



### SOMMAIRE

Edito	1
Assemblée générale 22 mars 2014 :	
Rapport moral	2-4
Avancées de la recherche	4-8
Le point judiciaire	8-9
Projet PICRI Dr Kébir	9-11
Les perturbateurs endocriniens Pr Cannivenc	12-14
Témoignages	14-17
Le RES, son action André Cicoella	17-18
HHORAGES et AFSI, leur relation	18
Le Baclofène autorisé	19

### IMPORTANT

**Date de notre prochaine AG :**  
**Le samedi 21 mars 2015**  
**Salle OSLO**  
**De 9h-17h avec pause déjeuner de 12h à 14h**

**FIAP**  
**30 rue Cabanis, 75014 PARIS**

### HHORAGES-FRANCE

Siège social : 20 allée du Bois Bonnet  
95270 ASNIERES SUR OISE  
Tél : 0130 35 44 44  
Site : [www.hhorages.com](http://www.hhorages.com)  
Mail : [www.hhoragesfrance@gmail.com](mailto:www.hhoragesfrance@gmail.com)

Présidence : Marie-Odile Soyer-Gobillard

Vice-présidentes :  
Geneviève Alchourroun  
Denise Jourdan-Hemmerdinger

Secrétaire : Michel Datry

Trésorière : Mauricette Puillandre  
Trésorière-adjointe : Yette Blanchet

### Edito par Geneviève Alchourroun, Vice-Présidente.

Le 10<sup>ème</sup> bulletin de l'Association Hhorages -France témoigne du nombre d'années passées à essayer de faire entendre notre voix pour que soit enfin reconnu le lien existant, très probable, entre hormones de synthèse (Distilbène et autres) prises pendant la grossesse, (pour éviter une fausse couche ou tout simplement pour le confort) et les troubles variés, en particulier psychiques apparus à l'âge adulte chez nos enfants imprégnés *in utero*.

Chaque année nous vous avons fait part de nos démarches et de nos rencontres auprès de chercheurs scientifiques de haut niveau ainsi que de notre participation à des colloques sur les problèmes très actuels de l'Environnement (les médicaments en font partie). Concernant le projet de recherche PICRI (Partenariat Institution Citoyens pour la Recherche et l'Innovation), engagé par les chercheurs de l'un des services de l'Hôpital Sainte Anne (Chef de Service Madame le Professeur Krebs) depuis fin 2007 en partenariat avec Hhorages, les résultats sont en cours d'évaluation et nous en espérons la publication dans les mois qui viennent. Lorsque nous connaîtrons les résultats de cette étude capitale, nous envisagerons une rencontre avec les familles adhérentes de Hhorages.

Ces résultats s'ajouteront à ceux publiés récemment concernant les malformations génitales (Hypospadias) chez les garçons et à leur transmission à la 3<sup>ème</sup> génération, établis dans le service du Professeur Sultan à Montpellier avec la participation de plusieurs familles de Hhorages. Nous savons maintenant que les enfants nés de ces adultes malades risquent une atteinte par suite d'une modification de l'expression de certains de leurs gènes avec pour conséquences des maladies psychiques graves ou des troubles somatiques.

A ce jour nous possédons 1268 témoignages écrits de familles très éprouvées, dévastées par la maladie inexplicable de leur ou leurs enfants. Comme vous, nous sommes impatients d'avoir en main la publication des résultats de l'Etude PICRI. Ne perdons pas courage et essayons de faire confiance à une justice qui, nous l'espérons, saura reconnaître les souffrances de nos enfants blessés et meurtris dans leur vie, ou précocement disparus. Nous ne pouvons pas nous empêcher d'évoquer la légèreté des milieux spécialisés qui n'ont pas su, ou pas voulu utiliser les informations scientifiques déjà à leur disposition et publiées depuis des décennies, concernant la toxicité des produits prescrits.

Je ne terminerai pas sans citer le bon travail d'information et d'aide réalisé par les Associations « Réseau Des France » et « Les Filles DES » ainsi que celui, remarquable du RES (Réseau Environnement-Santé).

Nous souhaitons que vous puissiez partager encore avec nous une attente confiante !

**ASSEMBLEE GENERALE DE L'ASSOCIATION HHORAGES-FRANCE  
TENUE LE 22 MARS 2014 A PARIS**

Notre Présidente, Marie-Odile Soyer-Gobillard ouvre la session en souhaitant la bienvenue à la cinquantaine de membres présents venus des quatre coins de la France (Provence, Côte d'Azur, Bretagne, Normandie, Ile de France, Rhône-Alpes etc.).

Elle passe la parole à Mme Geneviève Alchourroun, Vice-présidente pour présenter le rapport moral :

**RAPPORT MORAL**

C'est toujours avec plaisir que nous retrouvons les fidèles de notre Association lors de notre rencontre annuelle, mais aussi les nouveaux adhérents qui découvrent l'amitié qui nous lie et les recherches initiées par HHORAGES menées par des Scientifiques reconnus et de haut niveau. Nous vous remercions vivement de votre présence.

Je vous rappelle la raison d'être de notre Association, loi 1901 créée et déclarée en avril 2002 : tenter de faire la lumière sur toutes les conséquences pour les enfants devenus adultes, de l'exposition *in utero* à des hormones de synthèse dont le Distilbène (en particulier les troubles comportementaux), données aux femmes enceintes de 1939 à 1977 en France, pour prévenir des fausses couches, mais aussi les conséquences à long terme sur la santé de ces mères. Le rôle d'HHORAGES est encore d'apporter à ces familles éprouvées dans leur santé, l'aide dont elles peuvent avoir besoin.

Notre questionnement fait partie de celui plus général des effets sur la santé des perturbateurs endocriniens (les hormones de synthèse sont des PE). La perturbation endocrinienne apparaît de plus en plus comme un problème d'atteinte à la santé publique avec pour cause la pollution de l'environnement au sens large du terme (les médicaments en font partie) créée par l'activité humaine. L'on s'interroge sur l'extension de maladies chroniques comme le diabète, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques, l'obésité, les maladies psychiques.

En 2013 nous avons continué d'accueillir de nouveaux témoignages par mail, courrier postal, communication téléphonique. Leur nombre a diminué par rapport aux années passées, ce qui est normal puisque nous oeuvrons depuis plus de dix ans. Nous ouvrons un dossier pour chaque famille concernée, nous envoyons des documents, nous tenons les dossiers à jour en fonction de vos informations, nous répondons aussi aux familles afin que les droits de leurs enfants soient respectés. A ce jour nous possédons 1250 témoignages écrits avec environ 200 ordonnances.

Notre Présidente Marie-Odile a beaucoup travaillé. Elle a assisté et est intervenue dans la salle, au Colloque " 6<sup>ème</sup> Rencontre Nationale Recherche et Associations de Malades " organisé au Sénat à Paris le 31 janvier 2013 par l'INSERM et la Commission des Affaires sociales du Sénat. Après les interventions effectuées au cours de l'AG du 9 mars 2013, elle a assisté à une formation d'une journée sur les perturbateurs endocriniens (Professeur SULTAN) à Perpignan, le samedi 6 avril 2013. Elle a rédigé ensuite le projet ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) dans le cadre de l'Appel à projets, Editions 2013 s'adressant aux Associations d'usagers du système de santé. Titre du projet : " Effets somatiques associés ou non à des troubles du comportement provoqués, sur trois générations par des oestrogènes de synthèse administrés lors des grossesses : le modèle DES. " Ce projet a été préparé avec la collaboration de l'équipe du Professeur SULTAN. Il n'a pas été accepté pour des raisons fallacieuses. Je vous lis la réponse de l'ANSM.

Elle a effectué le samedi 4 mai 2013 une Conférence de 2 heures à Narbonne dans le cadre de l'UNAFAM Régionale réunissant les responsables des 5 départements de la Région Languedoc-Roussillon et intitulée : " Perturbateurs endocriniens et troubles du comportement : Témoignages et

Recherche scientifique ”. Des discussions enrichissantes ont suivi cet exposé. Madame Chantal ROUSSY Membre du CA de l'UNAFAM nationale était également présente. Marie-Odile est allée plusieurs fois à Montpellier pour travailler en collaboration avec le Professeur SULTAN.

L'été 2013 a été consacré à des recherches en cours à partir de nos dossiers de témoignages : Suicides et tentatives de suicides ; Etude sur la transsexualité (du sexe mâle au sexe féminin avec opération des enfants DES et autres hormones) ; Poursuite de l'étude de l'effet de ces produits sur la 3<sup>ème</sup> génération (hypospadias, 504 grossesses supplémentaires en complément de l'étude publiée en 2011 et qui portait sur 1000 grossesses).

Elle a aussi animé à Chatou le C.A. d'HHORAGES, le 12 octobre 2013 chez Mauricette PULLANDRE, notre trésorière.

Elle a participé à Paris à une journée de travail de l'Inserm dans le cadre des Relecteurs de projets cliniques. Elle était aussi à une Conférence de presse tenue à l'ENS de Lyon à la veille du colloque du RES (Réseau Environnement Santé) lors duquel elle a pu rencontrer et discuter avec John Peterson Myers (USA) fondateur de “ Environmental Health Sciences ” et co-auteur du livre “ Our stolen future ” connu en français sous le titre : “ L'homme en voie de disparition ”.

Michel, notre secrétaire a participé également à plusieurs colloques dont il vous parlera cet après-midi.

