



HHORAGES - *INFOS* numéro 16 - juin 2020

Halte aux HORMONES Artificielles pour les Grossesses

SOMMAIRE

Édito de la Présidente	1
Annulation de l'Assemblée générale	
Hommage à ceux qui nous ont quittés	2
Rapport moral d'activités 2019	3-6
Articles parus et sous presse en 2019	6-7
Informations judiciaires	7-8
Extraits de quelques publications	8-13
Adhérez et faites adhérer vos amis	14

IMPORTANT

Retenez déjà la date de notre prochaine AG :
SAMEDI 20 MARS 2021
De 9h à 17h avec pause déjeuner de 12h à 14h

FIAP
Salle Oslo
30 rue Cabanis, 75014 PARIS

HHORAGES-FRANCE

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

Site : www.hhorages.com
E-mail : hhoragesfrance@gmail.com

Présidente : Marie-Odile Soyer-Gobillard
(CA du 02/06/2010)

Secrétaire : Pierre Datry

Trésorière : Mauricette Puillandre
mauricette.puillandre@orange.fr

Trésorière-adjointe : Yette Blanchet
yette.blanchet@orange.fr

Édito par Marie-Odile Soyer-Gobillard, Présidente

Chers adhérents et amis,

Grâce aux familles qui constituent la cohorte de l'Association HHORAGES, maintenant inscrite au portail épidémiologique de l'INSERM (Institut National pour la Recherche Médicale), nous avons pu effectuer des observations convaincantes qui nous ont permis de publier en 2019 plusieurs articles scientifiques. Dans l'un d'eux sont décrits pour la première fois chez les enfants exposés *in utero* les méfaits des progestatifs de synthèse (PS) sur leur neuro développement. Jusqu'à présent nos objectifs étaient de nous intéresser aux méfaits du diéthylstilbestrol (DES) ou de l'éthinylestradiol (EE) sur le développement du cerveau de nos enfants. Et l'on nous disait que la progestérone de synthèse n'était pas toxique : nous démontrons que les troubles psychiatriques sont les mêmes que ceux provoqués par le DES et avons trouvé d'autres études très récentes démontrant leur toxicité, en lien avec les troubles du spectre autistique (TSA) chez les enfants exposés *in utero*. Vous trouverez des extraits de ces travaux en français dans ce bulletin.

Au plan juridique, malgré des dossiers très complets et bien argumentés, malgré les dernières découvertes en Biologie moléculaire sur les effets du DES sur le neuro développement (voir plus loin), après avoir perdu notre combat en appel devant le tribunal Pénal pour les quatre premiers dossiers présentés, deux autres dossiers présentés devant le tribunal civil ont également échoué en première instance et sont en cours d'appel. Les juges, s'appuyant sur des travaux anciens (2007, 2011) concluent que le lien de causalité n'est pas certain ; de plus, le Laboratoire UCB Pharma concerné est très puissant et très convaincant dans sa défense. Avec la pandémie du COVID, toutes les instances ont arrêté de fonctionner pendant 3 mois : les nombreux autres dossiers seront déposés au cours du mois de Juin. Prenons patience et continuons notre combat. Merci à toutes les familles concernées qui continuent à nous accorder leur confiance et à nous soutenir. Continuez à adhérer ou adhérez de nouveau sinon votre Association ne pourra pas survivre !

Ce bulletin va vous renseigner sur nos activités au cours de l'année 2019 : en effet, nous avons finalement choisi d'annuler notre Assemblée Générale par mesure de précaution. Vous devrez donc voter par retour de courrier.

Bonne lecture !

À Perpignan, le 31/05/2020
Marie-Odile Soyer-Gobillard, PHD
Présidente de HHORAGES,

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

Hommage à ceux qui nous ont soutenus et quittés, et dont hélas la liste s'allonge d'année en année

Le Professeur Edouard ZARIFIAN, le Professeur Jean CASTON, le Docteur Henri PEZERAT, René ALEXANDRE, Pierre ALCHOURROUN, Geneviève GOBILLARD, Michel DATRY, Frédéric BLANCHET, le fils de Yette, et plus récemment son époux Francis BLANCHET, Sylvain ORLANDI, Bertrand HEMMERDINGER, époux de notre vice-Présidente Denise JOURDAN-HEMMERDINGER notre ami Charles ZELWEIR, membre du CA et ancien chercheur au CNRS, le Professeur Jacques SOYER mon ex-mari pendant 20 ans et le père de mes deux enfants est décédé en décembre dernier : ayons pour eux et pour tous les autres un instant de recueillement, la liste est hélas toujours plus longue chaque année.

Dès la fondation de Hhorages le Professeur Edouard ZARIFIAN Psychiatre de renommée mondiale nous a encouragés et conseillés. Le Professeur Jean CASTON était quant à lui un ami de longue date et un grand scientifique. Sa modestie et sa gentillesse n'avaient d'égales que sa grande culture scientifique et son esprit expérimental des plus rigoureux. Ami de René ALEXANDRE, il avait rejoint dès le départ l'Association HHO-RAGES et avait recommencé à notre demande un travail très précis sur les effets de l'Ethinyl estradiol chez les rates gestantes, démontrant ses effets délétères sur le comportement des rats exposés *in utero*.

Quant à Henri PEZERAT, ce grand scientifique écotoxicologue nous a aidés et conseillés en particulier dans l'établissement de nos questionnaires détaillés, indispensables à l'établissement de notre base de données et nous a introduits auprès du cabinet de Me J.P.TEISSONNIERE. René ALEXANDRE a effectué un travail de pionnier, il est le premier en France à avoir émis l'hypothèse d'un lien de causalité entre troubles psychiques des enfants et exposition *in utero* aux hormones de synthèse.

Je rappelle également le souvenir de notre ami Michel DATRY, Secrétaire de HHORAGES, qui nous a quittés en août 2016 après un cancer foudroyant. Qui dira le souvenir de son amitié, de sa culture, de son élégance et de son efficacité comme Secrétaire et collaborateur efficace... Il nous manque cruellement!

Nous ne vous oublions pas, et nos enfants décédés non plus.
En leur souvenir, recueillons-nous quelques instants.

RAPPORT MORAL D'ACTIVITÉS POUR L'ANNÉE 2019

Comme je le répète chaque année, notre questionnement fait partie de celui plus général des effets sur la santé des Perturbateurs Endocriniens (dont les hormones estrogènes de synthèse, DES, EE, Progestérone de synthèse ou Progestins, font partie) et qui apparaissent de plus en plus dans le débat public et dans le débat politique. Cette pollution a été créée de toute pièce par l'activité humaine dans un but hyper lucratif (le DES n'était pas breveté et était très peu onéreux à fabriquer) : il sert maintenant de modèle à de nombreuses études.

Avant d'aborder le rapport moral proprement dit, je veux vous annoncer les mauvaises nouvelles : deux plaignants adhérents à HHORAGES ont perdu leur procès en 1^{ère} instance devant le Tribunal Civil. L'avocate de ces plaignants a fait appel pour ces deux dossiers. Je cite de manière anonyme un extrait de l'un des attendus : « En défense, la société UCB Pharma produit la brochure actualisée en 2011 de l'ANSM qui indique que les études menées sur ce sujet n'ont pas permis de conclure à l'existence d'un lien de causalité entre Distilbène et troubles psychiatriques. L'étude de Verdoux en 2007 produite en défense ne retrouve pas non plus un tel lien de causalité. Il s'infère de ces éléments que les demandeurs échouent à rapporter la preuve que les conditions de la responsabilité de la société UCB Pharma sont réunies. Les éléments apportés au tribunal au soutien de leurs demandes sont insuffisants à établir une faute du laboratoire et ne démontrent pas en tout état de cause l'existence d'un lien de causalité entre l'ensemble des troubles invoqués par Madame G., notamment psychiatriques, et son exposition *in utero* au Distilbène ». Les plaignants ont fait appel. Trois autres dossiers ont été ensuite déposés, précédant plus d'une vingtaine d'autres dossiers.

