages, les arguments sont plus solides et la procédure pénale sera menée à son terme, le niveau de preuves étant plus élevé. Le Parquet était jusqu'à présent farouchement opposé aux procès pénaux de Santé Publique. Il annonce qu'après un autre procès DES a été retenu « Le Préjudice moral d'anxiété ». Il conseille de mener au bout la procédure pénale en cours et de se diriger éventuellement vers une procédure au Civil pour les autres dossiers. Conseils et informations (voir Pièces à joindre en cas de Plainte au civil page suivante) seront donnés en temps voulu aux personnes désireuses de déposer un nouveau dossier de plainte soit chez Me Teissonnière soit chez Me Bertella-Geffroy ou chez Me Alice Pézard. Pour toute information s'adresser à Mme Puillandre (01 30 71 38 58/ 06 82 45 41 37).

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU 18 MARS 2017 :
Intervention du Docteur Oussama Kébir, INSERM, UMR S 894

**Laboratoire de Physiopathologie des Maladies Psychiatriques, CERC de l'Hôpital
Sainte-Anne, Paris**

Celui-ci détaille le travail réalisé par son équipe avec la participation de la cohorte de Hhorages dans le cadre du projet PICRI élargi. Il annonce que l'article soumis à la revue américaine en ligne *PLOS ONE* a été accepté. L'article est intitulé : « Changements méthylomiques chez des individus atteints de psychose exposés *in utero* à des Perturbateurs Endocriniens (PE) : Leçons à tirer du Diethylstilbestrol ». À partir de 247 personnes nées de mères exposées au DES, nous avons sélectionné 69 frères et sœurs issus de 30 familles. Dans chaque famille, au moins un enfant a été exposé *in utero* au DES. Nous avons réalisé une étude d'association à l'échelle du méthylome en utilisant la technique de l'*Human Methylation 450 DNA Analysis Bead Chip*® à partir de prélèvements de sang périphérique. Nous avons analysé les changements de méthylation dans des régions CpG ou dans des régions différenciées méthylées chez des sujets exposés (n = 37) en les comparant à celles des individus non exposés (n = 32). Nous avons également comparé des sujets exposés atteints (n = 7) ou non de psychose (n = 30). On note clairement plus de personnes atteintes de schizophrénie dans le groupe exposé au DES. En ce qui concerne les régions différenciées méthylées de type CpG, nous n'avons pas observé de différences significatives entre sujets exposés et sujets non exposés. **Par contre**, une plus grande différence (significative) a été observée dans une région proche du promoteur d'un gène de protéoglycanase ADAMTS (**ADAMTS9**). De plus, les personnes exposées et porteuses de psychose (schizophrénie) présentaient une méthylation différentielle dans la région englobant le gène codant pour la protéine à doigts de zinc 57 (**ZFP57**) alors que les personnes exposées sans psychose ne la présentaient pas. En conclusion, **la psychose est associée à des modifications méthylomiques spécifiques** pouvant affecter le neuro développement et la plasticité neuronale. Les recherches sont loin d'être terminées car il reste encore à explorer avec le même matériel sanguin issu de la cohorte de Hhorages : l'étude des micro ARN (ARN non codants) et celle des modifications des protéines histones (liées à l'ADN).

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU 18 MARS 2017 :

Prise de parole de Maître Marie-Odile Bertella-Geffroy, avocate choisie par certaines familles

Prise de parole de Maître Marie-Odile Bertella-Geffroy, avocate choisie par certaines familles. Celle-ci est accompagnée de Maître Alice Pézard, également ancienne magistrate qui pourra prendre en charge certains dossiers. Maître Bertella-Geffroy apporte un certain nombre d'informations : Le **Pôle accidents collectifs** a remplacé le **Pôle de Santé Publique**. En ce qui concerne la Procédure civile, un groupe de travail s'est constitué entre les deux avocates et Me Teissonnière et Lasoudris. En ce qui concerne la procédure pénale elle annonce que la juge d'Appel au Pénal a été déplacée ce qui paraît être une bonne nouvelle, la juge précédente étant tout à fait défavorable à ce genre de plainte (de santé publique) : la Cour d'Appel pourrait être alors plus positive. D'autre part, en tant que membre du Conseil Régional d'Ile de France, Me Bertella-Geffroy aimerait présenter personnellement les résultats du projet PICRI, subventionné à hauteur de 150.000 Euros par ce Conseil Régional, car il s'agit d'une participation unique à la connaissance scientifique et basée sur l'étude d'une cohorte unique.

LISTE DES PIÈCES À FOURNIR POUR UN DÉPÔT DE PLAINTE AU CIVIL

PIÈCES RELATIVES AUX VICTIMES :

- État civil : Acte de naissance des enfants / Copie du livret de famille / Carte nationale d'identité
- Pièces médicales établissant la réalité des troubles psychiatriques (listes des établissements, médecins ayants pris en charge l'enfant ; certificats médicaux ; bulletins d'hospitalisation ; ordonnances prescrivant des médicaments liés à des troubles psychiques ; scanner cérébral...)
- Pièces médicales établissant la réalité d'un trouble physique lié au distilbène (stérilité, utérus en T, hypospadias...)
- Pièces administratives établissant la prise en charge d'un handicap (décisions COTOREP...)

En cas de décès :

- Acte de décès
- Certificat d'hérédité
- Éventuellement l'enquête du Ministère public réalisée à l'occasion du décès

PIÈCES RELATIVES À L'EXPOSITION AUX HORMONES DE SYNTHÈSE

- Pièces médicales relatives à l'exposition aux hormones de synthèse (ordonnances, certificats médicaux, attestations d'infirmières ou du médecin traitant, ...)
- Pièces relatives à d'éventuels remboursements par les organismes sociaux des médicaments prescrits

QU'EST-CE QUE L'ÉPIGÉNÉTIQUE ? Pourquoi un effet trans-générationnel ?