Dans la Procédure judiciaire en cours, 4 dossiers sont à ce jour à l'Instruction. Madame la Juge qui avait notre dossier en mains a dû quitter le Pôle de Santé Publique où elle avait œuvré pendant de nombreuses années et instruit l'affaire de l'amiante, celle du sang contaminé, des hormones de croissance. Dans une interview parue dans le journal “ Marianne ” n° 775 (25 au 30/2014) Madame BERTELLA s'exprime très clairement sur la non indépendance de la Justice Française par rapport au pouvoir politique. Elle parle des difficultés qu'elle a rencontrées dans les dossiers qu'elle a instruits en particulier celui de l'amiante. Notre dossier est maintenant confié à Madame la Juge JOLIVET et avant-hier 20 mars, nous avons rencontré nos Avocats. Nous attendons les résultats concrets annoncés par l'équipe de Madame le Professeur KREBS du CERC (Centre d'Etude et de Recherche clinique) de l'hôpital Ste ANNE à Paris pour engager les nouveaux dossiers en attente. Denise HEMMERDINGER continue à recueillir des informations importantes sur la toxicité des produits en cause, informations qui serviront, nous l'espérons à la Justice.

Je vous signale que je n'habite plus la Région Parisienne, je suis installée dans les Hautes Pyrénées. Je suis toujours en relation avec les membres du C.A.de HHORAGES. Je me tiens au courant du travail des uns et des autres, des infos données par les adhérents, nous essayons d'être présents lors des événements douloureux qui frappent les familles. Je vous rappelle que le siège social de l'Association est chez Michel DATRY notre secrétaire.

Je vous recommande la lecture des articles parus dans la revue de l'ARET : celui de Mme Marie-Odile SOYER-GOBILLARD et celui de Mme Marie-Chantal CANNIVENC-LAVIER sur PE, altérations comportementales et sensorielles, mais aussi la lecture du livre “ Le distilbène, mon fils n'aura jamais son Bac ” de Sylvie LECOSSEC et de “ Santé, le grand fiasco ” de Véronique VASSEUR et Clémence THEVENOT, éditions Flammarion. Nous remercions Marie-Chantal qui aujourd'hui nous fait l'honneur d'une intervention.

Nous sommes toujours en relation avec différentes Associations : Le réseau DES France, auquel plusieurs d'entre nous adhèrent, présidé Mme LEVADOU, le RES, présidé par Mr André CICOLELLA qui est intervenu plus d'une fois à nos AG, l'AAAVAM présidé par Mr IMBERT. Il est en effet intéressant de connaître les orientations de ces groupes, leurs informations, même si nous ne sommes pas toujours d'accord avec leur mode d'action.

Merci pour votre écoute attentive. Profitez bien de cette journée de travail au cours de laquelle nous consacrerons un moment de paroles sur les difficultés rencontrées, concernant les soins nécessités par les problèmes de santé de vos enfants, exposés *in utero* aux hormones de synthèse.

Geneviève ALCHOURROUN  
Vice-Présidente de HHORAGES

**Perturbateurs Endocriniens (PE) et Maladies Chroniques :  
Hormones de synthèse, un Modèle d'Etude pour les Pesticides et le Bisphénol A (BPA)**

Dr Marie-Odile SOYER-GOBILLARD

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

Présidente de Hhorages-France (Halte aux HORmones Artificielles pour les Grossesses, Ass. Loi de 1901)

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 (1).

Le développement du cerveau est sous le contrôle génétique de neuro-hormones durant la vie fœtale qui est de 40 semaines en moyenne et dont les fenêtres de vulnérabilité sont maintenant bien connues (Voir Annexe 1). Des perturbateurs endocriniens tels que les estrogènes de synthèse comme le diéthyl-stilbestrol (DES) qui ont été 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. Peu de recherches ont été entreprises à ce sujet chez l'homme, sur le développement fœtal et en particulier sur celui du cerveau et rares sont les enquêtes épidémiologiques. L'une d'elles réalisée en double aveugle en 1983 par Vessey (2) 30 ans après un essai clinique de Dickmann et al. (3) a montré sur cette même cohorte de 700 femmes imprégnées *in utero* avec le DES versus 700 femmes dont la mère avait reçu un placebo, une augmentation doublée de dépressions et troubles anxieux.

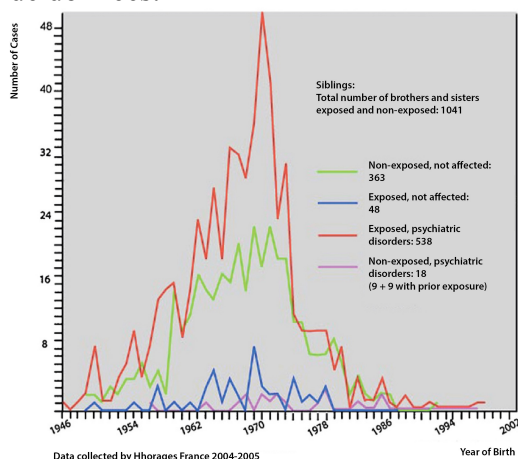
Synthétisé en 1938 par Dodds mais non breveté, le diéthyl-stilbestrol (DES), estrogène non stéroïdien, fut considéré comme «un progrès indiscutable de la thérapeutique des carences ovariennes» ainsi qu'il fut décrit dès mai 1939 dans les publicités. Malgré diverses alertes publiées dès les années 1940, après des travaux sur l'animal prouvant en particulier son effet abortif et cancérigène, et malgré les travaux de Dieckmann et al. (3) initiés en 1953, démontrant sur une importante cohorte de femmes imprégnées *versus placebo* l'inefficacité du produit pour prévenir les fausses couches ou les naissances prématurées, ce produit a été largement diffusé dans le monde, semant derrière lui une longue liste de méfaits qui ne sont pas encore complètement connus ni admis par la communauté médicale et scientifique internationale. La découverte de cancers cervico-vaginaux dits «adénocarcinomes à cellules claires» chez les «filles DES» le fit interdire aux États-Unis en 1971 pour les femmes enceintes mais seulement en 1977 en France où cette recommandation disparaît du Vidal pour les femmes enceintes mais il continue à être prescrit sporadiquement jusqu'en 1981. Cet oestrogène de synthèse a été soit administré seul ou en cocktail (DES+Ethinylestradiol, plus puissant encore que le DES) parfois avec ajout de progestérone retard synthétique.

Des études sur l'animal (rat, souris) confortent ces conclusions aux plans somatique et comportemental. Distilbène (4) ou Ethinyl oestradiol (5), provoquent outre des avortements spontanés,

des troubles du comportement tels qu'agressivité, troubles anxieux ou mimant la dépression. Les effets somatiques du DES en matière de malformations génitales, de stérilité et de cancers sont reconnus depuis longtemps mais il n'en n'est pas de même des troubles psychiatriques tels que schizophrénies, troubles bipolaires, dépressions récurrentes, troubles anxieux ou troubles du comportement alimentaires qui peuvent toucher une partie des enfants imprégnés et même des petits enfants (Voir Annexe 2).

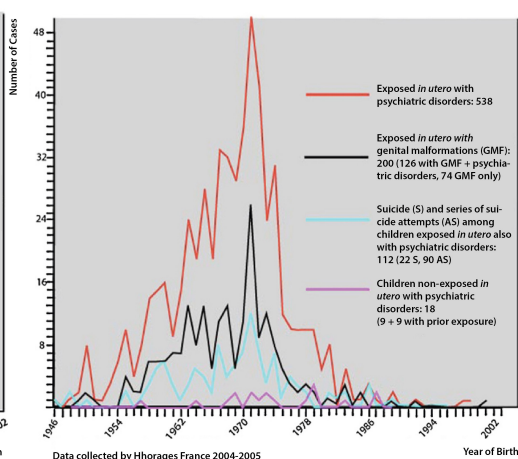
En 2010, une étude conduite aux USA par O'Reilly et al. (6) sur une cohorte de 76.240 infirmières a permis de montrer que les filles exposées au DES *in utero* (1.612) présentaient 1,3 fois plus de troubles dépressifs que les autres. Les publications récentes concernant l'origine neuro-développementale de troubles psychiatriques tels que la schizophrénie font état de l'hypothèse d'une modulation gène-environnement qui passe par des modifications structurales de l'ADN. Celles-ci modifieraient l'expression de certains gènes impliqués dans le neuro-développement et entraîneraient des anomalies structurales et fonctionnelles (7). Un programme de recherche PICRI (Partenariat Institution-Citoyens pour la Recherche et l'Innovation) soutenu par la Région Ile de France est en cours depuis 2007. Intitulé «Influence des traitements sur le développement cérébral pendant la grossesse, étude des modifications comportementales et biologiques dans des familles informatives dont les mères ont été exposées aux hormones artificielles lors de grossesse(s)», il est le fruit de la collaboration entre le CERC (Centre d'Evaluation et de Recherche Clinique) du Laboratoire INSERM de Physio-Pathologie des Maladies Psychiatriques, dirigé par le Professeur M.-O. KREBS à l'Hôpital Sainte Anne à Paris et l'Association HHORAGES. Les chercheurs de ce laboratoire s'intéressent plus particulièrement à l'étude de l'origine neuro-développementale des troubles psychiatriques et développent une recherche intégrée, clinique et fondamentale.

Mère concernée par ce grave problème de santé publique, je suis également chercheur et participe aux travaux qui contribuent à établir le lien de causalité entre apparition de ces troubles et exposition des enfants à ces hormones (9, 10, 11). A ce jour, l'Association HHORAGES France a reçu plus de 1.280 témoignages spontanés issus de familles représentant une fratrie totale de plus de 2.850 enfants dont près de 1.800 ont été exposés sur ordonnance *in utero* aux hormones de synthèse et dont 1.640 enfants sont atteints de pathologies psychiatriques accompagnées ou non de malformations ou de cancers. 442 enfants non exposés ne sont atteints d'aucune pathologie. Un recueil des effets délétères de ces produits a été réalisé auprès des familles en lien avec l'Association HHORAGES à l'aide d'un questionnaire détaillé contribuant à la création d'une base de données.