L'an dernier Annie Renaud, membre du C.A. nous avait fait part de son projet de mettre en relation des familles de HHORAGES dans un but de soutien amical. « La tentative de mettre en relation les adhérent(e)s d'HHORAGES pour échanger sur leurs problèmes, leurs vécus... n'a pas été très fructueuse » dit-elle. « Enfin, le listing m'a permis de rentrer en contact avec une personne de ma région d'origine avec laquelle j'ai beaucoup échangé et que je dois revoir cet été. C'est ainsi que j'aurais souhaité faire fonctionner cette « chaîne de solidarité » : mettre en contact les gens géographiquement proches pour parler, se rencontrer, se soutenir ... mais encore faut-il que les adhérent(e)s soient volontaires. J'envisage toujours de contacter les personnes proches de mon lieu d'habitation dans l'Aude dans un premier temps. Pour les personnes plus éloignées, j'attends leurs demandes ». (Tel. Annie Renaud : 06 31 31 06 96).

En 2019 nous avons continué d'accueillir de nouveaux témoignages par mail, courrier postal, communications téléphoniques. Ce sont Mauricette PUILLANDRE malgré des aléas de santé et Yette BLANCHET qui s'occupent de cette lourde charge ainsi que de la préparation des dossiers destinés à nos avocats et à la procédure civile, ce qui est une très lourde tâche dont je les remercie bien chaleureusement. Aimée IGLESIAS est rentrée en contact avec un certain nombre de personnes et a effectué l'envoi des courriels de convocation à l'AG d'après le listing construit par Yette, Pierre DATRY nous transférant les courriels et messages arrivant à l'Association dont je rappelle que le siège social est resté au domicile de Pierre DATRY après le décès de Michel.

À ce jour (Mai 2020) nous possédons **1331 témoignages écrits**, avec plus de 200 ordonnances ou dossiers médicaux. L'ensemble de ces témoignages constitue un ensemble précieux de données (des « data »), surtout lorsqu'ils sont consolidés par des ordonnances, des attestations médicales et/ou chirurgicales. C'est grâce à ces data que la « cohorte de HHORAGES » est désormais inscrite au portail épidémiologique de l'INSERM, l'Institut National pour la Recherche Médicale.

Des enfants DES et des petits enfants (3^{ème} génération) sont signalés comme porteurs de troubles somatiques et psychiques: en particulier nous sommes frappés par le nombre important de cas d'autisme de type Asperger chez ces derniers. Nous avons pu lister aussi d'autres troubles somatiques, parfois très graves : anencéphalie, sténose du pylore, agénésie des bras (pas de bras), de la main (pas de doigts), dynesis vertébrale, malformations du pied, du pied et de la main, de la hanche, 1 seul rein, absence de conduit auditif...soit plus de 75 dossiers.

En ce qui concerne votre Présidente, outre la rédaction d'articles, de rapports ainsi que du bulletin *Hhorages Infos 15* de septembre 2019, je me suis rendue à plusieurs reprises à Montpellier pour travailler avec le Professeur Charles SULTAN et l'équipe d'Endocrinologie Pédiatrique. Je vous rappelle que nous avons publié début 2016 un article dans la Revue Internationale à Comité de lecture, *Gynecological Endocrinology*, dans lequel nous avons analysé une cohorte de 1002 enfants dont une grande partie des exposés *in utero* aux estrogènes de synthèse DES et Ethinyl Estradiol portent des troubles psychiatriques.

Début 2019 j'ai publié avec l'équipe SULTAN un article dans lequel sont décrits pour la première fois les troubles somatiques et psychiatriques induits chez les enfants exposés *in utero* aux progestatifs de synthèse. Ils ont de même nature que ceux qui sont induits par l'exposition au DES ou à l'EE. En résumé : sur 1200 familles ayant témoigné auprès de HHORAGES, 44 mères ont été traitées une ou plusieurs fois par un ou des progestatifs synthétiques seuls. Ces 44 mères ont eu en tout 115 enfants.

Liste des Progestatifs :

Progestérone retard Pharlon 500 : 29; Progestérone retard Pharlon 500 + Luteran: 2;
 Progestérone retard Pharlon + Duphaston : 1;
 Lutéran : 7; Lutéran + Duphaston : 1; Lutéran + Duvadilan: 1; Lutéran + Tocogestan : 1;
 Lutogyl : 3; Lutogyl + Trophodilan+ Tocogestan: 1; Lutogyl + Cycladiène : 1;
 Tocogestan : 2; Utrogestan : 3; Utrogestan + Tocogestan : 1
 Duphaston : 2; Organon : 1; Norluten + Enidrel :1.

Résultats : Nb total d'enfants : N= 115

Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Premier nés	Cadets	Nés après une exposition précédente : N=35
Non exposés : N=18	Exposés + Troubles : N=62	
Aucun troubles	Exposés sans troubles : N=7	Troubles Psy : N=1

Parmi les enfants porteurs de troubles psychiatriques, garçons et filles sont également porteurs de troubles somatiques tels que :

- Garçons : Hypospadias (1), pas de méat urinaire (1), méga uretère bilatéral (1), urètre rétréci (1), cryptorchidie bilatérale + ambiguïté sexuelle (1), cryptorchidie unilatérale (1).
- Filles : Stérilité hormonale (3), hirsutisme + énurésie (1), énurésie (2), hirsutisme (2), hermaphrodisme (1).

En conclusion : Ces résultats suggèrent fortement que les progestatifs de synthèse induisent des troubles du neuro développement déclenchant des troubles psychiatriques à la post adolescence.

Après notre dernière AG de mars 2019 j'ai effectué plusieurs conférences et communications à congrès, rédigé plusieurs articles scientifiques et chapitres dans des livres sur invitation :

Lausanne : 14 Mars 2019, Conférence sur invitation, Titre : Perturbateurs endocriniens, Hormones de synthèse : « Tous exposés, Tous concernés ». Conférence sur invitation, Rencontres culturelles de la SVN, Lausanne (Suisse).

Paris : 16 Mars 2019, Exposé lors de l'AG 2019, Titre : Exposition prénatale au DES et autres composés stéroïdes : impact sur le développement du cerveau.

Paris : 20 Mars 2019, Congrès national de Gynécologie et Obstétrique Pratique (Palais des Congrès) : Le scandale du DES 60 ans après : Diéthylstilbestrol (DES) et troubles psychiatriques : de sérieuses préoccupations. 29^{ème} Salon de Gynécologie Obstétrique Pratique, Palais des Congrès de Paris, 20 Mars 2019.

Montpellier : 17 Juin 2019, Enseignement à des médecins dans le cadre du Diplôme Inter Universitaire (DIU) de Médecine Environnementale, Titre : Diéthylstilbestrol et Système Nerveux Central.

Perpignan : 6 Septembre 2019, Conférence devant le GEM (Groupe d'Entr'aide Mutuelle) de l'UNAPEI, Titre : Perturbateurs endocriniens et conséquences de leur exposition.

Banyuls-sur-mer : Octobre 2019, Amis du Laboratoire Arago, Sorbonne Université, (Paris). Titre : Perturbateurs endocriniens, Hormones de synthèse : Tous exposés, tous concernés.

Je tiens tout d'abord à rappeler les résultats très importants publiés en 2017 par RIVOLLIER et al. (Équipe du Professeur M.O. KREBS) dans le cadre du projet PICRI financé par la Région Ile de France et par l'Agence Nationale de la Recherche, à partir de prélèvements sanguins effectués sur des familles et patients de la cohorte de HHORAGES.

Titre de la publication : *Methylomic Changes in Individuals with Psychosis, Prenatally Exposed to Endocrine Disrupting Compounds : Lessons from Diethylstilbestrol.*

Auteurs : F. RIVOLLIER et al. *Plos One*, avril 2017.

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

Matériels et méthodes : 75 frères et soeurs issus de 31 familles de Hhorages dont au moins un membre fut exposé *in utero* au diéthylstilbestrol ou à l'EE ont été recrutés. Les témoins intrafamiliaux sont les frères et soeurs aînés n'ayant subi aucune exposition et ne souffrant d'aucune pathologie. Une évaluation neuropsychiatrique a été réalisée.

À l'aide d'une puce de méthylation les variations de méthylation de 411 947 CpG* ont été analysées.