Par M.O. Soyer-Gobillard

Texte cité et illustration de la figure 1, d'après M. SHAHIDENIA. *Epigenetic Effects of Endocrine Disrupting Chemicals*. Journal of Environmental & Analytical Toxicology, 2016, 6 (4), 1-31. doi:10.4172/2161-0525.1000381

« Un système endocrinien sain est nécessaire pour avoir un développement normal et une reproduction normale. Il y a quelques années, nous pensions que notre vie commençait avec l'ADN que nous recevons de nos parents, mais des études ont montré que nous recevons **plus que l'ADN de nos parents**. La famine, le stress, la peur et même la consommation de drogues, les médicaments, tous pourraient laisser des marques chimiques sur le matériel génétique de nos parents. L'exposition environnementale aux Perturbateurs Endocriniens (PE) au début du développement lors de la grossesse peut modifier les épigénomes et induire de manière trans-générationnelle, l'asthme, l'autisme, le cancer, les dysfonctionnements du système cardiovasculaire, le diabète, l'obésité, la schizophrénie, l'infertilité, les maladies reproductives. Il y a maintenant des preuves montrant que les PE peuvent induire **des altérations épigénétiques sur les gènes, altérations qui peuvent être transférées aux générations suivantes.** »

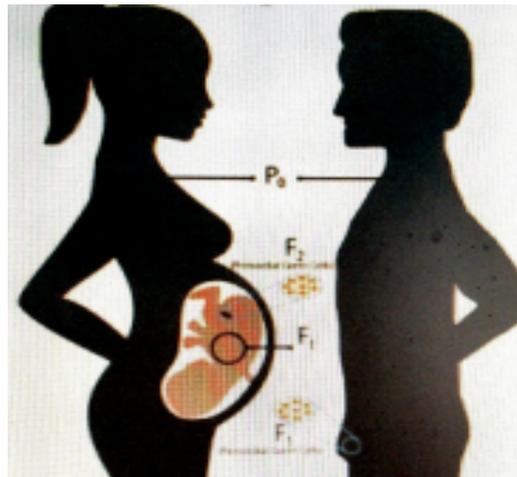


Figure 1. Effet trans-générationnel ou transmission du défaut épigénétique aux générations futures.

La **figure 1** montre l'héritage trans-générationnel sur **3 générations**. Une femme enceinte et un père ou P_0 (1ère génération) portent des informations épigénétiques au moins jusqu'à la 3ème génération (F_2). Le fœtus (2ème génération = F_1) et ses cellules germinales de 3ème génération (F_2) peuvent également être affectés par l'exposition aux PE environnementaux. La méthylation de l'ADN, la modification des histones et les micro ARNs non codants sont les mécanismes épigénétiques les plus importants qui jouent un rôle crucial dans les phénomènes trans-générationnels (Figure 2).

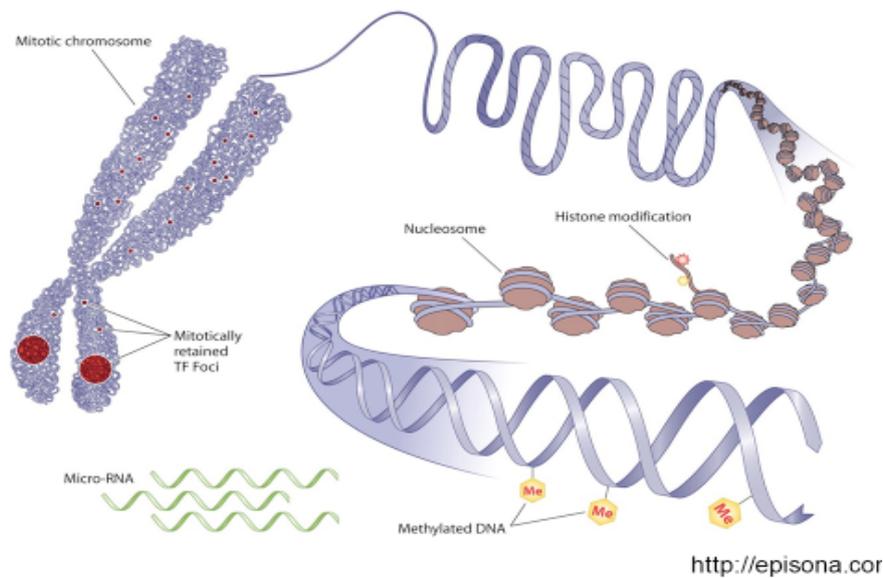


Figure 2. Les trois sortes de modifications épigénétiques possibles : méthylation de l'ADN au niveau de certains gènes, modifications des protéines histones, micro ARNs.

Ces changements épigénétiques dans les cellules somatiques résultantes peuvent conduire à une expression aberrante des gènes et provoquer la susceptibilité à la maladie. Au sein de notre chromatine, notre ADN est associé à des protéines spécifiques, les Histones autour desquelles il est enroulé formant une sorte de « collier de perles », les nucléosomes. Lorsque les gènes qui composent notre ADN veulent s'exprimer (transcrire) pour donner les protéines nécessaires à l'organisation par exemple du système nerveux lors de la grossesse, ils doivent se dérouler et éloigner les protéines histones grâce à des enzymes spécifiques. Si des substances toxiques, des PE issus de notre environnement (tels que des hormones de synthèse) font sentir leurs effets en passant à travers la barrière du placenta durant le développement du fœtus, le mécanisme de déroulement de l'ADN donc de la transcription va être perturbé par divers processus en particulier par un processus de méthylation (**ou ajout d'un groupe méthyle CH₃**) : **l'équipe dirigée par le Docteur KEBIR a montré que cette méthylation intervenait** au niveau d'un gène codant pour une protéine impliquée dans le neuro développement. Ces défauts seront transmis au fil des divisions cellulaires dans les cellules germinales et au fil des générations (Figure 1), sans faire appel à des mutations de l'ADN.