**Figure 1.**

Représentation des nombres d'enfants exposés ou non à des traitements hormonaux lors de 1041 grossesses (enfants nés entre 1946 et 1996).



**Figure 2.**

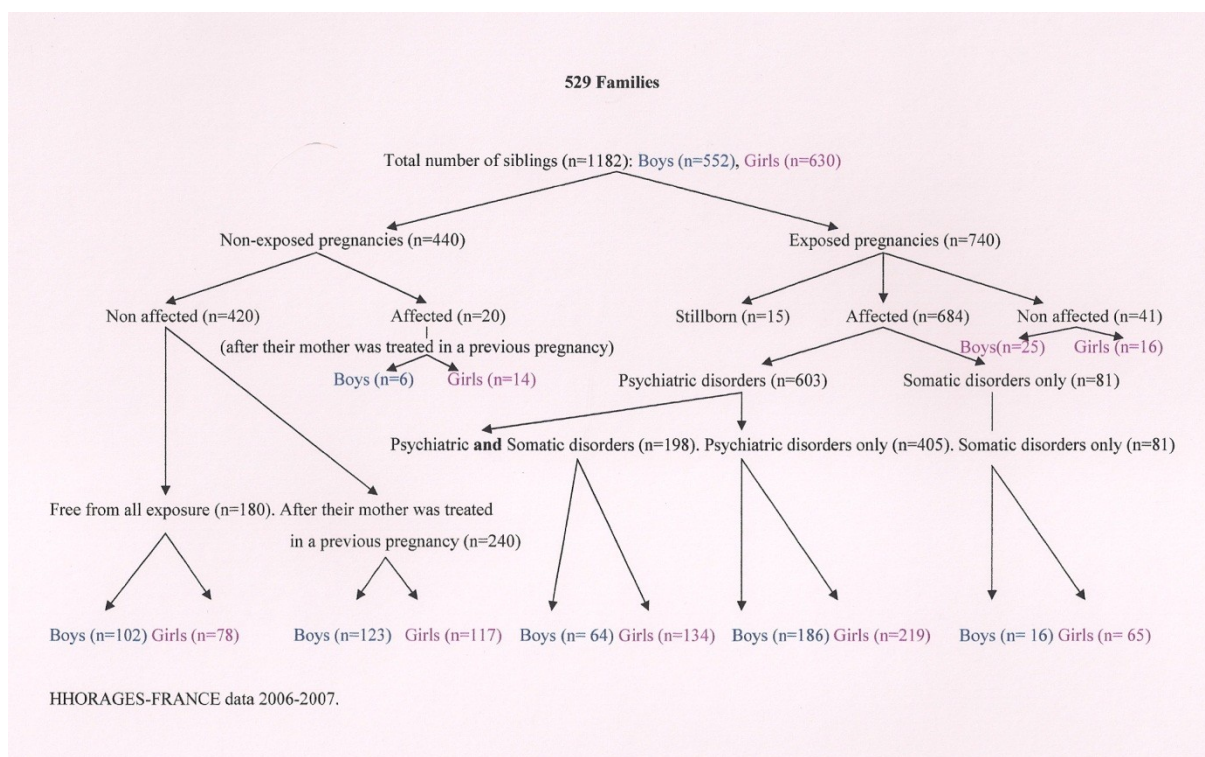
Représentation des nombres de malformations (courbe noire), de Suicides et séries de Tentatives de Suicide (courbe bleue) sur un groupe de 538 enfants exposés *in utero* (courbe rouge).

Données Hhorages-France. Avec la permission de Médecine et Longévité (Elsevier), 2011, 3, 67-74.

Dans un travail préliminaire, les psychiatres et biologistes moléculaires KEBIR et KREBS (2012) (11) avaient analysé un certain nombre de dossiers de familles qui se sont

manifestées auprès de HHORAGES et étudié une cohorte de 472 sujets exposés. Ils dénombrent 46,7% de troubles de l'humeur, 22,9% de troubles psychotiques, 6,6% de troubles anxieux, 11% de troubles des conduites alimentaires et 12,7% d'autres, ce qui confirme leurs observations antérieures publiées lors du 7ème Congrès de l'Encéphale à Paris (12) sur 43 enfants exposés mettant en évidence des tableaux cliniques avec des associations atypiques.

En outre, dans une étude récemment publiée (9) concernant 529 familles et représentant une fratrie totale de 1182 enfants, SOYER-GOBILLARD et SULTAN (2012) ont montré que dans tous les cas d'enfants exposés et présentant des troubles du comportement liés ou non à des troubles somatiques, les filles sont toujours plus affectées que les garçons. L'exposition prénatale au DES affecte le comportement à travers son action au niveau des récepteurs alpha et bêta de l'hypothalamus, récepteurs dont la concentration est plus élevée dans le fœtus femelle que dans le fœtus mâle (13).



HHORAGES-FRANCE data 2006-2007.

In : State of the Art of Therapeutiv Endocrinology, 2012, Soyer-Gobillard & Sultan, Chap.4, Fig.3.

Les effets somatiques et psychiatriques de ces hormones de synthèse et du DES en particulier, administrés lors des grossesses constituent un grave problème de santé publique puisqu'ils sont en plus transmissibles aux générations ultérieures. Notre cohorte spontanée représente un exemple grandeur nature de l'impact neuro-développemental des hormones de synthèse sur l'apparition de troubles du comportement chez l'humain. Les effets d'autres perturbateurs endocriniens sur le comportement, tels que pesticides (14) ou les monomères tels que le Bisphénol A (15) sont également évoqués avec leur impact sur d'autres maladies chroniques.



## Publications citées

- (1)- Canivenc-Lavier, MC . Perturbateurs endocriniens : altérations comportementales et sensorielles. Supplément à la Lettre de l'ARET (Association pour la Recherche en Toxicologie). **2013**; pp 66-72.
- (2)- Vessey,MP, Faiweather,DV, Norman-Smith,B, Buckley,J. A randomized double-blind controlled trial of the value of stilboestrol therapy in pregnancy:longterm follow-up of mothers and their offspring. Br J Obstet Gynecol **1983**; 90:1007—17.
- (3)- Dieckman,WJ, Davis,ME, Rynkiewicz,LM, Pottinger,RE. Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value? Am J Obstet Gynecol **1953**; 66:1062—81.
- (4)- Palanza, P, Morellini, F, Parmigiani, S, Vom Saal, FS. Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on behavioral development. Neuroscience and biobehavioral reviews **1999**; 23: 1011-1027.
- (5)- Arabo, A., Lefebvre, M., Fermanel, M., Caston, J. Administration of 17alpha-ethinylestradiol during pregnancy elicits modifications of maternal behavior and emotional alteration of the offspring in the rat. Developmental Brain Research, **2005**; 156, 93-103.
- (6)- O'Reilly EJ, Mirzaei F, Forman MR, Ascherio A. Diethylstilbestrol exposure in utero and depression in women. American Journal of Epidemiology **2010**; 171: 876-882.
- (7)- Abdomaleky, HM et al.. Methylomics in psychiatry : Modulation of gene-environment interactions may be through DNA methylation. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr Genet. **2004**; 127, 5 1-59.
- (8)- 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.
- (9)- Soyer-Gobillard, M.O. and Sultan, Ch. Behavioral and somatic disorders in children exposed in utero to synthetic hormones: A testimony-case study in a French family troop. In: State of the Art of Therapeutic Endocrinology. InTech, Sameh Magdeldin Ed. **2012**; pp. 67-86.
- (10)- Soyer-Gobillard, M.O. Troubles du comportement chez les enfants des mères traitées par hormones de synthèse lors de grossesses. Supplément à la Lettre de l'ARET (Association pour la Recherche en Toxicologie) **2013**; pp. 57-65.
- (11)- Kebir, O., Krebs, M.O. Diethylstilbestrol and risk of psychiatric disorders: A critical review and new insights. The World Journal of Biological Psychiatry **2012**; 13(2): 84-95.
- (12)- 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: Etude d'une série de cas. 7ème Congrès de l'Encéphale, Paris, 22-24-01, **2009**; PO 010.
- (13)- Tanaka, M., Ohtani-Kaneko, R., Yokosuka, M., Watanabe, C. Low-dose perinatal diethylstilbestrol exposure affected behaviors and hypothalamic estrogen receptor-alpha-positive cells in the mouse. Neurotoxicology and Teratology **2004**; 26 : 261-269.
- (14)- Bouchard, M.F., Bellinger, D.C., Wright, R.O., Weisskopf, M.G. Organophosphate Pesticides Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Urinary Metabolites of Organophosphate Pesticides. Pediatrics **2010**; 125: 1270-1277.
- (15)- Braun, J.M., Kalkbrenner, A.E., Calafat, A.M., Yolton, K., Ye, X., Dietrich, K.N., Lanphear, B.P. Impact of early life Bisphenol A Exposure on behavior and executive function in children. Pediatrics **2011**; 128: 873-882.

## Annexes

### 1) Les fenêtres de vulnérabilité du fœtus au cours de la Grossesse.

(EDCs : Endocrinian Disruptor Compounds : **Perturbateurs endocriniens**).