*CpG: Cytosine près Guanine

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

- **Le gène ADAM TS9** est impliqué dans le contrôle de la forme des organes pendant le développement (utérus et organes reproducteurs) et également dans certains cancers; il joue aussi un rôle critique dans le contrôle du développement du Système Nerveux Central.

- **Le gène ZFP 57** (situé sur le chromosome 6), exprimé très tôt dans le développement, est un régulateur de

transcription en lien direct avec le phénomène de méthylation et le neurodéveloppement.
Le travail se poursuit.

Dans le cadre du jugement concernant deux de nos dossiers, les juges du Tribunal Civil n'ont pas tenu compte de ces résultats se fiant à une expertise contradictoire fournie par un épigénéticien belge, spécialiste en cancérologie du sein, à la demande des Laboratoires UCB-PHARMA.

Articles parus et sous presse en 2019 rédigés à partir des données («data») fournies par l'observation de la cohorte de HHORAGES

- SOYER-GOBILLARD, M.O., PUILLANDRE, M., 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 115 children from the HHORAGES Association. *Gynecological Endocrinology*. 2019, 35 (3), 247-250. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1512968>

- SOYER-GOBILLARD M-O, GASPARI L. & SULTAN CH. Evidence for a link between *in utero* exposure to synthetic estrogens and progestins and mental disorders: a long and crucial history. *In : Psychopathology : An International and Interdisciplinary perspective*. Ed. Robert Woolfolk, Lesley Allen, Federico Durbano & Floriana Irtelli. IntechOpen, London, (2020). pp. 7-22. ISBN 978-953-51-6626-9.

-SOYER-GOBILLARD M-O. Participation de l'Association HHORAGES à la Recherche Scientifique. Rapport pour l'INSERM (*Collège des Relecteurs de Projets Cliniques*), 2019, 9pp.

- SOYER-GOBILLARD, M. O., GASPARI, L. & SULTAN CH. (2019). Dangers pour les enfants exposés *in utero* aux progestins synthétiques. *Pratique*, 88, (Dossier «L'Enfance en danger»).

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

- SOYER-GOBILLARD M-O., GASPARI L. & SULTAN CH. (2020). Le scandale du DES 60 ans après : de sérieuses préoccupations. *Journal de Gynécologie et Obstétrique Pratique*, N° 321, pp 10-11.

- GASPARI, L., PARIS, F., SOYER-GOBILLARD, M-O., KALFA, N., HAMAMAH, S. & SULTAN, CH. (2020). Le fœtus, cible privilégiée des perturbateurs endocriniens environnementaux. *Journal de Gynécologie Obstétrique Pratique*, N° 322, pp 18-19.

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

Nous poursuivons les observations à partir de notre cohorte et je remercie toutes les familles qui participent à nos recherches en répondant à nos questionnaires ou en envoyant des compte rendus médicaux: nous avons initié un travail sur la présence d'ovaires polykystiques chez les filles DES, kystes qui ont souvent été à l'origine d'hystérectomies totales ou partielles et qui en tous cas amputent lourdement nos amies Filles DES dans leur vie personnelle et procréative: plus de 30 dossiers sont en cours d'analyse et un article est en cours de rédaction: ce sont des preuves supplémentaires s'accumulant pour nos actions judiciaires. Pour rédiger ces publications en cours, j'ai invité chez moi à Perpignan en juillet dernier la famille de Professeur Charles SULTAN-Laura GASPARI et leurs 2 fillettes. Ainsi tous les après-midi étaient studieux (avec l'aide de baby sitters !). Merci à toutes celles qui ont participé et envoyé les documents médicaux indispensables à ces publications.

En conclusion, l'effet trans-générationnel du DES démontré chez l'animal (jusqu'à 8 générations chez la souris) et maintenant chez l'Homme, constitue une véritable bombe à retardement aussi bien aux plans somatique que psychique. La cohorte de HHORAGES constitue un exemple « grandeur nature » des dégâts provoqués par les hormones de synthèse qu'elles soient estrogéniques ou progestatives, perturbateurs endocriniens, sur le développement des enfants imprégnés *in utero*. En 2004 déjà la grande scientifique Théo COLBORN*, disait : « Le fœtus ne peut être protégé des perturbateurs endocriniens, quels qu'ils soient, qu'à la dose Zéro ».

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

INFORMATIONS JUDICIAIRES

Maître Jean-Paul TEISSONNIERE et Maître Nadine MELIN

Maître Jean-Paul TEISSONNIERE nous communique par le truchement de Maître Nadine MELIN que les trois premiers dossiers de plainte devant le Tribunal Civil (dossiers de Mesdames M. P., Y.B., MO. S-G.), ont été déposés en Juillet 2019 devant le Tribunal de Grande Instance de Nanterre.

Une audience de **mise en état*** était prévue mais elle a été annulée pour cause de confinement et remise à une date ultérieure pas encore précisée.

Quant aux 23 autres dossiers, ils viennent juste d'être complétés pour être présentés ensemble courant juin 2020 devant le Tribunal de Grande Instance de Nanterre.

***Mise en état** : C'est lors de la phase de la mise en état que l'affaire est instruite. C'est dans cette phase que les parties échangent leurs conclusions et communiquent leurs pièces. L'affaire doit être ainsi mise en état d'être jugée. Grâce à la mise en état, le débat judiciaire est canalisé.

Une première assignation a été délivrée, au cours de l'été 2019, aux laboratoires SA UCB PHARMA, SA EFFIK, SAS BAYER HEALTHCARE qui produisaient le DES (Distilbène), l'Ethinyl Oestradiol et la Progesté-
rone synthétique afin de voir leur responsabilité reconnue du fait de la diffusion de ces hormones de synthèse comme étant à l'origine des troubles psychiatriques et/ou somatiques dont souffrent les enfants exposés *in utero*.

Cette assignation a la particularité de viser non pas les effets somatiques provoqués par cette exposition, pour lesquels les laboratoires ont déjà été condamnés, mais les effets psychiatriques graves pour les enfants exposés *in utero* de type schizophrénie, bipolarité, anorexie/boulimie etc.

L'association HHORAGES (Halte aux HORmones Artificielles pour les GrossessES), dont vous êtes adhérents, travaille activement, depuis de longues années, à la démonstration du lien de causalité entre ces hormones de synthèses et ces troubles psychiatriques et a, donc, réuni une littérature scientifique internationale abondante à ce sujet. Cette littérature a été confortée par des études récentes qui nous amènent, aux côtés des familles, victimes de ce désastre sanitaire à assigner les laboratoires qui ont produit et diffusé ces hormones.

Le confinement imposé par la crise sanitaire que nous traversons a retardé le dépôt de notre deuxième assignation portée par un plus grand nombre de familles. Notre Cabinet œuvre, actuellement, pour que cette deuxième assignation, que nous avons annoncée aux adhérents de l'association HHORAGES, puisse être délivrée au cours des 15 premiers jours du mois de juin.

Il s'agit des premières procédures d'envergure visant à voir reconnaître la responsabilité des laboratoires pharmaceutiques sur la question spécifique de l'atteinte psychiatrique des enfants des femmes à qui ces hormones ont été prescrites, sans qu'elles n'aient eu connaissance des drames que cela pourrait engendrer dans leurs familles.

Ces assignations mèneront à un débat devant les juridictions civiles et non plus pénales. En effet, après de longues années de procédure devant le Juge d'Instruction puis, en appel, devant la Chambre de l'Instruction, la procédure pénale n'a pas pu aboutir du fait de la difficulté tenant à la preuve du lien de causalité, qui en matière

pénale est stricte, ce lien devant être direct et certain.

C'est ce qui nous a amené, en concertation avec l'association HHORAGES, à privilégier, désormais, des procédures qui seront menées devant les juridictions civiles, où le régime de la preuve est différent. En effet, la preuve du lien de causalité, en matière civile est plus souple, n'étant pas strictement enfermée dans le cadre d'une preuve d'un lien direct et certain. Grâce au travail ininterrompu et impliqué de l'association HHORAGES, nous sommes en mesure de soutenir un argumentaire scientifique fort qui constituera un faisceau de présomption appuyant notre demande de voir reconnaître qu'il existe bien un lien entre l'exposition *in utero* à des hormones de synthèse et le développement de pathologies psychiatriques. Ces procédures civiles ont pour objet de voir reconnaître ce lien de causalité, la responsabilité des laboratoires pharmaceutiques et la demande d'indemnisation des préjudices subis par les victimes exposées *in utero* et par leurs familles proches.