INTERVENTION DE L'ASSOCIATION HHORAGES RÉSEAU ENVIRONNEMENT SANTÉ

Le 02 septembre 2017

Présentée par Madame Marie-Noëlle PITAVY, Membre du Conseil d'Administration
de l'Association HHORAGES

« Un exemple de collaboration citoyenne »

par

Marie-Odile SOYER-GOBILLARD, Présidente de HHORAGES



Par «Perturbateurs endocriniens» on entend toute molécule exogène capable d'interférer avec le mode d'action, la synthèse ou le métabolisme d'une hormone; cette définition comprend : des composés d'origine biologique (phyto-estrogènes), des polluants organiques (pesticides, hydrocarbures), des polymères plastiques (BPA, Phtalates), détergents ou polluants divers, et des médicaments parmi lesquels les hormones de synthèse telles le DES (Diéthylstilbestrol), l'Ethinyl Estradiol ou la Progestérone synthétique. Ces perturbateurs endocriniens prescrits pendant des décennies à des femmes enceintes ont été montrés comme étant responsables d'effets dévastateurs chez les enfants nés de ces femmes. En particulier l'exposition prénatale à ces facteurs capables de perturber le neuro-développement est suspectée d'augmenter le risque de troubles psychiatriques dans la descendance en addition des troubles somatiques connus depuis longtemps.

Des travaux scientifiques en collaboration entre HHORAGES et deux groupes de Recherche scientifique ont été réalisés: - soit à partir de témoignages spontanés complétant un questionnaire détaillé, établi par médecins spécialistes et scientifiques et adressés par les familles concernées à l'Association HHORAGES (Halte aux HORmones Artificielles pour les GrossessES), ces réponses constituant une précieuse base de données (N° Enregistrement CNIL : 1006460), - soit grâce à la participation personnelle de fratries et/ou de familles de la cohorte de HHORAGES venues se faire prélever du sang périphérique, effectuer divers dosages, envoyer des échantillons sanguins et répondre à des questionnements selon les problématiques à résoudre.

I. Collaboration entre l'Association HHORAGES et le Laboratoire INSERM dirigé par le Professeur M.O. KREBS (Physiopathologie des Maladies Psychiatriques UMR S 894, Hôpital Ste Anne à Paris).

La recherche de la démonstration à l'échelle moléculaire du lien de causalité entre exposition *in utero* aux hormones de synthèse et l'apparition de psychoses (schizophrénies, troubles bipolaires) chez des enfants exposés *in utero*, a été réalisée grâce au partenariat qui unit l'Association de patients HHORAGES avec l'équipe Inserm du Pr. Marie-Odile KREBS (UMR S 894), et qui remonte à l'année 2007. L'association nationale HHORAGES a, à ce jour, collecté plus de 1290 témoignages avec un questionnaire bien renseigné **qui fait apparaître une sur-représentation des maladies psychiatriques chez les enfants exposés au DES ou à l'EE.** « Il eût été « fou », de passer à côté de la problématique que posait l'Association HHORAGES d'établir un lien de causalité entre prise d'hormone(s) artificielle(s) lors des grossesses et apparition de troubles psychiatriques de type psychotique chez les enfants exposés, parce que le Diéthylstilbestrol (Distilbène® ou DES) a été administré sur une période de temps limité et que les personnes qui ont pris cette molécule sont encore là pour témoigner. C'est un cas d'étude qu'il ne fallait absolument pas manquer » (Dr KEBIR).

Ainsi, partant du fait que les maladies psychiatriques se développent à partir d'un dysfonctionnement cérébral lors du neuro développement, sachant que le DES et l'Ethinyl estradiol (EE) sont des hormones (estrogènes) de synthèse, perturbateurs endocriniens (PE) et constatant, à partir des travaux d'HHORAGES, de nombreux cas de troubles psychiatriques lourds (psychoses schizophréniques et troubles bipolaires, troubles des conduites alimentaires etc.) chez les enfants exposés durant la grossesse de leur mère, l'équipe du Pr. Marie-Odile KREBS en lien avec le Dr Marie-Odile SOYER-GOBILLARD (Présidente de HHORAGES) a conçu un projet de recherche (PICRI = Partenariat Institution Citoyen pour la Recherche et l'Innovation), 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**. Ces travaux scientifiques ont été réalisés sous la direction du Docteur Oussama KEBIR (Centre de Psychiatrie et de Neurosciences, UMR S 894).

Le cerveau est un organe très vulnérable car son développement couvre **une période très large qui s'étend du stade prénatal précoce (3ème semaine de 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 ; on appelle ces périodes, « des fenêtres de tir », au cours desquelles l'environnement peut impacter le processus normal du développement. Le DES en tant que PE et alors que l'exposition se passe durant la grossesse, période cruciale de fragilité pour le fœtus, peut donc très bien être à l'origine de désordres psychiatriques. Cette réflexion fut à la base du projet PICRI 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 ».

L'équipe du Pr. M-O KREBS a fait appel aux familles d'HHORAGES pour effectuer des prélèvements de sang périphérique. De nombreuses familles se sont portées volontaires pour participer à la recherche. 31 familles ont été retenues car elles correspondaient aux critères rigoureux souhaités. Il y avait, en effet, dans ces familles des fratries complètes composées d'enfants exposés tandis que d'autres ne l'avaient pas été, servant ainsi de contrôle intrafamilial.

RÉSULTATS :

L'équipe de recherche du Professeur Marie-Odile KREBS, a mis en évidence que des patients souffrant de troubles psychotiques et exposés *in utero* au Diéthylstilbestrol (Distilbène®) ou/et à l'Ethinyl estradiol (EE) 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 travail original, les chercheurs posent la question, plus générale, de l'influence de l'exposition *in utero* aux perturbateurs endocriniens (dont font partie le DES et l'EE) sur le neuro développement et l'émergence de maladies psychiatriques. L'étude a été publiée le 13 avril 2017 dans la revue américaine *Plos One*.