**Au cours des 40 semaines de la grossesse et au-delà, on distingue** : Le stade prénatal précoce : 1<sup>ère</sup> à 16<sup>ème</sup> semaine ; le stade prénatal tardif : 17<sup>ème</sup> à 40<sup>ème</sup> semaine ; le stade post natal: de la naissance à 20 ans.

Développement du **Système nerveux** : 3<sup>ème</sup> semaine à 20 ans. Dvpt du **Système auditif** : 4<sup>ème</sup> à 20<sup>ème</sup> sem. Dvpt du **Système rénal** : 4<sup>ème</sup> à 40<sup>ème</sup> sem. Dvpt du **Système Cardiaque** : 3<sup>ème</sup> à 5<sup>ème</sup> sem. Dvpt des **Membres** : 4<sup>ème</sup> à 8<sup>ème</sup> sem. Dvpt du **Système immunitaire** : 8<sup>ème</sup> à 40<sup>ème</sup> sem. Dvpt du **Squelette** : 1<sup>ère</sup> à 12<sup>ème</sup> sem. Dvpt du **Système pulmonaire** : 3<sup>ème</sup> à 40<sup>ème</sup> sem, du **Système alvéolaire** : de la naissance à 10 ans. Dvpt du **Système reproducteur** : 7<sup>ème</sup> à 40<sup>ème</sup> sem. Maturation à la puberté.

## 2) Différence entre hormone sexuelle naturelle du type 17-bêta-estradiol et hormones de synthèse du type 17-alpha-éthynylestradiol ou du type diéthylstilbestrol (DES).

Le 17-bêta-estradiol (naturel) rentre dans la famille des estrogènes stéroïdiens qui sont des composés lipophiles. Il devrait donc se fixer sur les lipides mais grâce aux enzymes de métabolisation du type cytochrome P450, il sera éliminé sous forme de produit hydrosoluble comme l'estriol que l'on va retrouver rapidement dans les urines sous forme de sulfate. Le 17-alpha-éthynylestradiol (estrogène synthétique) subit quant à lui d'autres voies de métabolisation touchant à sa fonction acétylénique qui conduisent à **l'inactivation du cytochrome P-450**. Le 17-éthynylestradiol restera donc fixé au niveau des lipides. Le diéthylstilbestrol, estrogène non stéroïdien, est un diphenol synthétique très lipophile dont la métabolisation est également différente de celle de l'Estradiol naturel; il s'agit d'une dégradation par réaction d'oxydation très néfaste, car libérant des structures de type «quinone» fortement réactives vis-à-vis des protéines et surtout de l'ADN.

### **Intervention de Maître Jean-Paul TEISSONNIERE**

Me Jean-Paul TEISSONNIERE rappelle que Madame la juge, Marie-Odile BERTELLA-GEFFROY, en charge de notre affaire au pôle judiciaire de santé publique a été dessaisie de ses fonctions peu de temps après notre assemblée générale 2013. Il pensait à tort qu'elle serait maintenue dans ses fonctions eu égard aux nombreux plaignants qui plaçaient en elle leur confiance et leur estime. Le Pouvoir en a décidé autrement et fort d'un décret qui fixe à 10 ans maximum les fonctions d'un juge au sein du pôle judiciaire de santé publique, Madame BERTELLA-GEFFROY, a été " débarquée " sans ménagement malgré ses véhémentes protestations. Ce limogeage est d'autant plus fâcheux qu'elle s'apprêtait à mettre en examen des dirigeants de laboratoires nous concernant et qui étaient en exercice au cours des années 1971 à 1977. C'est maintenant Madame la Juge JOLIVET qui a repris l'instruction de nos dossiers.

Me TEISSONNIERE souligne l'ambiguïté du rapport d'expertise. Il pêche par un défaut d'affirmation ou plutôt par deux propositions qui semblent se contredire. Or, au plan pénal, il faut établir, pour qu'il y ait poursuites, un lien direct entre la cause et ses conséquences. Le rapport évoque " un faisceau consistant d'arguments ", pouvant ainsi laisser planer un doute quant à un lien direct de causalité. Toutefois, ajoute notre avocat, un faisceau de présomptions peut être considéré comme une preuve. Mme BERTELLA-GEFFROY en était convaincue. Qu'en sera-t-il de la nouvelle juge, Madame JOLIVET ? Elle doit rencontrer prochainement le Professeur SULTAN et de son audition, elle se forgera une opinion. De sa position dépendra notre stratégie judiciaire :

- si Madame JOLIVET épouse le point de vue de Madame BERTELLA-GEFFROY et si elle est convaincue, comme l'était son prédécesseur, que des mises en examen sont possibles, alors nous resterons dans la démarche qui a toujours été la nôtre, c'est à dire **privilegier la recherche des responsabilités pénales** en utilisant tous les moyens de droit que nous offre cette procédure (par exemple la perquisition) et que ne nous accorde pas la procédure civile ;
- si, en revanche, Mme JOLIVET prend une autre option que celle de Mme BERTELLA-GEFFROY et ne met pas en examen les dirigeants des laboratoires incriminés, **alors il nous faudra réorienter notre action judiciaire vers la voie civile, voire la voie administrative**. En effet, dans l'affaire du DES, il y a deux types de responsabilité :

1- la responsabilité des fabricants du produit qui ne pouvaient pas ignorer les dangers auxquels ils exposaient les personnes à qui on administrait le DES ;

2- la responsabilité des autorités sanitaires. Me TEISSONNIERE prend pour étayer sa démonstration comme exemple un cas qu'il connaît très bien, celui de l'amiante. Dans ses arrêts du 10 décembre 2013, la Cour de Cassation reconnaît la faute commise par les pouvoirs



publics en raisonnant de la façon suivante : D'une part, vous (pouvoirs publics) ne pouviez pas ignorer que l'amiante était un cancérogène puissant, d'autre part, il n'était pas possible de déterminer un seuil au-dessous duquel on pouvait estimer que l'amiante était sans danger. Ainsi, ces deux éléments étant constants, les pouvoirs publics, n'ayant pas pris les mesures d'interdiction qui s'imposaient, propres à préserver la santé des salariés et de ceux qui étaient exposés ont commis une faute. De ce raisonnement découle la validation des mises en examen proposées par Madame BERTELLA-GEFFROY dans l'affaire de l'amiante.

Par ailleurs, Me TEISSONNIERE évoque les avancées en matière de responsabilité collective des laboratoires, qui découlent des derniers arrêts de la Cour de Cassation dans l'affaire du DES. Certes, il incombe toujours aux victimes d'apporter la preuve du lien de causalité ; elles doivent également fournir la preuve qu'elles ont bien reçu le produit incriminé **mais elles sont dispensées du soin de désigner le laboratoire responsable**. Tous les laboratoires sont dans cette affaire solidairement responsables **parce qu'ils connaissaient tous**, estime la Cour de Cassation, **les effets délétères que causait le DES**. Ainsi si l'on suit le raisonnement de la Cour de Cassation, il y a solidarité entre les laboratoires parce que la faute est collective. C'est une avancée juridique très importante car le droit civil français ignore la notion de responsabilité collective. Pour que la Cour de Cassation déclare que les laboratoires sont solidairement responsables, il faut bien qu'il y ait eu une faute concertée de leur part ainsi qu'une connaissance du risque.

Me TEISSONNIERE conclut en disant que nous ne sommes pas au bout du parcours. Mais il faut savoir mesurer les progrès obtenus. Dans les quelques semaines à venir nous avons une étape importante à franchir : réévaluer notre situation et essayer à partir de là de progresser.

#### **Intervention du Dr Oussama KEBIR**

Le Dr Oussama KEBIR, psychiatre à l'hôpital Ste Anne et docteur ès sciences en biologie moléculaire (Université Paris DIDEROT 2012), rappelle que le partenariat qui unit l'association HHORAGES avec l'équipe Inserm du Pr. Marie-Odile KREBS dont il fait partie, remonte à l'année 2007.

Il eût été « fou », dit-il, de passer à côté de la problématique que posait l'association HHORAGES parce que le Distilbène (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.

Il rend hommage à l'association HHORAGES qui, à ce jour, a collecté 1260 témoignages avec un questionnaire bien renseigné et **qui fait apparaître une sur-représentation des maladies psychiatriques chez les enfants exposés au DES**. Ainsi, partant du fait que les maladies psychiatriques se développent à partir d'un dysfonctionnement cérébral, sachant que le DES est une hormone de synthèse, perturbateur endocrinien (PE) et constatant, à partir des travaux d'HHORAGES, de nombreux cas de troubles psychiatriques (schizophrénie, trouble bipolaire, trouble 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) a 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. C'est ainsi que la première étape de 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 » –  $\epsilon\pi\tau$  –) 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 -CH<sub>3</sub>. 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). Ce changement de niveau de méthylation provoqué *in utero* par le DES a été démontré dans les maladies uro-génitales des filles et des garçons ainsi que dans les cancers.

Le Dr Oussama KEBIR pose alors la question : qu'en est-il des troubles psychiatriques? La réponse à cette question est l'objet même de la recherche.

Nous savons, dit-il, que le cerveau est un organe très vulnérable parce que son développement couvre **une période très large qui s'étend du stade prénatal précoce 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 (Voir M.O.S-G., Annexe 1). 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.

Mais comment mener à bien cette étude ? L'équipe du Pr. M-O KREBS a fait appel aux familles d'HHORAGES. De nombreuses familles se sont portées volontaires pour participer à la recherche. 31 familles ont été retenues car elles correspondaient aux critères 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. L'étude a porté sur 180 individus dont 70 sont issus des familles d'HHORAGES. La molécule incriminée a été bien sûr le DES mais aussi l'Ethinylestradiol (EE) qui est également un PE (interdit en 1980 pour les femmes enceintes mais toujours présent dans la pilule contraceptive).