Nous avons pour volonté, avec l'association HHORAGES, de rappeler le drame que vivent vos familles et de rechercher, activement, la responsabilité des laboratoires.

Me Nadine Melin

EXTRAITS DE QUELQUES PUBLICATIONS

En décembre 2019, nous avons publié un article on line sur le site de la Revue Médicale « PRATIQUES », Cahiers de la Médecine Utopique, N°88-Janvier 2020.

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

Titre : « Dangers pour les enfants exposés *in utero* aux progestatifs de synthèse »

Auteurs : [Marie-Odile Soyer-Gobillard*](#), PH.D., **Laura Gaspari**, M.D. **Charles Sultan**, M.D., PH.D.

Note de lecture par Marie KAYSER de l'article *Dangers pour les enfants exposés in utero aux progestatifs de synthèse*.

C'est l'alerte lancée par les auteurs de l'article qui relatent trois études récentes concernant les effets délétères de l'exposition *in utero* à des progestatifs de synthèse (PS) sur le neuro développement. Alerte d'autant plus importante que, dans certaines de ces études, un mécanisme épigénétique** a été mis en évidence ce qui implique un risque important d'effet trans-générationnel.

Cette alerte s'inscrit en divergence avec l'avis du Centre de Référence sur les agents tératogènes (CRAT) qui estime que « les données publiées chez des femmes exposées à la progestérone en cours de grossesse sont très nombreuses et rassurantes ». Les femmes peuvent être exposées à des PS pendant leur grossesse dans des contextes différents : en prévention lors de fausses couches à répétition (efficacité en débat), lors de grossesse survenant sous contraception estroprogestative, du fait d'expositions environnementales...

La première étude relatée, porte sur la cohorte de Hhorages, une association nationale de soutien aux patients. Elle montre chez les enfants exposés *in utero* aux PS une augmentation indiscutable des troubles psychiatriques, accompagnés ou non de troubles du développement sexuel.

La deuxième étude menée par des chercheurs chinois montre qu'après injection d'un PS à des rates gestantes, une partie de la progéniture présente un comportement de type autistique et qu'il y a corrélation de ces troubles avec un phénomène épigénétique.

Les chercheurs ont confirmé ces travaux par une étude épidémiologique cas-témoins menée auprès de la population chinoise de l'île de Hainan. Certains facteurs sont présents de manière significative dans les ATCD des mères des enfants de 0 à 6 ans présentant des Troubles du Spectre Autistique (TSA) : utilisation d'un PS pour prévenir une menace d'avortement, prise d'un contraceptif progestatif au moment de la conception, consommation de fruits de mer contaminés par un progestatif au cours du premier trimestre de la grossesse (dans les

élevages aquacoles , des oestroprogestatifs sont administrés aux animaux pour les empêcher de pondre et qu'ils pèsent ainsi plus lourd à la vente !).

Ces chercheurs concluent que l'exposition prénatale aux PS et estro-progestatifs est associée au développement de troubles autistiques.

Une troisième étude porte sur une cohorte danoise : les chercheurs ont analysé le liquide amniotique d'enfants mâles et ont trouvé des concentrations en hormones sexuelles progestatives et surtout oestrogéniques plus élevées dans les cas d'autisme que chez les enfants témoins. Ils concluent qu'un excès d'oestrogènes pendant la vie fœtale est associé au développement de l'autisme dans une plus grande mesure encore que l'excès de progestatifs.

Les auteurs de l'article rappellent que l'analyse d'une cohorte d'enfants de Hhorages a déjà montré, chez des enfants exposés *in utero* à un œstrogène de synthèse : le DES (Diethylstilbestrol), l'existence de troubles psychotiques sévères et que ces enfants présentaient une modification épigénétique au niveau de deux gènes spécifiques impliqués dans le neuro développement, dont l'un était également impliqué dans le contrôle de la morphogenèse des organes, sexuels en particulier, qui sont souvent anormaux après l'exposition au DES. Ils concluent que ces travaux montrent une corrélation entre l'action des progestatifs, des estrogènes et/ou des estro-progestatifs de synthèse sur le cerveau fœtal et les troubles psychiatriques présentés par les enfants exposés ; certains des travaux montrent que cette action relève d'un mécanisme de nature épigénétique, ce qui implique un risque important d'effet trans-générationnel représentant pour les générations futures un danger considérable.

*Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt d'ordre financier en lien avec cet article.

**Mécanisme ne touchant pas les gènes mais intervenant dans leur expression

Le scandale du DES 60 ans après : de sérieuses préoccupations

M.-O. SOYER-GOBILLARD¹, L. GASPARI², C. SULTAN²

1. Paris 6-Laboratoire Arago, Présidente de HHORAGES* (Haute aux HORMones Artificielles pour les Grossesses), Asnières-sur-Oise
2. Unité d'endocrinologie et gynécologie pédiatriques, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU-Université de Montpellier

Les effets somatiques des estrogènes de synthèse et du diéthylstilbestrol (DES) en particulier (malformations génitales, infertilité, cancers) chez les enfants exposés *in utero* sont reconnus depuis longtemps. Ce n'est pas le cas des troubles psychiatriques, bien que des études expérimentales fournissent des données comportementales convaincantes. Nous avons pu démontrer ces effets psychiatriques à partir de la cohorte nationale de patients de HHORAGES*.

Dans la cohorte HHORAGES, les questionnaires de 1 002 enfants exposés *in utero* ont été analysés. Parmi eux 619 présentaient des troubles psychiatriques tels que schizophrénie (17,4 %), bipolarité (26,2 %), troubles du comportement et troubles du comportement alimentaire (8,4 %) ainsi que de nombreux suicides et séries de tentatives de suicide. Les mécanismes moléculaires des effets de ces estrogènes synthétiques sur le cerveau des enfants exposés *in utero* sont de type épigénétique. Récemment élucidés chez de jeunes psychotiques exposés *in utero* au DES/EE de la cohorte HHORAGES, ils démontrent la présence d'une hyperméthylation au niveau de gènes impliqués dans le neuro-développement. La contamination fœtale par le DES doit donc être considérée comme un modèle clinique de contamination prénatale sur le développement et la croissance du fœtus ; son effet transgénérationnel doit inciter à un principe élémentaire de précaution pour les femmes enceintes.

Le cerveau fœtal se développe sous l'influence du milieu hormonal endogène et sous l'influence de substances exogènes à activité hormonale. Les effets somatiques des estrogènes de synthèse (malformations génitales, infertilité, cancers) chez les enfants exposés *in utero* sont reconnus depuis longtemps^[1]. Ce n'est pas le cas des troubles psychiatriques, bien que les études expérimentales fournissent des données comportementales convaincantes. Au-delà des anomalies somatiques bien connues, des troubles psychiatriques graves ont été récemment documentés chez des enfants exposés *in utero* à des estrogènes synthétiques tels que le diéthylstilbestrol (Distilbène®, DES) et l'éthinylestradiol (EE)^[2-3].