Ce travail est d'autant plus important qu'il est le premier chez l'humain à mettre ce lien en évidence. Par ailleurs, il faut souligner que dans **l'analyse épigénétique d'une cohorte étudiée en parallèle, de jeunes adolescents devenus schizophrènes bien que non exposés au DES**, une méthylation globale du génome a été constatée (KEBIR *et al.*, 2016), ce qui complète et différencie ces résultats des précédents (RIVOLLIER *et al.*, 2017). D'autre part, les progrès de la science épigénétique permettent de dire aujourd'hui **qu'il s'agit d'une véritable bombe à retardement pour les générations futures**, certains petits enfants pouvant être eux-mêmes porteurs de troubles psychiatriques ainsi que de malformations diverses.

En résumé : 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.**

Sans cette collaboration efficace entre Laboratoire de Recherche et Association de patients, ce résultat primordial n'aurait pu être mis en évidence. C'est ce qui ressort de la **communication à deux voix** présentée lors du **Colloque Réseau SciencSAS' de l'INSERM***, organisée par l'Institut de Psychiatrie : « Regards croisés sur l'actualité de la Recherche en Psychiatrie » du 21 Janvier 2017, par le Dr Oussama KEBIR et le Dr Marie-Odile SOYER-GOBILLARD, intitulée « Perturbateurs Endocriniens et Trouble Psychiatrique : le cas du Distilbène ».

*avec le soutien de la Fondation Pierre Deniker

II. Travail avec les Professeurs SULTAN, COURTET et KALFA (CHU Lapeyronie, Montpellier).

L'étude des effets délétères des hormones de synthèse administrées aux femmes enceintes ou entre les grossesses, sur trois générations dont la seconde génération a été exposée *in utero*, et l'étude de leurs effets trans-générationnels ont été réalisées en collaboration entre l'Association HHORAGES (depuis 2004) et le groupe d'Endocrinologie pédiatrique du CHU Lapeyronie à Montpellier dirigé par le Professeur Charles SULTAN, avec les Professeurs Nicolas KALFA (Chirurgie viscérale et urologie pédiatrique) et Philippe COURTET (Professeur de Psychiatrie) du même CHU. Ils ont pu montrer en particulier que l'incidence du traitement DES chez la grand-mère sur **l'apparition d'hypospadias chez les petits-fils** de troisième génération est bien supérieure en nombre à celle de la seconde génération.

Marie-Odile SOYER-GOBILLARD a effectué de nombreux déplacements à Montpellier pour travailler en collaboration avec le Professeur SULTAN et son équipe et le professeur Philippe COURTET. À partir de l'analyse de la cohorte de HHORAGES, ils ont publié récemment un article dans une revue scientifique internationale, intitulé : « 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. Il s'agit de la mise en évidence de l'association entre exposition **au DES et à l'PEE** et la mise en évidence de troubles psychiatriques dans une cohorte de 1002 enfants exposés *in utero* (*Résultats publiés en Janvier 2016*). Le nombre important de psychoses, de suicides et de tentatives de suicides est particulièrement frappant dans cette population.

Ils ont également commencé un travail pour démontrer l'effet des progestatifs de synthèse sur le cerveau des enfants exposés. Sur 1200 Familles ayant témoigné auprès de HHORAGES, 46 mères (115 enfants) ont été traitées pour une ou plusieurs grossesse **par un ou des progestatifs de synthèse (Progestins) prescrits seuls et non pas en cocktail**. Un abstract a été accepté pour présentation orale en langue anglaise lors du Colloque de la Société Européenne de Gynécologie qui aura lieu en Octobre 2017 à Barcelone, intitulé : « *Neurodevelopmental disorders in children exposed in utero to progestin treatment : study of a cohort of 95 children from the Hhorages Association* ». Les résultats préliminaires suggèrent fortement que les progestatifs de synthèse induisent des troubles du neuro développement déclenchant des troubles psychiatriques (schizophrénies, bipolarité) à la post adolescence chez les enfants exposés, comparés aux premiers nés non exposés et non malades (contrôle intra-familial), accompagnés ou non de troubles somatiques. Un article est en cours de rédaction pour une revue scientifique en langue anglaise.

Un autre travail a débuté en 2016 sur la mise en évidence de Transsexualisme (Transgenre M (XY>F) sur une cohorte de 500 garçons de Hhorages. (*Publication en préparation*). Ce travail préliminaire a fait l'objet d'une communication au Colloque de Gynécologie et Obstétrique Pratique à Paris le 17 Mars 2016 intitulé : « Transsexualisme M-F à l'adolescence : conséquence d'une contamination foetale par le DES ? » par Charles SULTAN, Laura GASPARI-SULTAN, Françoise PARIS and MO SOYER-GOBILLARD.

Par ailleurs un chapitre intitulé « *Behavioral and somatic disorders in children exposed in utero to synthetic hormones* », publié en 2012 par Marie-Odile SOYER-GOBILLARD et Ch. SULTAN dans le livre *State of the Art of Therapeutic Endocrinology* et diffusé en ligne, a été téléchargé plus de 2.000 fois.

En conclusion, le travail citoyen réalisé entre l'Association de Patients HHORAGES et deux grands laboratoires de recherche médicale, a apporté des résultats scientifiques convaincants sur les mécanismes d'action et de transmission aux générations futures des effets délétères d'hormones synthétiques administrées in utero. Les effets de ces Perturbateurs Endocriniens chez l'Humain, à travers ce qui est en train de devenir un grand scandale de Santé Publique, sont ainsi mieux connus. Il s'agit là d'une véritable **bombe à retardement**. Les résultats de l'équipe KREBS sur la cohorte d'HHORAGES démontrent 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 (travaux avec l'équipe SULTAN).