La recherche a consisté à **étudier 485 000 cytosines par génome** et à analyser ce qui change dans le méthylome\*\* de la cohorte choisie. L'équipe du Pr. KREBS est la seule équipe au monde à avoir entrepris un tel travail de recherche sur le méthylome. C'est 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 !

Aujourd'hui la phase d'analyse de biologie moléculaire est terminée ; la phase d'analyse statistique est achevée et nous en sommes arrivés à la phase d'interprétation des résultats. Tous ces travaux vont être publiés dans un journal scientifique international à comité de lecture (critiques effectuées par des pairs). Mais avant cela, il nous faut répondre à des questions qui nous semblent importantes comme, par exemple, celle-ci : le DES a probablement des effets sur la méthylation du génome. Mais encore faut-il chercher à savoir si les mêmes modifications de méthylation induisent d'une façon uniforme les mêmes effets chez tous ou bien si les conséquences sont spécifiques et particulières à chaque famille ; c'est à dire va-t-on trouver chez certaines un trouble dépressif tandis que chez d'autres un trouble des conduites alimentaires, alors que les modifications de méthylation auront été les mêmes ?

Nous sommes vraiment dans les phases finales de validation et soumission du manuscrit et dès son acceptation, j'en informerai en primeur l'association HHORAGES et nous pourrons alors organiser un conseil scientifique.

Il faut bien comprendre que les questions que se posent les chercheurs sont souvent différentes de celles posées par les victimes. Dans notre cas, nous nous sommes efforcés de répondre aux questions scientifiques suivantes :

- 1) Est-ce que l'exposition au DES durant la grossesse entraîne des modifications importantes et significatives du méthylome chez l'embryon ?
- 2) Y-a-t-il des gènes particuliers dont le méthylome a été modifié 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 ?

Enfin, pour compléter cette étude nous avons suivi en parallèle pendant six mois une cohorte de jeunes adolescents qui ont des difficultés relationnelles, émotionnelles et sociales ; malheureusement certains d'entre eux ont développé au cours de ces six mois des maladies psychiatriques graves de type schizophrénique. Nous avons donc pu faire une comparaison de leur méthylome analysé avant et après l'apparition de la maladie. Nous publierons les deux études en même temps.

#### Définitions

Epigénétique : Etude des facteurs modifiant le phénotype sans changer le génotype (ne concernant pas la séquence d'ADN)

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

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

### ATTENTION IMPORTANT !

Dans un premier envoi, nous avons fait parvenir à M. Directeur Général de l'A.N.S.M. (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments) un ensemble de 159 Fiches émanant de HHORAGES «Recueil d'événements indésirables» concernant les troubles entre autres psychiatriques observés chez les enfants nés après exposition maternelle à des produits hormonaux de synthèse (DES, EE, Progestérone retard entre autres), prescrits aux mères lors des grossesses. Sur ces 159 fiches, 60 sont nominatives et 99 sont anonymes.

Les diverses commissions AFSSAPS (devenu ANSM) qui se sont réunies pour discuter de ces éventuels effets psychiatriques ont jusqu'à présent été très dubitatives concernant nos observations et hypothèses. Aujourd'hui l'Association dispose des témoignages de 1268 familles représentant plus de 2800 grossesses et dont plus de 1700 enfants ont été imprégnés *in utero* et sont concernés soit par des atteintes psychiatriques seules, soit par des atteintes psychiatriques et somatiques, soit par des atteintes somatiques seules. Une nouvelle série de « Fiches de Recueil d'événements indésirables » vous a été envoyée et **ces fiches doivent nous être retournées de toute urgence** pour être prises en compte ensuite par l'ANSM. Seule une trentaine de fiches nous ont été retournées pour le moment sur près de 300. Vous êtes personnellement concernés par ce grave problème de santé publique, **aidez-nous à en faire l'éclatante démonstration.**

**Renvoyez vos fiches complétées à Mme Mauricette PUILLANDRE 25 Chemin des Petits Chênes 78 400, CHATOU.**

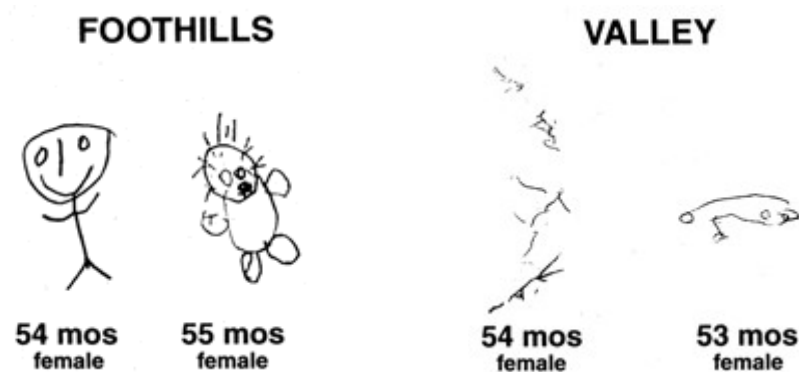
**PERTURBATEURS ENDOCRINIENS, ALTERATIONS COMPORTEMENTALES ET SENSORIELLES : Professeur Marie-Chantal CANNIVENC - INRA DIJON -**

Notre cerveau réagit à des stimuli sensoriels. Il comporte différentes zones réceptives à ces stimuli (zone du langage, de l'audition, de la vision etc.). Il possède des récepteurs hormonaux et des synthèses d'hormones cérébrales. De ce fait, notre cerveau n'est pas seulement sensible aux hormones et aux neuropeptides (peptides sécrétés par les neurones qui ont une fonction de neuro-modulateur), mais également aux perturbateurs endocriniens (PE). Le présent exposé s'attachera essentiellement à démontrer que les PE ont des effets sur le dimorphisme sexuel.

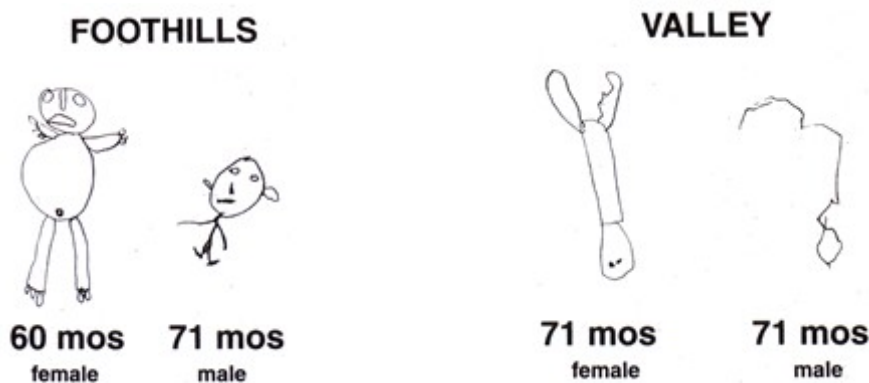
On appelle dimorphisme sexuel les différences qui existent entre les sujets mâles et femelles. Par exemple, les femmes préfèrent le sucré au salé. Chez les hommes c'est le contraire. Le dimorphisme sexuel le plus apparent chez les hommes et les femmes, c'est le système pileux. Alors qu'il n'y a pas de différenciation chez les seins des bébés, le dimorphisme sexuel se révèle lorsque la glande mammaire apparaît chez les filles.

En 1998, Mme Elisabeth GUILLETTE a mis en évidence l'effet des pesticides sur des jeunes enfants de quatre et cinq ans résidant dans la même région. Toutefois, les uns habitant la plaine recevaient une forte exposition aux pesticides, tandis que les autres demeurant sur les hauteurs en étaient épargnés. Elle constata que les enfants exposés aux pesticides connaissaient des troubles importants de l'apprentissage et avaient un retard important dans le développement du cerveau, comme en témoignent les dessins reproduits ci-dessous :

**Enfants de 4 ans :**



**Enfants de 5 ans :**



A gauche, les enfants non exposés aux pesticides ; à droite les enfants exposés : on notera leurs grandes difficultés à reproduire de simples bonshommes.

On a également étudié le Chlorpyrifos, un anti-moustique à usage domestique, on a mesuré son taux dans le cordon ombilical des mères et surveillé les enfants exposés à l'âge de 12, 24 et 36 mois. On a pu constater chez eux des troubles cognitifs et de l'hyperactivité. On a également constaté que l'exposition des enfants à des dioxines altérait le dimorphisme sexuel. C'est ainsi que sept ans après leur exposition, les petits garçons étaient attirés par des jeux féminins tandis que les petites filles l'étaient par des jeux masculins. L'étude a pris soin de considérer le comportement social des parents pour qu'il n'interfère pas dans les résultats.

En ce qui concerne les retardateurs de flammes observés dans le lait de la mère exposée, ils ont pour conséquence des difficultés d'apprentissage et de l'hyperactivité chez les enfants nourris au sein. Et pour ce qui est des phtalates, une étude faite de 1999 à 2006 a mis en évidence une diminution de la capacité cognitive chez les enfants exposés *in utero*.

Ces différents exemples témoignent que l'exposition aux PE a des conséquences sur le comportement. Dans une autre étude faite sur des rats (mâles et femelles) avec du Bisphénol A, les chercheurs soulignent le caractère complexe des PE. En effet, la réaction au Bisphénol A n'est pas proportionnelle à la dose administrée. C'est ainsi que chez les rats mâles plus la dose est faible, plus les rats ont des difficultés d'apprentissage. *A contrario*, une forte dose n'a pratiquement aucun effet. En revanche chez les rates, plus la dose est faible, plus l'apprentissage est rapide.