Effets psychiatriques des estrogènes de synthèse (DES/EE) chez les enfants exposés *in utero*

Chez l'homme, les travaux concernant l'apparition de troubles du comportement chez les enfants après une exposition *in*

utero aux hormones synthétiques sont peu nombreux. En 2012, Kebir et Krebs^[2] ont analysé plusieurs études épidémiologiques concernant les effets du DES sur les enfants exposés *in utero* et l'apparition de troubles psychiatriques chez ceux-ci. Seules trois grandes études épidémiologiques ont été réalisées : en 1953, 2007 et 2010. La première réalisée par Dieckmann et coll.^[4], reprise par Vessey et coll.^[5] 30 ans plus tard^[5], étaye l'hypothèse d'un lien entre troubles psychiatriques et exposition prénatale au DES : un doublement des dépressions et troubles anxieux a été observé dans la population exposée *in utero*. La deuxième, réalisée par Verdoux et coll.^[6] sur une cohorte de femmes de la Mutuelle de l'éducation nationale (MGEN) conclut qu'il n'y a pas de lien significatif entre l'exposition au DES, les suicides et/ou les consultations psychiatriques ou les hospitalisations. Une analyse détaillée ultérieure a toutefois révélé un certain nombre de biais dans cette étude. Dans la plus récente, menée par O'Reilly et coll. en 2010^[7] sur 76 240 infirmières américaines parmi lesquelles 1 612 ont été exposées au DES *in utero*, les auteurs montrent que les troubles dépressifs et anxieux ont été multipliés par 1,3 dans cette étude. Les troubles du comportement rapportés à la post-adolescence chez les enfants exposés *in utero* étaient la dépression, l'anxiété, la schizophrénie, l'anorexie et la boulimie. Nous avons conduit en 2016 une analyse basée sur 1 182 grossesses provenant de la collecte de questionnaires détaillés^[8] obtenus auprès de 529 familles de l'Association de patients HHORAGES^[9]. Nous avons observé 3 groupes :

Groupe 1 : 180 enfants premiers nés (102 fils + 78 filles) sans exposition au DES ont servi de contrôles intrafamiliaux. Nous avons nommé ce groupe « Pré-DES ». Aucun trouble n'a été observé parmi ces aînés.

Groupe 2 : 740 enfants (315 garçons + 405 filles + 20 mort-nés) nés après une exposition au DES, cet estrogène de synthèse (interdit en 1977 en France) ayant été prescrit seul ou en association avec EE (interdit aux femmes

enceintes en 1980) ; nous avons appelé ce groupe « exposés au DES ». Les troubles psychiatriques ont été déterminés sur la base de dossiers médicaux, de prescription d'antipsychotiques ou d'antidépresseurs et/ou d'hospitalisations psychiatriques.

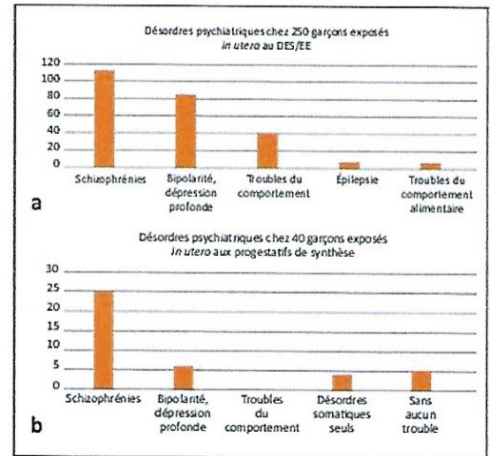
Pour les 250 garçons du groupe 2 (figure 1a) : Schizophrénies : N = 112 ; dépression, troubles bipolaires, anxiété : N = 85 ; troubles du comportement, violence, agressivité et troubles obsessionnels compulsifs : N = 47 ; troubles du comportement alimentaire (TCA) : N = 6 ; la schizophrénie était la pathologie dont la prévalence était la plus élevée. **Pour les 353 filles du groupe 2,** les troubles psychiatriques étaient les suivants (figure 2a) : TCA : N = 75 ; dépression, troubles bipolaires, anxiété : N = 163 ; schizophrénies, troubles schizo-affectifs : N = 53 ; troubles du comportement et troubles obsessionnels compulsifs : N = 62, la prévalence des troubles bipolaires et dépressifs étant la plus importante chez les filles.

La prévalence des troubles psychiatriques présentés par les enfants exposés *in utero* par rapport à la population générale montre une augmentation drastique concernant en particulier les psychoses et les séries de tentatives de suicide (N = 612) et suicides aboutis (N = 32).

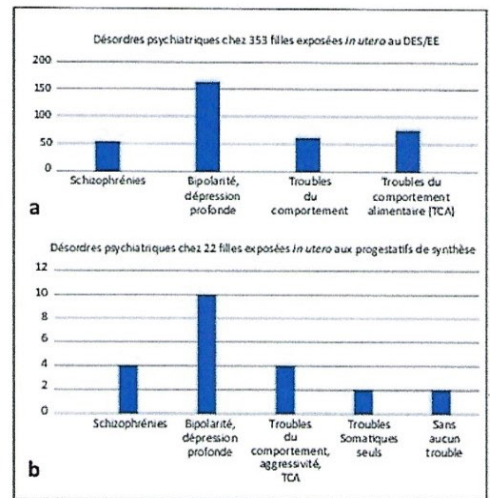
Groupe 3 : 262 enfants (130 fils + 132 filles) nés d'une mère qui avait pris du DES pour une grossesse précédente : nous avons nommé ce groupe « post-DES ». Parmi eux, 6,1 % présentaient des troubles psychiatriques : nous avons émis l'hypothèse d'une rémanence du DES dans les tissus graisseux de la jeune mère, largués au cours de la grossesse suivante^[9].

Impact épigénétique du DES/EE, donc effet transgénérationnel

À l'échelle moléculaire, les actions de ces estrogènes impliquent des mécanismes épigénétiques. À partir de la cohorte



Figures 1. Comparaison entre les troubles psychiatriques observés sur les patients-mâles exposés *in utero* soit aux estrogènes de synthèse (DES, EE) (a) soit aux progestatifs de synthèse (b). HHORAGES data.



Figures 2. Comparaison entre les troubles psychiatriques observés sur les patientes-filles exposées *in utero* soit aux estrogènes de synthèse (DES, EE) (a) soit à des progestatifs de synthèse (b). HHORAGES data.

de HHORAGES, Rivollier et coll.^[10] ont décrit des régions méthylées différentielles spécifiques (DMR) sur deux gènes impliqués dans le neuro-développement. Ces modifications de méthylation semblent vraiment spécifiques car elles n'existent pas dans les contrôles méthylomiques ni chez les aînés non exposés ni chez de jeunes patients psychotiques non exposés au DES^[11]. Ces (hyper)méthylations spécifiques diffèrentielles sont situées sur les gènes ZFP57 et ADAMTS9 impliqués dans le neuro-développement. Les auteurs suggèrent que, chez de jeunes patients psychotiques exposés *in utero* au DES/EE, l'hyperméthylation du gène ZFP57 est associée à une psychose. Le gène ADAMTS9 est impliqué quant à lui dans le contrôle de la forme des organes sexuels, dans le développement de l'utérus et des organes reproducteurs^[12], souvent anormaux après exposition au DES *in utero*, dans le contrôle du développement du système nerveux central^[13] ainsi que dans plusieurs types de

cancers^[14]. Le fait que ce mécanisme moléculaire soit de nature épigénétique (hyperméthylation) implique forcément un effet transgénérationnel^[15]. Dès 1997, Walker & Haven^[16] ont démontré chez la souris un effet multigénérationnel avec intensification sur plusieurs générations, dans la transmission de cancers induits par le DES. En 2011, nous avons pu observer avec Kalfa et coll.^[17] que la prévalence des hypospades induits par une exposition *in utero* au DES était 2 fois supérieure chez les petits-fils DES à celle observée chez des nouveau-nés DES. Il existe donc bien chez l'homme un effet transgénérationnel du DES. Nous avons par ailleurs récemment rapporté les conséquences psychiatriques d'un traitement par la progestérone synthétique pendant la vie fœtale^[18, 19]. Ces données sortent de la problématique de ce rapport. Elles seront néanmoins évoquées comme une conséquence supplémentaire des contaminations fœtales et à titre de comparaison avec celles observées pour le DES.

Comparaison entre effets psychiatriques et somatiques sur filles et garçons exposés *in utero* au DES/EE (figure 1a,2a) ou aux progestatifs de synthèse (figure 1b,2b).

Dans les deux catégories d'exposition *in utero*, DES/EE ou progestatifs de synthèse, la schizophrénie est le trouble le plus répandu chez les garçons exposés et les troubles bipolaires/dépression profonde chez les filles. Les troubles du comportement alimentaires sont signalés seulement chez les filles exposées *in utero* au DES/EE.