Marie-Odile SOYER-GOBILLARD, PH.D., Présidente de HHORAGES,
Directeur de Recherche Emérite Honoraire au C.N.R.S.

ANNEXE

Liste des publications, Thèses et Communications à congrès.

I. ÉQUIPE KREBS

ROBLIN J, CHAYET M, BON SAINT COME M, KEBIR O, BANNOUR S, GUEDJ F, LOO H, KREBS M.O.: Troubles psychiatriques et exposition *in utero* aux hormones de synthèse: étude d'une série de cas. 7^{ème} Congrès de l'Encéphale. *Encéphale* **2009** ; 34 : 13-180. PO. 0009.

KEBIR O, M CHAYET, M-A GORSANE, N BEN JEMAA, M-O KREBS. : Exposition durant la grossesse aux hormones de synthèse et augmentation du risque des troubles psychiatriques: revue critique. 8^{ème} Congrès de l'Encéphale. *Encéphale* **2010** ; 36 : 3-9. PO. 001.

KEBIR O, KREBS M-O., Perturbateurs endocriniens et troubles du comportement. *Endocrine disruptors and behavioral anomalies. Médecine et Longévité, Elsevier (2011)*, 94-98.

KEBIR O, KREBS M-O., Diethylstilbestrol and risk of psychiatric disorders: a critical review and new insights. *World J Biol Psychiatry*, **(2012)** Feb; 13(2), 84-95.

RIVOLLIER F, LOTERSZTAIN L, CHAUMETTE B, M-O KREBS, KEBIR O., Epigenetics of schizophrenia : a review. *Encephale* **(2014)**, 40 (5), 380-386.

RIVOLLIER F, KEBIR O, B CHAUMETTE, M.O.KREBS. Methylomic changes in individuals with psychosis and prenatally exposed to Diethylstilbestrol. *Schizophrenia International Research Society Conference (2016)*, npj Schizophrenia (2016) 16009, PO S202.

KEBIR O, CHAUMETTE B, RIVOLLIER F, MIOZZO F, LP LEMIEUX PERREAULT, A BARHDADI, S PROVOST, M PLAZE, J BOURGIN, the ICAAR team, R GAILLARD, V MEZGER, M-P DUBE and M-O Krebs., Methylomic changes during conversion to psychosis. *Molecular Psychiatry* **(2016)**, 1-7.

KEBIR, O., SOYER-GOBILLARD, M.O., Perturbateurs Endocriniens et Trouble Psychiatrique: le cas du Distillène. 3^{ème} édition de la Journée: Rencontres et échanges entre Chercheurs et Associations. Regards croisés sur l'actualité de la Recherche en Psychiatrie. Paris, 21 Janvier **2017**.

RIVOLLIER F, B CHAUMETTE, N BENDJEMAA, M CHAYET, A BARHDADI, L-P LEMIEUX PERREAULT, S PROVOST, M-P DUBE, R GAILLARD, M-O KREBS, O KEBIR., Methylomic Changes in Individuals with Psychosis, Prenatally Exposed to Endocrine Disruptor Compounds: Lessons from Diethylstilbestrol. *PLoS ONE* **2017**, 12(4): e0174783. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174783>. P1-12

Thèses:

KEBIR Oussama, Épigénétique et psychose. Étude génétique des enzymes de la machinerie de régulation épigénétique. Thèse de Doctorat ès Sciences présentée à l'Université Paris Descartes, Spécialité Génétique, le 25 octobre 2011.

RIVOLLIER Fabrice, Exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens et risque dans le neuro développement : Etude de fratries exposées au Diéthylstilbestrol. Thèse de Doctorat en Médecine présentée à l'Université Paris Descartes, le 6 Février 2015.

CHAUMETTE Boris, Identification de facteurs biologiques de la transition psychotique. Thèse de Doctorat de Neurobiologie présentée à l'Université Paris Descartes le 5 septembre 2016.

II. ÉQUIPE SULTAN

SULTAN, CH, PARIS, F, KALFA, N., SOYER-GOBILLARD, M.O., 2006. High incidence of hypospadias in 448 sons and 36 grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a French epidemiological study. 45^{ème} Annual Meeting of the European Society for Paediatric endocrinology (ESPE), "From Developmental Endocrinology and Clinical Research", FC7-76, Rotterdam, June 30-July 3, 2006.

KALFA, N, PARIS, F, SOYER-GOBILLARD, M.O., GALIFER, RB, DAURES, JP, SULTAN, CH., High incidence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol (DES) during pregnancy: a nationwide multigenerational study. First Ann. World Congress of Pediatric Urology, San Francisco, USA, 1-4 June **2010**.