Un cas intéressant est celui des campagnols des plaines et des campagnols des montagnes. On s'est aperçu que ces deux espèces de rats très proches l'une de l'autre avaient un comportement sexuel et amoureux dissemblable. Les premiers entretiennent des relations monogames de longue durée pour élever conjointement leurs petits. Les seconds, pour leur part, changent souvent de partenaires et les mâles campagnols des montagnes ne contribuent guère à l'éducation des petits. Pourquoi en est-il ainsi, se sont demandé des scientifiques comme Sue CARTER, Thomas INSEL ou Larry YOUNG ? Qu'est-ce qui justifie un tel changement dans le comportement d'espèces partageant plus de 99% du même matériel génétique? Grâce aux techniques de la biologie moléculaire, une série d'expériences a permis de comprendre que c'est uniquement le jeu de deux hormones, **l'ocytocine et la vasopressine** (et de leurs récepteurs respectifs), qui explique la façon radicalement différente dont s'exprime l'attachement chez ces deux espèces cousines. Dans un article publié en 2004, l'équipe de YOUNG a transféré dans une région très précise du cerveau du campagnol des montagnes mâles (le pallidum ventral) le gène codant pour le récepteur à la vasopressine, qui y est autrement absent. Après les copulations répétées typiques de cette espèce qui stimulent la sécrétion de **vasopressine et d'ocytocine**, les rongeurs de l'espèce normalement adepte de la liberté sexuelle deviennent alors de parfaits monogames ! Et inversement, lorsqu'on injecte dans le pallidum ventral des mâles de campagnols des plaines **un bloqueur de ces récepteurs à la vasopressine**, ces rongeurs monogames deviennent aussi volages que leurs cousins ! Fait encore plus remarquable, ces campagnols des plaines deviennent opportunistes sexuellement parlant, mais continuent de s'occuper activement de leurs petits. Mais si on laisse libre ces récepteurs du pallidum ventral, mais que l'on bloque ceux qui se trouvent dans une aire voisine (l'amygdale médiane), on supprime cette fois l'attachement paternel, sans cependant affecter la monogamie de cette espèce. Du côté des femelles le phénomène est similaire, mais l'hormone est différente. Ici, c'est **l'ocytocine** dont la distribution des récepteurs dans le cerveau n'est pas la même chez les campagnols monogames des prairies et leurs cousins plus libertins des montagnes. Et cette fois, c'est lorsqu'on injecte un bloqueur de l'ocytocine dans le noyau accubens, non loin du pallidum ventral, que l'on rompt l'attachement stable avec un seul mâle.

Ainsi on s'aperçoit que deux hormones, la vasopressine et l'ocytocine, jouent un rôle prépondérant dans le comportement sexuel et amoureux. Certaines études suggèrent que l'exposition aux PE altère la production d'ocytocine (hormone de l'attachement) et serait la cause de l'autisme.

Les effets néfastes et délétères causés par les PE peuvent-ils être réversibles ? On a constaté que des chiens méchants donnaient naissance à des chiots méchants. Mais si on entourait

ces chiots d'un environnement plein de douceur (caresses, soins attentifs), le caractère de ces chiots finissait par se transformer et ceux-ci devenaient gentils. Il se produit alors une **déméthylation**, les effets sont réversibles. C'est une piste, un espoir pour les enfants DES et leur descendance : il pourrait y avoir une réversion du mal-être de ces enfants.

Voici un autre cas où l'exposition aux PE a une incidence sur le comportement alimentaire : chez les rats il n'y a pas de dimorphisme sexuel concernant le sucré et le salé. Aussi bien mâles que femelles ont les mêmes goûts. Par contre, soumis à des PE, les femelles vont manifester une attirance pour le sucré. Les effets seront encore plus importants sur la génération suivante. Ainsi, les Perturbateurs Endocriniens (PE) peuvent agir sur le comportement via une action sur les perceptions sensorielles, très sensibles aux faibles doses, notamment lorsque l'exposition a eu lieu pendant la période utérine ou néo-natale. Grâce à un ensemble d'études expérimentales sur le rat ou la souris en particulier, et à des observations chez l'Humain, les chercheurs ont identifié les effets neuro-sensoriels qui se répercutent sur le comportement social (hyperactivité, agressivité, anxiété, comportement maternel), sexuel (reconnaissance de l'autre sexe, accouplement) et alimentaire (préférences gustatives, sucré ou salé, choix alimentaires).

## TEMOIGNAGES : RUTH ET LAURE

### **Témoignage de Ruth, à la mémoire de Roger, Christopher, Jon et Rachel, ses frères et sa sœur disparus.**

Je suis née dans le nord d'Angleterre en 1962. Je suis le septième enfant d'une fratrie qui en comptait 11... autrefois. Sept filles et quatre garçons. Ma naissance aurait dû n'être qu'une formalité donc, Maman ayant déjà mis au monde six enfants. Malheureusement, une fois que ma tête et mes épaules furent dégagés, je restai coincée pendant plus de quatre heures. Une fois que mes pieds eurent rejoint ma tête à l'air libre, la sage-femme m'enveloppa dans une couverture pour cacher l'immense excroissance émanant du bas de ma colonne vertébrale, écartant et arquant mes jambes tellement elle était volumineuse. Je suis née avec un tératome sacrococcygien. Parmi mes frères et soeurs, je suis sans aucun doute, à la fois la plus abîmée physiquement et une des moins touchée psychiquement par la malédiction qui s'est abattue sur ma famille. A l'époque de la naissance de Susan, l'aînée de la fratrie, en avril 56, Glaxo avait du lait maternisé à placer et poussait les jeunes mamans à abandonner l'allaitement maternel afin de "garder une jolie poitrine" et "assurer une alimentation saine et équilibrée à son bébé". **Après toutes les grossesses suivantes, ils ont donné du Diethyl Stilboestrol à Maman pour assécher son lait.**

Dès le retour de couches, Maman est tombée enceinte de Roger, qui naît treize mois après sa soeur, en mai 57. Il régurgitait pendant les biberons et perdait du poids. Rog est né avec la luvette bifide et faisait des fausses routes, s'étouffant au lieu de se nourrir. Roger est décédé juste après son 26<sup>e</sup> anniversaire, le 26 mai 1983, d'une rupture d'anévrisme cérébral congénital. Quatre mois plus tard, Maman s'est trouvée enceinte de Christopher qui arrive en juin 58. On avait cru qu'il allait devenir aveugle. Il souffrait d'un dessèchement des nerfs optiques qui s'est interrompu vers ses 10 ans. Il devient sourd de l'oreille gauche vers le même âge. Diagnostiqué bipolaire et fortement alcoolique, ce grand frère qui avait choisi mon prénom, a pris sa propre vie, pour de bon cette fois-ci dans un cocktail de Xanax, de Pilsner et de pendaison : il avait 42 ans. C'était bien la peine d'avoir joué comme 2<sup>e</sup> violon avec Yehudi Menuhin à 14 ans. Janet, lasse de la douleur et des hémorragies dues à l'endométriose, dut subir une hystérectomie en 2004, à 43 ans. Comme moi, elle est maigre à faire peur. Comme moi, elle n'a jamais faim. Son jumeau, Jonathan, s'il fut surdoué et un pianiste hors pair, était néanmoins bipolaire et avait attenté maintes fois à sa vie. Avant de mourir en janvier 2010, d'une pneumonie compliquant une cirrhose en phase terminale, Jon avait testé tout type de dépendance possible, drogue, religion, alcool... un suicide lent.



Treize mois de nouveau sont passés entre la naissance des jumeaux et celle d'Elizabeth, en octobre 1960. Liz a un rein et la vessie inversés. Toute jeune elle a fait une grossesse ectopique et a perdu un ovaire. Elle fut obligée d'interrompre sa dernière grossesse à cinq mois puisque le bébé qu'elle portait était anencéphale. Elle a quand même eu trois fils. Lizzie est également bipolaire. Quand je l'ai vue en octobre dernier, elle buvait plus d'un litre de vodka par jour et ressemble à une clocharde. Dix-huit mois, seulement, s'écoulaient avant ma naissance en mars 62. En dehors du tératome sacro-coccygien et les séquelles lourdes qu'il a induit, je souffre d'un déséquilibre hormonal, endométriose, hémorragies, fausses couches à répétition, des problèmes métaboliques, articulaires, inflammatoires, digestifs... J'ai subi une résection trans-cervicale de l'endomètre qui s'est avérée inefficace. Je n'ai jamais faim et cette absence d'appétit a conduit le psychiatre à me labéliser "anorexique atypique", "borderline psychotique atypique". J'ai souffert de graves dépressions et j'ai fait plusieurs tentatives de suicide mais, jusqu'alors, j'échappe à l'alcoolisme et à la bipolarité qui sévissent dans la famille. Le sort semble s'acharner sur moi. J'ai contracté un adénocarcinome ano-rectal en 2010, un cancer pour lequel je suis, à présent en rémission mais je suis en soin actuellement pour un cancer du sein. Dinah dû attendre plus de deux ans avant d'arriver dans la famille. Elle est née en mai 64, 26 mois après moi. Elle a beaucoup souffert de dysménorrhée et son endométriose l'a obligé à une résection trans-cervicale de l'endomètre. Elle n'avait que 34 ans. L'opération aurait dû la laisser stérile mais, contre toute attente médicale, son endomètre repousse et, après avoir donné naissance au petit Edward, prématuré de près de quatre mois et décédé 36 heures après la naissance, elle met au monde Harriet, née à cinq mois de gestation, puis Charlie, qui est né à terme. Dinah aussi est bipolaire et souffre de fibromyalgie. Les traitements anti-douleurs et les neuroleptiques que l'on lui a prescrits l'ont rendue obèse. Elle aussi fut une brillante écolière mais comme nous tous, elle n'a rien fait de son potentiel.