Après exposition *in utero* aux progestatifs, parmi les 49 enfants atteints de troubles psychiatriques de notre cohorte, 3 garçons et 7 filles présentaient à la fois des troubles somatiques et des troubles psychiatriques (figures 1 et 2) :

- garçons (3) : hypospadias (1), absence de méat urinaire (1), cryptorchidie bilatérale + ambiguïté sexuelle (1) ;
 - filles (7) : stérilité hormonale (2), hirsutisme + énurésie (1), énurésie (1), hirsutisme (1), hermaphrodisme (1), ambiguïté sexuelle + urètre étroit (1).
- Parmi les 6 enfants exposés souffrant de troubles somatiques seuls nous avons observé :
- pour les garçons (4) : mégarectum bilatéral (1 petit-enfant), cryptorchidie unilatérale (1), hypospadias avec de nombreuses interventions de reconstruction, ambiguïté sexuelle (1) ;
 - pour les filles (2) : stérilité hormonale (2).

Conclusion

Les troubles somatiques chez les garçons et les filles, tels que malformations génitales, stérilité, azoospermie, endométriose, cancers sont maintenant reconnus comme une conséquence de l'exposition au DES ou à l'EE *in utero*. Nos données suggèrent de plus que l'exposition au DES/EE pendant la grossesse est associée à une incidence élevée de troubles psychiatriques avec un risque plus élevé de schizophrénie, les fils DES étant plus touchés que les filles DES et inversement pour la bipolarité.

La contamination fœtale par le DES doit être considérée comme un modèle clinique de contamination prénatale pour l'étude de l'impact de xéno-hormones ou de leurs analogues. Au vu de leurs effets somatiques et psychiatriques, le principe de précaution doit être retenu au plus haut point lors de leur utilisation, en particulier chez les femmes enceintes : de plus, le mécanisme épigénétique de l'action moléculaire du DES sur le cerveau fœtal, qui implique un effet transgénérationnel, constitue un risque pour les générations futures. ❏

Conflits d'intérêt :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun intérêt financier concurrentiel : le financement de l'association HHORAGES-France provient exclusivement des adhésions et des dons de familles et de sympathisants.

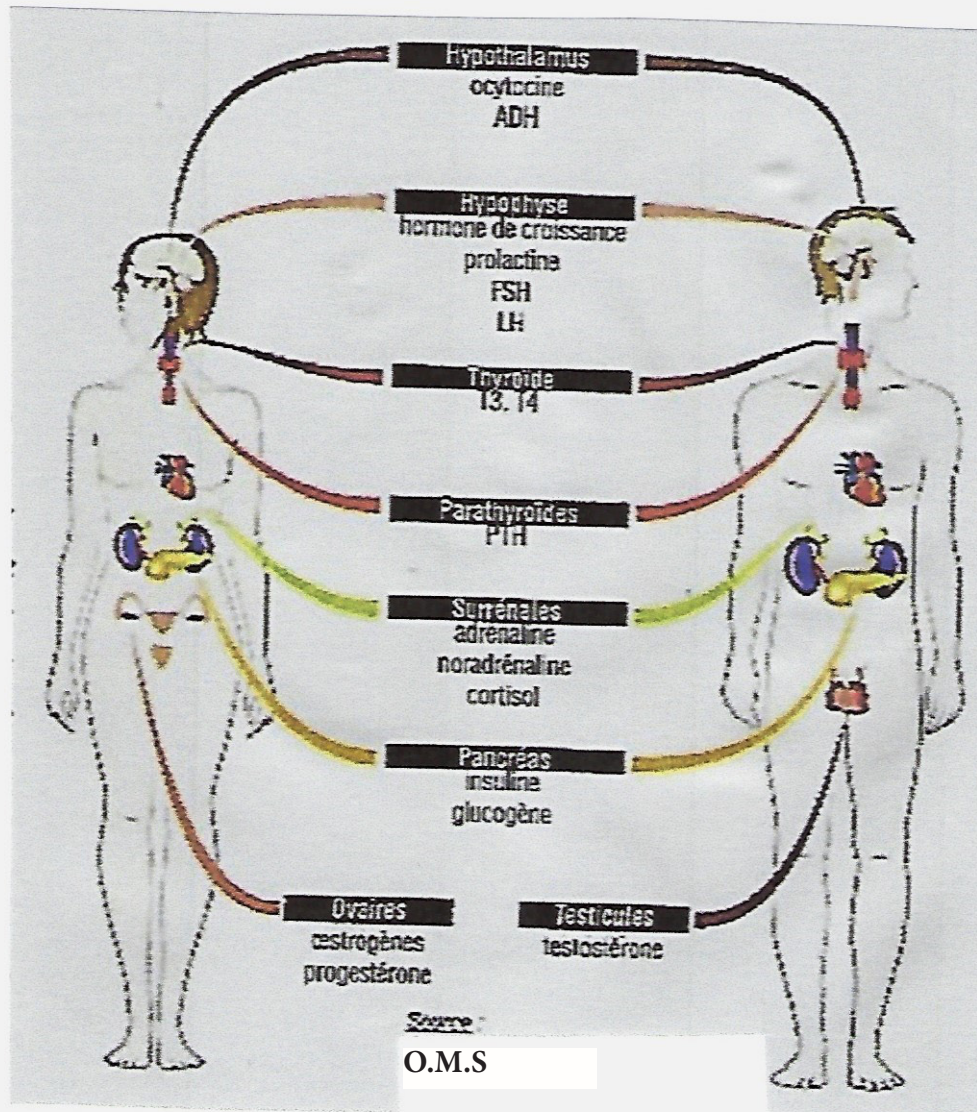
Remerciements :

Nous remercions les membres du bureau de HHORAGES pour leur aide constante ainsi que les familles, qui par leurs témoignages constituent une précieuse source de données.

*HHORAGES : association nationale inscrite au portail épidémiologique de l'INSERM.

Références

1. Toumaire M, Epeboin S, Devouche E. *Thérapie* 2014 ; 69 : 101-14.
2. Kebir O, Krebs MO. *World J Biological Psychiatry* 2012 ; 13 : 84-95.
3. Soyer-Gobillard MO, Sultan C. *Gynécologie-Obstétrique Pratique* 2015 ; 274 : 4-5.
4. Dieckman WJ, Davis ME, Rynkiewicz LM, Pottinger RE. *Am J Obstet Gynaecol* 1953 ; 66 : 1062-81.
5. Vessey MP, Falweather DV, Norman-Smith B, Buckley J. *Br J Obstet Gynaecol* 1983 ; 90 : 1007-17.
6. Verdoux H, Ropers J, Costagliola D, Clavel-Chapelon F, Paoletti X. *Psychological Medicine* 2007 ; 37 : 1315-22.
7. O'Reilly EJ, Mirzai F, Forman MR, Ascherio A. *Am J Epidemiol* 2010 ; 171 : 876-82.
8. Soyer-Gobillard MO, Sultan C. In: *State of the Art of Therapeutic Endocrinology*, Ed Sameh Magdeldin, Niigata University, Japan. InTech, 2012 ; pp. 67-86.
9. Soyer-Gobillard MO, Gaspari L, Paris F, Courtet Ph, Sultan C. *Gynecol Endocrinol* 2016 ; 32 : 25-9.
10. Rivollier F et al. *PLoS ONE* 2017 ; 12(4).
11. Kebir O et al. *Molecular Psychiatry* 2017 ; 22 : 512-8.
12. Mittaz L et al. *Biol Reprod* 2004 ; 70 : 1096-105.
13. Lemarchant S et al. *J Neuroinflammation* 2013 ; 10 : 133.
14. Zhang C et al. *Cancer Genet Cytogenet* 2010 ; 196 : 38-44.
15. Skinner MK. *Mol Cell Endocrinology* 2014 ; 398 : 4-12.
16. Walker BE, Haven MI. *Carcinogenesis* 1997 ; 18 : 791-3.
17. Kalfa N et al. *Fertil Steril* 2011 ; 95 : 2574-7.
18. Soyer-Gobillard MO et al. *Gynecol Endocrinol* 2019 ; 35 : 247-50.
19. Soyer-Gobillard MO, Gaspari L, Sultan C. In: *Mental Disorders*, Ed. R. Woolfolk, IntechOpen, London, 2019 ; 20pp. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.80969>, On line. In press.