- SOYER-GOBILLARD, M.O. Perturbateurs endocriniens et troubles du comportement: Non, nous n'avons pas encore tiré toutes les leçons de l'histoire du DES. *Médecine et Longévité* (Elsevier), **2011**, 3, 67-74.
- SOYER-GOBILLARD, M.O. Distilbène et troubles du comportement, hasard ou évidence? Colloque: « Distilbène / Médiator, 1977 / 2009, Deux époques, Deux scandales... Et demain ? ». Organisé par l'association « Les Filles DES », salle François Mitterrand, Chambre des Députés, Paris, 18 juin **2011**.
- KALFA, N. PARIS, F. SOYER-GOBILLARD, M.O., DAURES, J.P., SULTAN, CH. 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.
- SOYER-GOBILLARD, M.O., SULTAN, Ch. Behavioral and Somatic Disorders in Children exposed *in utero* to Synthetic Hormones : a Testimony-Case Study in a French Family Troop . 2012, In: "State of the Art of Therapeutic Endocrinology", Editor Dr. Sameh Magdeldin, Niigata University, Japan. InTech, **2012**, pp. 67-86. (Plus de 2.000 téléchargements).
- SOYER-GOBILLARD, M.O. Perturbateurs Endocriniens et Troubles du Comportement : Témoignages et Recherches Scientifiques. Conférence UDAF de Lozère, Mende 20 Avril **2012**.
- SOYER-GOBILLARD, M.O. Participation au Film « Le Scandale du Distilbène », réalisé par la Radio Télévision Suisse, Emission 36,9° de la RTS du Mercredi 2 Mai **2012**.
- SOYER-GOBILLARD, M.O. Troubles du comportement chez les enfants des mères traitées par des hormones de synthèse lors des grossesses. Supplément à la *Lettre de l'ARET* (Association pour la Recherche en Toxicologie), **2013**, 57-65.
- SOYER-GOBILLARD, M.O. Perturbateurs Endocriniens et Troubles du Comportement : Recherches scientifiques et Témoignages. Conférence UNAFAM, Centre International, Narbonne (Aude), Samedi 4 Mai **2013**.
- SOYER-GOBILLARD, M.O. Les conséquences du DES toujours d'actualité: I. Impact sur le Système nerveux central. Congrès National de la Société de Gynécologie de l'Enfance et de l'Adolescence. Montpellier, *Theatrum anatomicum*, 10 Avril **2014**.
- SOYER-GOBILLARD, M.O. Perturbateurs Endocriniens (PE) et Maladies Chroniques : Hormones de synthèse, un Modèle d'Etude pour les Pesticides et le Bisphénol A (BPA). Conférence, Perpignan, 9 Janvier **2015**.
- SOYER-GOBILLARD, M.O. Distilbène® et troubles psychiatriques? *Pratiques*, **2015**, 69, 72-74.
- SOYER-GOBILLARD, M.O., Les effets du Distilbène toujours d'actualité : Impact du DES sur le cerveau. 25^e Salon de Gynécologie Obstétrique Pratique, Palais des Congrès de Paris, 18, 19, 20 Mars **2015**.
- SOYER-GOBILLARD, M.O., SULTAN, CH. Impact du DES sur le Cerveau. *Gynécologie et Obstétrique Pratique*, **2015**, 274, 4-5.
- SOYER-GOBILLARD, M.O., PARIS, F., GASPARI, L., COURTET, Ph., SULTAN, Ch. Endocrine disruptors (ED) 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 ED study. 2nd PARIS Workshop on Endocrine Disruptors: Effects on Wildlife and Human Health. Paris (Institut Pasteur), 21-22 Janvier **2016**.
- SOYER-GOBILLARD, M.O., PARIS, F., GASPARI, L., COURTET, Ph., SULTAN, Ch. Association between foetal 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. DOI : 10.3109/09513590.2015.1063604.
- SULTAN, CH., GASPARI-SULTAN, L., PARIS, F., SOYER-GOBILLARD, M.O. Transsexualisme M-F à l'adolescence : conséquence d'une contamination foétale par le DES ? Colloque de Gynécologie et Obstétrique Pratique, Paris 17 Mars **2016**.
- KEBIR, O., SOYER-GOBILLARD, M.O. Perturbateurs Endocriniens et trouble psychiatrique: le cas du Distilbène®. 3^e édition de la Journée: Rencontres et Echanges entre Chercheurs et Associations. Regards croisés sur l'Actualité de la Recherche en Psychiatrie. Paris, 21 Janvier **2017**.
- SOYER-GOBILLARD, M.O., PARIS, F., GASPARI, L., COURTET, Ph., DAURES, JP. SULTAN, Ch. Neurodevelopmental disorders in children exposed *in utero* to progestin treatment: study of a cohort of 95 children from the HHORAGES Association. 12^e Congress of the European Society of Gynecology, Barcelona, 18-21 October **2017**, Accepted.
- SOYER-GOBILLARD, M.O., PULLANDRE, M., PARIS, F., GASPARI, L., COURTET, Ph., DAURES, JP. SULTAN, Ch. Somatic and neurodevelopmental disorders in children exposed *in utero* to progestin treatment : Study of a cohort of 115 children from the HHORAGES Association. Submitted.

ÉVOLUTION DES TRAVAUX D'HHORAGES DEPUIS SA CRÉATION

Par Aimée Iglésias

Pour vous,

J'ai appris que la théorie du chaos - « l'effet papillon - petite cause et grands effets » - est la base de toutes les recherches. Nous savons que les systèmes endocriniens et nerveux contrôlent l'ensemble du système de communications au sein du corps humain. Les perturbateurs endocriniens, ces substances étrangères à l'organisme imitent les hormones naturelles ou interfèrent avec le système hormonal dès la vie *in utero*. Cette petite cause renforce la suspicion des grands effets trans-générationnels.

J'ai récapitulé selon un ordre chronologique ce déroulement, ce chaos :

- conséquences psychiatriques à une exposition *in utero*,
- pathologies à l'âge adulte qui auraient leur origine dans la vie utérine
- relation scientifique de cause à effet établie tout récemment.
- conséquences somatiques sur les mères

1930, aux États-Unis, l'école de Kennaway découvre les oestrogènes de synthèse donnant ainsi un élan considérable à leur production, peu coûteuse, par de grands groupes chimiques qui se lanceront dans la recherche d'autres molécules synthétiques imitant les hormones. On fabrique des oestrogènes artificiels notamment à partir d'hydrocarbures polycycliques, substances très bon marché mais cancérigènes.

1938, synthèse du Diéthylstilbestrol (DES) réalisée par Dodds. Non breveté, le DES, œstrogène de synthèse non stéroïdien fut considéré comme un progrès indiscutable de la thérapeutique des carences ovariennes ainsi qu'il fut décrit dès **mai 1939** dans les publicités. Le DES fut prescrit à des femmes enceintes dès 1945 dans la croyance erronée qu'il éviterait les fausses couches et les accouchements prématurés. En 1938 également, sont synthétisés les oestrogènes Ethinyl estradiol et Bisphénol A (BPA), dont les formules chimiques sont très proches de celle du DES. Le DES est choisi comme médicament et le BPA comme plastifiant.