Rachel vient de nous quitter, le 10 octobre dernier. Elle est née en avril 67, 35 mois après Dinah. Elle est devenue fille mère à 20 ans, en mars 87. Cela ne se faisait pas et les médecins lui ont injecté du Depo Provera d'office. Bien que le certificat de décès de ma petite soeur jette la cause sur un coeur ischémique, un an plus tôt Rachel avait subi une pancréatite aigüe très sévère, la laissant en chaise roulante. Rachel était, elle aussi, bipolaire et alcoolique. Après la naissance de son deuxième fils, en 92, elle a subi fausse couche sur fausse couche. Elle avait de terribles troubles du sommeil. Comme son grand frère, Jonathan, sa mort était un suicide masqué par sa lenteur.

Hannah a tout juste 13 mois de moins que Rachel. Elle est née dans le mois mythique de mai 68. Lors de la naissance de sa première fille, elle a fait une dépression post natale très sévère. Après trois mois d'hospitalisation elle rejoint les témoins de Jéhovah, pourtant répudiés depuis notre enfance. Comme ses aînés, Hannah est bipolaire et très alcoolo-dépendante. Elle a aussi attenté, à plusieurs reprises, à sa vie. Comme tous ses frères et soeurs, elle est surdouée et très créative. Le petit dernier, Simon-Timothy, est né en mai 71, 36 mois après Hannah. Tim n'a pas échappé au fléau familial. Lui aussi est bipolaire et lutte avec des problèmes d'alcool. Il n'a pas échappé non plus au gaspillage de son potentiel. A la place d'études universitaires, comme moi, il quitte l'école à 16 ans. Il aurait pu être ingénieur, il devient élagueur.

La malédiction aurait pu, aurait dû s'arrêter là mais elle semble nous suivre dans nos enfants. Ma fille Flavia, et toutes mes nièces, à l'exception des filles de ma soeur aînée Susan (non exposée), souffrent d'endométriose et de dysménorrhées de toutes sortes. Certains de mes neveux et nièces présentent des anomalies physiques ou des désordres psychiques graves. Steven, le fils de Chris, à une malformation cardiaque. Sa soeur, Victoria, souffre d'une endométriose qu'elle qualifie de "débilitante". Jack, un des fils de Janet, est né avec un hypospadias. Sa soeur Lizzy souffre d'endométriose et du syndrome de Raynaud.

Les trois fils de ma soeur Liz sont sur le spectre autiste. Robbie, qui est également né avec un hypospadias est un AHN (un autiste Asperger à haut niveau de fonctionnement) tout comme son

petit frère Christie, Gino, le cadet est Asperger et souffre également de dyspraxie. En plus de l'endométriase, ma fille, Flavia, souffre de spanioménorrhée. Elle a des troubles de l'humeur et du sommeil. Elle se demande si elle aussi est bipolaire, il se peut qu'au minimum elle soit cyclothymique. Les trois filles de Dinah souffrent d'endométriase, dysménorrhées diverses et des troubles digestifs. Les deux filles aînées sont diagnostiquées bipolaires. Leur petit frère montre des troubles du comportement de type autistique Asperger. Le fils aîné de Rachel est dyspraxique et les deux filles de Hannah souffrent des mêmes problèmes gynécologiques que leurs cousines, dysménorrhées et endométrioses. Jasmine et Dulcie sont toutes les deux diagnostiquées bipolaires. De plus elles ont souffert de troubles de l'apprentissage.

Maman n'a jamais pris de Diethyl Stilboestrol pendant ses grossesses. Elle l'a reçu, par contre, systématiquement, juste après chaque accouchement, pour sécher son lait. Maman est retombée enceinte dès le retour de couches de ses cinq premières grossesses. Quatre mois seulement après ses accouchements. L'écart le plus grand se situe entre la naissance de Dinah et le début de sa grossesse avec Rachel - 35 mois.

Etant donné **la rémanence du DES**, nous n'avions aucune chance d'échapper au fléau.

### Témoignage de Laure

Toute ma vie (dans le domaine personnel ou professionnel), j'ai entendu que j'étais TROP : trop entière, trop sensible, trop émotive, trop excessive, trop susceptible, trop angoissée, trop négative, trop idéaliste, trop directe, trop agressive, trop dépendante, trop naïve, trop fragile, trop dure, trop franche, trop gourmande... Tellement « trop » qu'il n'y a qu'un pas pour imaginer être « de trop » sur cette planète. Et comme ma mère avait dû prendre un médicament, le Distilbène, pour me garder bien au chaud dans son ventre, je pensais que je ne devrais pas être là.

J'ai effectivement songé à dire adieu à la vie mais pas par envie de mourir. Pour ne plus souffrir. Ne plus être un fardeau pour mes parents aussi (quand j'étais jeune). Je me suis retenue parce que je me disais que ma mère ne s'en remettrait pas comme elle m'avait dit. Aussi parce que la peur de mourir est jusqu'à présent restée plus forte que le découragement. Parce qu'une combativité demeure au fond de moi, même dans les moments les plus critiques. Aujourd'hui, je tiens pour mon fils, il est ma seule raison de vivre.

Quelle libération depuis trois ans, lorsque j'ai découvert que le Distilbène était inefficace pour prévenir des fausses couches ! A mes yeux, c'était bien entendu encore plus scandaleux que je le pensais mais, d'un autre côté, ma présence sur Terre était devenue soudainement légitime. Je serais née même si ma mère n'avait pas avalé cette hormone de synthèse. J'ai donc le droit d'être là. Malgré une envie d'être « normale », l'impression d'être différente se confirme en grandissant. Je développe des angoisses. Une peur panique de prendre la parole en public, l'oral à l'école est impossible, passer au tableau, une épreuve insurmontable. Et choisir un métier : une montagne infranchissable car je pense que je ne suis douée pour rien. Au prix d'une grande souffrance, je franchis chaque étape « à l'arrache », à la dernière minute quand je n'ai plus le choix, « le couteau sous la gorge » : examens, diplômes, entretiens de recrutement... Mon rêve est de devenir journaliste-grand reporter et de voyager. Je m'aperçois assez rapidement que je n'en ai pas la force de caractère et que le manque de confiance en moi me fait abandonner ce projet en cours de route. Je comprends qu'il me faut un métier de l'ombre; je passe de l'autre côté du rideau : chargée de communication/attachée de presse. En parallèle, je développe des phobies qui me feront aussi abandonner les projets de voyage : avion, voiture...

Comment peut-on être forte et fragile en même temps ? Douce et dure ? Positive et négative ? Trop naïve et très lucide ? Quelqu'un qui communique beaucoup et qui s'isole ? Cette ambivalence semble être aussi un point commun d'un certain nombre d'entre nous.

Ma vie professionnelle est instable. Ma différence se voit malgré mes efforts pour me fondre dans la

masse. Des collègues sympas plaisantaient en disant : « Il n'y en avait qu'une sur terre, elle était pour nous ! ». Pour d'autres, j'étais « une extra-terrestre ». Comme les autres filles et fils Distilbène qui ont témoigné les années précédentes, je suis incapable de me protéger. Donc je suis une proie facile pour les adeptes du harcèlement... Et je suis d'ailleurs à la recherche d'un poste !

Quant à ma vie privée, elle a été ponctuée de heurts et d'embûches. A 20 ans, je passais pour « un petit animal sauvage qu'il faut savoir apprivoiser !! » Je crois que personne n'a réussi !! Les épreuves traversées durant ma grossesse et après, se sont soldées par une séparation.

Côté santé physique, j'ai observé aussi des points que je retrouve dans d'autres témoignages : douleurs de règles à se rouler par terre étant jeune, des bouffées de chaleur à frôler le malaise dès l'ovulation passée depuis ma grossesse, insomnies dans la semaine précédant les règles. Une hypersensibilité plus développée encore, avec des pics d'agressivité, comme si je ne me reconnaissais plus durant cette même semaine. Des dosages hormonaux à différents moments du cycle sont en cours. Une opération de « polypes » qui n'étaient pas des polypes en 2007. Le Distilbène ? Réponse du gynécologue : « Oui probablement ! »

Pour conclure, je dirai que le Distilbène m'a bien « pourri » la vie ! Cependant, j'ai aussi beaucoup de chance car ce poison m'a impactée mais bien moins que d'autres. Je n'ai pas à me plaindre. Oui je suis consciente que, contrairement à d'autres victimes du Distilbène, j'ai la chance d'être vivante, d'avoir tenu le coup, d'être maman et d'avoir une vie professionnelle intéressante malgré tout. Et, au risque de choquer mais je ne le souhaite vraiment pas, j'ajouterai que le Distilbène est à la fois mon pire ennemi et mon meilleur atout.

Il m'a dotée d'une hypersensibilité handicapante et incomprise. D'une hyperémotivité qui complique de nombreux échanges professionnels et privés. Mais ces deux composantes sont aussi une force sur laquelle repose une combativité, une ténacité et une capacité à rebondir après les effondrements. Et qui font que je suis encore là aujourd'hui.

Je garde donc l'espoir de trouver durablement la paix et l'équilibre, et vous souhaite beaucoup de courage à toutes et à tous.