Le fœtus : cible privilégiée des perturbateurs endocriniens environnementaux

L. GASPARI¹, F. PARIS¹, M.-O. GOBILLARD-SOYER², N. KALFA³, S. HAMAMAH⁴, C. SULTAN¹

1. Unité d'endocrinologie et de gynécologie pédiatrique, département de pédiatrie, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHRU de Montpellier
2. Association Hmorage France et Université Sorbonne
3. Département de chirurgie et urologie pédiatrique, Hôpital Lapeyronie, CHRU de Montpellier
4. Service de biologie de la reproduction, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHRU de Montpellier

Ces dernières années, de nombreuses données cliniques, épidémiologiques et expérimentales ont contribué à faire émerger le rôle crucial de l'environnement intra-utérin dans la croissance et le développement ultérieur de l'individu⁽¹⁾. L'impact de l'exposition fœtale aux perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE) est venu renforcer le concept de l'origine fœtale d'une pathologie à l'âge adulte⁽²⁾.

Le placenta = barrière : filtre ou éponge ?

Il est admis que le développement du fœtus dépend en grande partie de la formation adéquate du placenta et notamment de son système vasculaire, au début de la vie intra-utérine. Contrairement au dogme généralement admis, le placenta ne représente pas une « barrière » de protection : il est apparu récemment que de nombreux PEE traversent le placenta pour impacter le fœtus et l'ensemble des organes et des tissus⁽³⁾. Dans un travail publié récemment, Van Overmeire et coll. rapportent la présence de pesticides, de plastifiants, de retardateurs de flamme, de composés de filtres UV, de parabènes (cosmétiques) au sein de placentas humains⁽⁴⁾. Parmi les milliers de PEE qui contaminent la femme enceinte, à travers l'eau qu'elle boit, l'air qu'elle respire⁽⁵⁾, les nutriments qu'elle ingère et les produits

qu'elle adsorbe, un grand nombre d'entre eux risquent d'impacter le fœtus⁽⁶⁾ ; il y a quelques années, une étude américaine rapportait, en effet, la présence de 287 PEE dans le sang du cordon de nouveau-nés, reflétant le niveau de la contamination fœtale. Depuis, ces données ont été confortées par plusieurs études qui ont toutes étayé la vulnérabilité de la vie fœtale, la susceptibilité des premiers mois de la vie intra-utérine pour le développement et la croissance du fœtus. De plus, à partir d'études épidémiologiques et expérimentales, il est apparu que la vie fœtale⁽⁶⁾ était déterminante pour l'avenir clinique de l'enfant comme celui de l'adulte. On comprend dès lors pourquoi toute contamination fœtale par des PEE est susceptible d'entraver son développement somatique, psychomoteur et ses capacités de reproduction⁽⁷⁾, illustrant le concept de l'origine fœtale de la pathologie à l'âge adulte (figure 1). Il faut également préciser qu'à partir de modèles animaux, de

cultures de trophoblastes ou d'explants, les PEE sont capables de réduire, voire d'inhiber la formation du placenta et de son système vasculaire, par apoptose cellulaire secondaire à une augmentation du stress oxydant. Il faut désormais considérer que les PEE impactent le développement du fœtus à travers 2 mécanismes : – en altérant la placentation, c'est-à-dire le système vasculaire support de la croissance fœtale⁽⁸⁾ ; – en perturbant l'équilibre hormonal, indispensable à la différenciation et à la croissance du système nerveux, des glandes endocrines, exocrines, du tissu adipeux... La contamination fœtale par les PEE joue un rôle fondamental dans la reprogrammation épigénétique^(9,10) : méthylation de l'ADN, expression de miRNA, etc.

Perturbateurs endocriniens environnementaux

Ce sont des substances chimiques (ou un mélange de substances) fabriquées par l'homme, qui altèrent les fonctions du système endocrinien et induisent des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou au sein de sous-populations. La production de ces substances chimiques a augmenté de manière exponentielle depuis les années 2000. L'agence américaine de l'environnement estime qu'il existe plus de 100 000 substances, dont près de 10 000 sont considérées comme des PEE que nous inhalons, ingérons, respirons, manipulons. Il s'agit de pesticides,

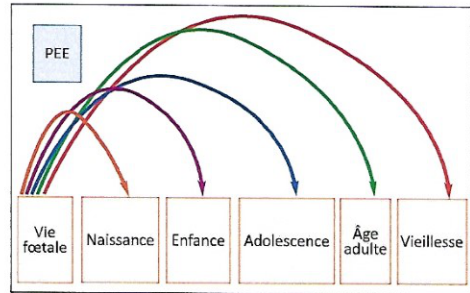


Figure 1. Le concept de l'origine fœtale d'une pathologie à l'âge adulte.

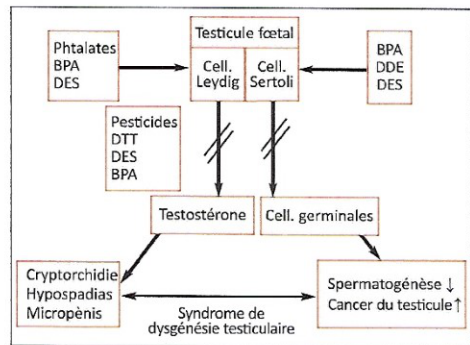
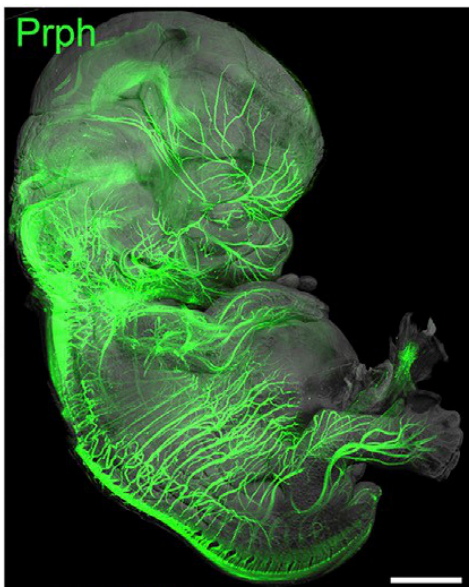


Figure 2. Conséquences de la contamination du testicule fœtal par le PEE : le syndrome de dysgénésie testiculaire.

de plastiques (bisphénol A, phtalates), de cosmétiques, d'estrogènes de synthèse, de métaux lourds, de nanoparticules... La difficulté de matérialiser la contamination par les PEE tient au fait qu'ils sont inodores, incolores, et insipides. Cette épidémie silencieuse, insidieuse et sournoise est d'autant plus nocive qu'elle survient pendant la vie fœtale et qu'elle s'exprimera des mois, des années plus tard.

Principales conséquences cliniques de la contamination intra-utérine

Il s'agit : – en période néonatale : malformations des organes génitaux externes chez le garçon (hypospadias, micropénis, cryptorchidie), retard de croissance intra-utérin ; – pendant l'enfance : retards de développement psychomoteur



Fœtus humain de 8 semaines et son système nerveux périphérique dans sa grande complexité (Prph). D'après Belle, M et al. Cell, 23 Mars 2017 (Elsevier). Echelle barre = 2.000 microns soit 2 mm (0,2cm).

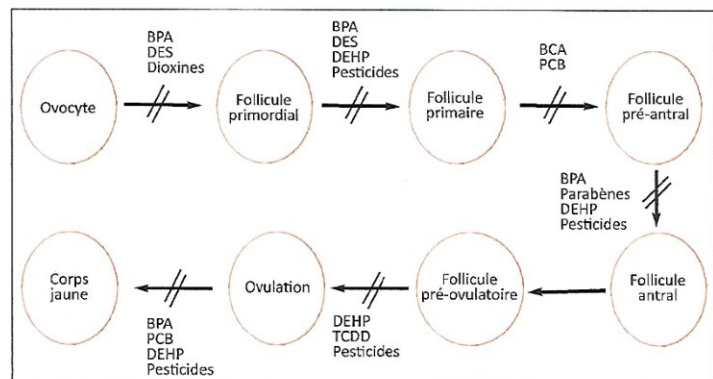


Figure 3. Action des PEE sur le développement de l'ovaire et la maturation folliculaire (vie fœtale/adulte).