1959, interdiction en Europe par arrêté des œstrogènes de synthèse et des substances oestrogéniques pour les animaux destinés à la consommation humaine.

1971, le DES est toujours autorisés aux USA pour la nourriture animale, mais une reconnaissance des effets à long terme sur la santé des filles DES est faite. Il est interdit aux femmes enceintes aux États Unis et au Canada suite à la découverte de cancers spécifiques dits Adénocarcinomes à cellules claires (ACCC) chez les filles DES exposées *in utero*.

1973, interdiction aux femmes enceintes du DES en Belgique, en **1975** aux Pays Bas, en **1976** en Irlande, et en **1977** en France...

1977, des chercheurs américains avaient effectué des études cliniques et épidémiologiques sur des petites cohortes d'enfants présentant des pathologies psychiatriques après leur exposition *in utero* au DES.

1980, interdiction de l'Ethinyl Estradiol pour les femmes enceintes. Il est un des composants majeurs de la pilule contraceptive, c'est l'estrogène artificiel le plus vendu au Monde !

1995, la comorbidité (ou double diagnostic) est définie par l'OMS comme «la co-occurrence » chez un même individu d'un trouble lié à la consommation d'une substance psycho - active et de troubles psychiatriques.

1998, rencontre de Geneviève, Mauricette, Denise, Marie-Odile, avec René Alexandre, ingénieur agronome par l'intermédiaire du Groupe des Correspondants Recherche de l'UNAFAM. René avait fait paraître dans la Revue UNAFAM « Un Autre Regard », un appel aux familles dont les enfants avaient été exposés *in utero* aux hormones de synthèse et qui souffraient de troubles psychiatriques. À la suite de la mort de René Alexandre, le groupe se forme et en **2002** crée l'Association HHORAGES (Halte aux HORmones Artificielles pour les Grossesses) dont les objectifs sont :

- la recherche des victimes des hormones artificielles chez les filles et les garçons
- la participation aux études sur les causalités des pathologies engendrées
- l'information et la représentation ainsi que les recours
- la création de liens pour rompre l'isolement et être entendu.

2003, les commissions de prévention et de précaution commencent à s'intéresser aux conséquences de la perturbation endocrinienne. Le bulletin d'information HHORAGES INFOS voit le jour en avril 2003. L'Association est déjà en relation avec un avocat, suite à une plainte simple au Pénal de l'une des fondatrices ; des membres de HHORAGES ont été entendus, qui mettent l'accent **sur les troubles psychiatriques associés ou non aux troubles somatiques chez les enfants vivants ou décédés.**

2004, rencontre des membres du Bureau de HHORAGES avec le Docteur Charles Sultan, Professeur d'Endocrinologie Pédiatrique au CHU Lapeyronie de Montpellier. Depuis cette date son équipe ne cessera de travailler et publier avec HHORAGES.

2006, première publication avec l'équipe Sultan qui, s'appuyant sur la participation de familles de HHORAGES met en évidence l'effet trans-générationnels du DES chez les petits enfants (3^e génération). En février 2006, suite à 3 plaintes avec constitution de parties civiles, leurs auteurs sont auditionnés par le magistrat instructeur (Me M.O. Bertella-Geffroy).

2007, le Professeur de Psychiatrie (Bordeaux) H. Verdoux publie une recherche épidémiologique déniait le lien entre DES et troubles psychiatriques chez les enfants exposés *in utero*. Rencontre de Geneviève et Marie-Odile avec le Professeur Marie-Odile Krebs, Professeur de Psychiatrie et Biologiste moléculaire, à l'hôpital Saint Anne, Paris, au Centre d'évaluation et de Recherche clinique (CERC), Laboratoire INSERM de Physio- pathologie des maladies psychiatriques qu'elle dirige. Elles lui soumettent l'hypothèse énoncée par René Alexandre puis par HHORAGES du lien entre exposition *in utero* au DES et psychoses chez les enfants exposés. Dépôt du projet de recherche conjoint PICRI (Partenariat Institution Citoyen pour la Recherche et l'Innovation) entre l'association de Patients HHORAGES et le groupe de chercheurs du Laboratoire Krebs pour une demande de financement par la Région Ile de France. Début des travaux du Docteur Oussama Kébir dans ce groupe.

2008, un arrêt de la cour de cassation (en date du 22-05-2008) relatif à une responsabilité d'un laboratoire pour produit défectueux (lors d'une vaccination) statue que l'action en responsabilité exige la preuve du dommage du défaut et du lien de causalité entre le défaut et le dommage ; une telle preuve peut résulter de présomptions pourvu qu'elles soient graves, précises et concordantes.

2009, première publication du groupe Krebs s'appuyant sur les témoignages de la cohorte de HHORAGES.

2010, Colloque Santé Environnement à Rennes organisé par le Ministère de l'Écologie, de l'Énergie, du Développement durable et de la Mer. Les premiers résultats du programme national de recherche entre 2006 et 2009 sur les perturbateurs endocriniens sont énoncés, dont leur classification comme :

- substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle,
- molécules pharmaceutiques, vétérinaires,
- produits agricoles et industriels auxquels tous les organismes vivants peuvent être potentiellement exposés.

2 filles DES atteintes de cancer engagent une action contre le Laboratoire UCB PHARMA.

2011, audit de l'Association HHORAGES devant l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire pour les Produits de Santé), le 13-10-2011.

Le Professeur Ana Soto (TUFTS University, USA) explique que des souriceaux exposés *in utero* au BPA présentent des troubles de comportement ; ils sont surnommés «souriceaux popcorn» tant ils s'agitent et sautent comme des grains de maïs.

2012, le Parquet de Paris accepte après une difficile procédure, l'instruction d'un quatrième dossier en provenance de l'Association HHORAGES.

2013, les associations sont devenues «médiateurs de connaissance». Des questions parlementaires ont été écrites au gouvernement, à l'attention de Marisol Touraine - ministre des affaires sociales et de la santé. (Question publiée au J.O le 22/01/2013 p. 679. Réponse publiée au J.O le 14/05/2013 p. 5095. Date de signalement: 23/04/2013). L'Union Européenne n'a toujours pas défini ce qu'était un perturbateur endocrinien, définition qui devrait être établie au 31-12-2013.

2014, un texte sur la santé environnementale a été adopté par Ségolène Royal ; il est défini en 5 points :

1) C'est la période qui fait le poison (et non plus la dose) et la gestation est une des périodes les plus sensibles.

2) De faibles doses peuvent avoir des effets plus importants que de fortes doses.

3) Il faut prendre en compte «l'effet cocktail ».

4) Il faut tenir compte de « l'effet latence », c'est à dire que, alors qu'il ne reste plus aucune trace du produit, les effets délétères perdurent : (rémanence).

5) L'effet transgénérationnel, véritable bombe à retardement, est à craindre.

Pour les plaintes de HHORAGES, changement impromptu de magistrat instructeur; Me Bertella-Geffroy est déplacée alors qu'elle allait mettre les laboratoires incriminés en examen ; elle est remplacée par deux nouvelles juges d'instruction au Pôle de Santé Publique.

2015, interdiction du bisphénol A dans les biberons plastiques, puis dans les contenants alimentaires. Vote d'une loi prohibant d'autres produits tels que les phtalates, les parabens, les actiphénols. Rôle très important du Réseau Environnement Santé présidé par André Cicoella, chimiste, toxicologue et chercheur français en santé environnementale, spécialiste de l'évaluation des risques sanitaires et lanceur d'alerte. Soutenance de la Thèse de Doctorat ès Sciences du Docteur Oussama Kébir (Docteur en Médecine) intitulée : « Epigénétique et Psychose. Étude génétique des enzymes de la machinerie de régulation épigénétique ». En juin 2015, HHORAGES intervient comme invitée dans le Colloque « Les Pathologies neuro-développementales et l'Environnement ».

2016, l'avocat de HHORAGES (Me Teissonnière) déplore **le Non-Lieu** prononcé par les deux nouvelles magistrates instructrices (15 Novembre 2015) à l'encontre des quatre plaignants de HHORAGES ; la décision de la Chambre d'accusation est toujours attendue **suite à l'Appel** pour revoir leur stratégie.

2017, le tribunal de Grande Instance de Nanterre examine les plaintes de «2 filles DES» qui au Civil demandent réparation auprès du laboratoire UCB PHARMA pour faire reconnaître les troubles de leurs enfants (3^e génération). Leur cas pourrait faire jurisprudence. HHORAGES lance un projet de collaboration avec l'Association « Les Filles DES » dans le cadre de leur action au civil.

5 juillet 2017, Nicolas Hulot accepte la proposition de définition de Perturbateurs Endocriniens (bien incomplète et laxiste), proposée par la Communauté Européenne. Aujourd'hui la France a fait le choix politique de ne pas s'opposer à l'utilisation de certains de ces produits toxiques.

À la lecture de l'ensemble des 12 derniers HHORAGES Infos, j'ai senti l'amour, le courage et la force des mères qui ont donné la vie, face à la souffrance de leurs enfants devenus victimes. Elles ont accepté l'inacceptable, leurs âmes sont marquées par cette souffrance. C'est bien là, la double peine : être en souffrance et rencontrer le déni, l'incompréhension, l'ignorance, le rejet même dans sa propre famille et son entourage, et la non reconnaissance quand ce n'est pas l'ironie d'un milieu qui porte en partie la responsabilité de ces vies gâchées et volées (les « Vies Brisées sur ordonnance » de René Alexandre). Chez les enfants DES, filles ou garçons : troubles du comportement, imprévisibilité de l'humeur, gestion difficile des émotions, difficultés relationnelles et autres... les hormones sont dans ces organismes humains comme un orchestre qui fait une cacophonie. Pour nous, familles concernées, «propriétaires de notre chagrin», nous constatons les addictions, les angoisses, les insomnies, les obsessions et trop souvent les suicides ; malgré tout cela, nous continuons à les aimer. Nous qui pensions être passeurs d'amour, nos enfants sont devenus otages... quelle injustice ! Mais au-delà, nous culpabilisons d'être les auteurs de leur vie et de leur laisser un tel héritage... C'est pourquoi nous persistons dans notre combat. Nous avons ouvert une porte pour ne pas ensevelir cette perception de notre douleur intérieure dans le silence ; cette porte, nous ne devons pas la refermer car nous savons que le plus dur est de continuer à vivre après ! Il faudra ensemble la refermer, comme on sait le faire avec cette douleur aveugle et sourde, mais pas muette.

Simone Veil, une femme qui ne s'est pas trompée de combat, a souvent dit : « il ne faut rien lâcher ! »

C'est « l'effet papillon », petites causes, grandes conséquences...

Pourtant jolie comme expression !

Petites choses... mais dégâts immenses !

Le papillon s'envole.... tout bat de l'aile.

Chanson de Bénabar

Aimée Iglésias, Maman d'Héloïse (1976-2010)

Merci à Mauricette et Marie-Odile d'avoir relu et amendé ce texte.

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**

qui vous fera parvenir une attestation fiscale

REMERCIEMENTS

**Nous remercions la Mutualité Française Pyrénées Orientales (7 cours Palmarole, Perpignan)
qui nous offre l'ensemble des tirages d'HHORAGES-INFO N°13**

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