(troubles du spectre autistique), obésité, puberté précoce chez la fille ;

– chez l'adulte : réduction de la spermatogenèse (figure 2), risque de cancer du testicule, insuffisance ovarienne prématurée, SOPK, endométriose, risque de cancer du sein, chez la femme (figure 3), syndrome métabolique, diabète de type 2, maladies cardiovasculaires, maladies hépatiques, maladie de Parkinson, cancers hormono-dépendants.

Voilà pourquoi cette période de vulnérabilité maximale que représente la vie intra-utérine imposerait une protection rigoureuse contre cette agression chimique de grande ampleur. En effet, depuis quelques années, la pollution de l'homme et de l'écosystème par les perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE) est apparue comme un problème de santé publique de premier plan.

Discussion

Véritable scandale sanitaire, économique, social, éthique et juridique, la pollution foetale par les PEE impacte le développement de l'homme, contribue à l'explosion des maladies chroniques chez l'adulte et représente une singulière préoccupation pour les générations futures.

Pourtant, l'exemple de la contamination délibérée par l'agent Orange au Vietnam, un puissant pesticide, comme celui du scandale du distilbène, un xénoestrogène, « médicament » prescrit à des milliers de femmes enceintes, aurait dû alerter les médecins, autant que les citoyens et les responsables politiques, sur les dangers des PEE chez la femme enceinte. En effet, dans les années qui suivirent l'épandage aérien de l'agent Orange (dioxine), lors de la guerre américano-vietnamienne, des malformations multiples et des cancers ont été observés chez des milliers d'enfants. De plus, cet impact persiste pendant plusieurs générations. La prescription inconsidérée du distilbène (DES), un xénoestrogène, à des millions de femmes enceintes dans le but de maintenir une grossesse à risque, a généré de nombreuses malformations des organes génitaux internes et externes chez les descendants, un risque élevé de cancer du vagin chez des adolescentes de mères DES, et plusieurs autres anomalies du développement somatique ou psychique. La transmission transgénérationnelle de cette contamination foetale, bien analysée chez l'animal, commence à être documentée chez l'homme⁽¹²⁾ et soulève parmi des experts de la santé environnementale une interrogation tout à fait légitime pour l'avenir des générations futures. Malgré l'existence de ces deux scandales sanitaires historiques, véritables « modèles cliniques expérimentaux » de la contamination de l'homme par les pesticides/PEE, nous n'avons pas eu la pertinence de tirer les leçons qui s'imposaient...

L'inquiétude grandissante des médecins, des chercheurs, des citoyens tient d'abord au vaste terrain d'action des PEE⁽¹³⁾ : initia-

lement décrits comme des produits chimiques susceptibles de perturber l'équilibre androgène/estrogène, ces polluants sont également capables d'altérer la fonction thyroïdienne (notamment pendant la vie foetale), l'équilibre métabolique, immunologique, l'activité du microbiote et, *last but not least*, les phénomènes de croissance et de différenciation cellulaire, impliqués dans le développement de cancers. Ils échappent de plus aux principes de toxicologie classique où la dose fait le poison ; ils peuvent présenter une action synergique et amplificatrice (effet cocktail) et s'accumuler dans le tissu adipeux pendant des années pour certains entre eux.

Alors que la Charte de l'environnement imposait à chaque homme le droit de vivre dans un environnement équilibré et respectueux de la santé, que l'OMS précise que l'environnement représente l'un des déterminants de notre santé, rares sont ceux qui ont été sensibilisés aux alertes de Hans Jonas, qui annonçait, il y a près de 50 ans, que l'absence de préservation de notre environnement constituait un crime à l'encontre des générations à venir. Ajoutons qu'en France, la garantie des droits des enfants impose une observance rigoureuse de la protection du fœtus. Si l'on ajoute le risque d'une transmission transgénérationnelle des conséquences des pesticides, on mesure à sa juste valeur l'urgence d'une réflexion éthique que devrait susciter la pollution par les pesticides et autres perturbateurs endocriniens. Nous sommes redevables pour les générations futures du désastre à venir.

Enfin, l'évaluation de cette pollution se heurte à un système juridique, confronté à l'incapacité d'établir un lien de causalité, un lien entre exposition et effet. Repenser les voies classiques d'action en responsabilité devient, pour les experts, une priorité.

Face à cette situation, la stratégie de communication de l'industrie des pesticides reste inchangée. Ses dirigeants continuent d'ignorer/de minimiser les dangers pour l'homme et la nature. Véritables marchands de doute, ils n'hésitent pas à financer de pseudo-travaux scientifiques afin de créer une fausse impression de controverse ! Ce lobby de pesticides, à coup de millions d'euros, a réussi à développer une véritable école du mensonge : ils osent garantir l'innocuité des produits chimiques, utilisent l'argument éhonté d'une réduction de la production agricole en cas de limitation de l'utilisation de pesticides, ils continuent d'évoquer un chantage à l'emploi, une absence d'alternative aux pesticides. Pourtant, l'agriculture raisonnée, ou biologique, n'a pas altéré la production agricole ni l'équilibre budgétaire de certains pays, comme le Danemark, qui ont eu l'intelligence de privilégier la protection de l'environnement et la santé des citoyens.

En attendant, un engagement individuel et collectif s'impose. Ne pas se résigner, favoriser une alternative écologique, développer des substituts aux pesticides.

Conclusion

Les données cliniques, épidémiologiques et expérimentales sont suffisamment solides pour imposer une prise de conscience urgente de la gravité des conséquences de la pollution environnementale dans la population et plus particulièrement pour les femmes enceintes. Les autorités politiques doivent en tirer les conclusions qui s'imposent et privilégier une hygiène chimique, si nous voulons protéger le développement normal du fœtus, l'avenir de nos enfants et celui des générations futures. ■

Références

1. Gore C *et al.* EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine Disrupting Chemicals. *Endocr Rev* 2015 ; 36 : E1-E150.
2. Heindel JJ *et al.* Review of developmental origins of health and disease publications in environmental epidemiology. *Reprod Toxicol* 2017 ; 68 : 34-48.
3. Luyten LJ *et al.* Air pollution and the fetal origin of disease: A systematic review of the molecular signatures of air pollution exposure in human placenta. *Environ Res* 2018 ; 166 : 310-23.
4. Van Overmeire I *et al.* Simultaneous determination of parabens, bisphenols and alkylphenols in human placenta by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2019 ; 1121 : 96-102.
5. Woods MM *et al.* Gestational exposure to endocrine disrupting chemicals in relation to infant birth weight: a Bayesian analysis of the HOME Study. *Environ Health* 2017 ; 16 : 115.
6. Burton GI, Jauniaux E, FRCOG. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2018 ; 218 (2-suppl) : S745-S761.
7. Caserta D *et al.* Maternal exposure to endocrine disruptors and placental transmission: a pilot study. *Gynecol Endocrinol* 2018 ; 34 : 1001-4.
8. Yang C, Song G, Lim W. A mechanism for the effect of endocrine disrupting chemicals on placentation. *Chemosphere* 2019 ; 231 : 326-36.
9. Bommarito PA, Martin E, Fry RC. Effects of prenatal exposure to endocrine disruptors and toxic metals on the fetal epigenome. *Epigenomics* 2017 ; 9 : 333-50.
10. Vlahos A *et al.* Human placental methylome in the interplay of adverse placental health, environmental exposure, and pregnancy outcome. *PLoS Genet* 2019 ; 15 : e1008236.
11. Kalfa N *et al.* Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertil Steril* 2011 ; 95 : 2574-7.
12. Carpenter DO, Sly PD. Environmental chemicals as endocrine disruptors. *Rev Environ Health* 2016 ; 31 : 399.



APPEL À COTISATION 2020

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 : 40 Euros - Membre bienfaiteur : 50 Euros

Cotisations à faire parvenir à :

**M^{me} Mauricette PUIILLANDRE,
25 Chemin des Petits Chênes,
78400 CHATOU
mauricette.puillandre@orange.fr**

ou

**M^{me} Yette Blanchet,
9 Rue A. Ricard,
38000 GRENOBLE
yette.blanchet@orange.fr**

qui vous feront 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°16**

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