### **EXPOSE D'ANDRE CICOLELLA, TOXICOLOGUE, PRESIDENT DU RES**

Le RES (Réseau Environnement Santé) a aujourd'hui 5 ans d'existence. Il a été créé en mars 2009. C'est l'occasion de dresser un bilan: réussite ou échec ?

Il y a deux jours, l'Agence européenne des produits chimiques, sous l'impulsion de l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), vient de classer le Bisphénol A comme toxique et repro-toxique probable. Suite au travail du RES, l'interdiction du Bisphénol A dans les biberons en France, puis dans les pays de la communauté européenne a eu un impact jusqu'en Chine, puisque ce pays a lui aussi proscrit cette molécule dans les biberons. 16 millions de nourrissons chinois sont concernés chaque année par cette mesure. La France a également interdit le Bisphénol A dans les contenants alimentaires. Cette mesure prendra effet au 1er janvier 2015. Il est vrai que l'Union Européenne (UE) traîne les pieds pour s'aligner sur cette décision. En effet, l'UE n'a pas encore défini ce qu'était un perturbateur endocrinien (PE), définition qui aurait dû être établie au 31 décembre 2013 au plus tard. En raison de ce retard, la Suède menace d'intenter un procès à la Commission Européenne pour manquement à ses obligations !

Autre point positif : l'acceptation à l'unanimité (y compris de l'Union des Industries Chimiques) d'un texte reconnaissant que les PE représentent un changement de paradigme, c'est à dire qu'ils n'opèrent pas de la même façon que les autres substances chimiques : l'effet est plus important à faible dose qu'à forte dose, la période d'exposition (par exemple la gestation) est prépondérante, les effets cocktails sont à prendre en considération et enfin il y a un effet de latence qui produit des conséquences délétères alors que les substances mêmes ont disparu. Seul l'épigénome qui a été

signale la trace du PE. Ce consensus à propos du changement de paradigme va permettre de prendre les dispositions nécessaires en matière de Santé Publique sur le plan législatif.

Un autre grand combat auquel nous nous attelons est celui de la définition de la qualité de l'eau. Une directive-cadre doit être établie dans l'UE en 2015. Si on juge la qualité de l'eau « à l'ancienne », on conclura que la situation est bien maîtrisée ; mais si on analyse l'eau de surface ou de nappe à travers le prisme de ce que nous savons aujourd'hui des PE, sa qualité peut être remise en question.

Aujourd'hui la population prend de plus en plus conscience de la notion de PE. A l'initiative du RES une association vient de se former ayant pour nom « Génération Cobaye ». Elle participe en ce moment à une campagne qui a pour thème « Protège tes hormones ». Suite à une enquête ouverte sur internet, l'association a récolté 35000 réponses en une semaine ! Il en ressort que les jeunes s'inquiètent de la croissance des maladies chroniques et veulent en connaître les causes. Il faut porter le débat à partir de la crise sanitaire. Aujourd'hui 27 millions de français souffrent de maladies chroniques dont 9,5 millions sont en ALD (affection de longue durée). Cela a un coût sanitaire et économique astronomique : 378 milliards d'Euros entre 1994 et 2008 ! Un homme sur deux, deux femmes sur cinq connaissent un cancer. On ne peut plus se contenter des explications « bateau » qui font porter la cause sur le vieillissement de la population, le dépistage précoce, le tabagisme etc. L'Environnement doit être pris en compte. Le RES s'y emploie.

## RELATION AVEC DES ASSOCIATIONS

Le 19/5/2014, HHORAGES a participé à l'Assemblée Générale de l'A F S I (Alerte aux Faux Souvenirs Induits), sur invitation de sa présidente, Madame DELPECH, 06 81 67 10 55. Cette association [afsifrance.org](http://afsifrance.org), 11 rue Caillaux PARIS 13<sup>ème</sup>, créée en 2005, s'intéresse à décrypter la technique **des manipulations mentales utilisées par des pseudo thérapeutes**, pour faire croire à leurs patients qu'ils ont subi des maltraitances ou des abus sexuels dans leur enfance. L'AFSI œuvre de façon étroite avec la MIVILUDES (Mission Interministérielle de VIGilance de LUTte contre les DERives Sectaires) 66 rue de Bellechasse PARIS 7<sup>ème</sup> (01 42 75 76 08), dont l'avocat est Me PICOTIN 32 cours de Verdun à 33000 BORDEAUX.

L'A F S I, qui regroupe de nombreux adhérents a recueilli de la part de parents le récit de douloureuses tragédies familiales, leurs enfants les accusant verbalement, ou par voie d'actions en justice, de faits particulièrement graves, viols, incestes, blessures physiques ou psychiques. Ces « remontées de souvenirs », selon les thérapeutes expliqueraient le mal être des adultes que sont devenus les patients. Très souvent « ces victimes » se coupent de leur famille. Les actions en justice entreprises par les enfants, ont toujours abouti à des non-lieu, mais certains plaignants peuvent demander alors des compensations financières, qui sont parfois suivies d'effet ! Ce problème a fait l'objet d'un débat parlementaire, le 3/4/2013, au cours duquel Madame DELPECH a été largement entendue.

Il se trouve que certaines familles de HHORAGES sont confrontées à des situations identiques, qui ont généré des problèmes graves : suicide abouti du mis en cause, tentatives de suicide des parents, destruction de la cohésion familiale, procès interminables ou reproches incessants et infondés Il est à noter que les « patients » concernés sont majoritairement intelligents, mais fragiles et qu'ils sont des proies faciles pour ces thérapeutes ravageurs et ne présentant le plus souvent, aucune formation ni autorisation spécifiques pour exercer en tant que tels. Parmi l'assistance, plusieurs personnes ont fait état de la prise de médicaments, en vue de protéger une grossesse menacée, et ont été très attentives aux questionnements et aux actions de notre Association.

## LE BACLOFENE ENFIN AUTORISE

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) a octroyé au baclofène une RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation) pour le traitement de l'alcoolodépendance, sitôt après le feu vert donné par la CNIL (Commission Nationale Informatique et Liberté). Qualifiée d'historique par les associations et les médecins prescripteurs hors AMM de ce myorelaxant d'action centrale, cette première va offrir « un cadre d'utilisation sécurisé aux médecins et aux patients », s'est félicitée la Ministre de la Santé, Marisol Touraine.

« Après le livre-événement du Pr Olivier Ameisen\*, lequel s'était autoprescrit ce traitement, rappelle le Pr Bernard Granger (chef de l'unité psychiatrie de l'hôpital Tarnier, initiateur d'une pétition et d'un colloque national), la RTU, annoncée en juin 2013, est une grande victoire pour les malades et les associations qui se sont battus sans relâche pour l'obtenir, soutenues par de nombreux médecins, parmi lesquels le Pr Didier Sicard (président d'honneur du Comité consultatif national d'éthique) et le Pr Bernard Debré ».

Toutefois Sylvie Imbert (association Baclofène) et Marion Gaud (Aubes) estiment que leur combat doit continuer contre les limites fixées par l'ANSM : si, grâce à la RTU, les généralistes peuvent prescrire une posologie quotidienne à partir de 15 mg jusqu'à 120 mg, au-delà ils devront en effet solliciter un deuxième avis auprès d'un collègue expérimenté dans la prise en charge de l'alcoolodépendance (psychiatre, addictologue ou tout autre médecin avec formation et expérience particulière dans ce champ).

Et à partir de 180 mg/j, un avis collégial au sein d'un CSAPA (Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie sera requis, le seuil de 300 g/j ne pouvant pas être franchi, eu égard aux effets indésirables (coma, épilepsie, accès dépressifs graves pouvant conduire au suicide).

Tout en prenant acte du « garde-fou de bon aloi que représente quand même la RTU », le président du CNGE (Collège National des Généralistes Enseignants), le Dr Vincent Renard, « déplore une fois de plus l'incompréhension contre-productive des tutelles face à un problème crucial de santé publique. »

Pour assouplir la RTU, associations et généralistes sont maintenant dans l'attente des résultats des études toujours en cours sur le baclofène. « Ce plafond de 120 mg pour la prescription par les généralistes est une grossière erreur technocratique », estime d'ores et déjà le Pr Philippe Jaury, investigateur principal de l'étude Bacloville, étude qui sera close le 10 juin, avec des résultats annoncés le 26 novembre (congrès européen de psychiatrie, à Nantes), conjointement à ceux de l'autre essai multicentrique en cours, Alpadir, dirigé par le Pr Reynaud. La bataille pour les nouvelles prises en charge n'est pas close.

\* Le Dernier verre, éditions Denoël.

D'après l'article de Christian Delahaye, QUOTIDIEN DU MEDECIN (15/03/2014)

### BONNE LECTURE

TOXIQUE PLANETE, André Cicoella, Editions du Seuil

La découverte des «perturbateurs endocriniens», la mise en évidence d'une transmission de cet héritage toxique aux générations futures révolutionnent la pensée scientifique et réclament de nouvelles politiques de santé à l'échelle mondiale. Au-delà d'un constat fondé sur les références scientifiques les plus solides, André Cicoella livre des clés pour l'avenir : oui, les maladies chroniques peuvent reculer, à condition de repenser notre façon de vivre, de consommer et de travailler !

## **ADHEREZ ET FAITES ADHERER VOS AMIS A 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 : Mme Mauricette PUILLANDRE, 25 chemins des Petits Chênes, 78400 CHATOU**

## **REMERCIEMENTS**

**N'oublions pas de remercier la Mutualité Française Pyrénées Orientales ( 7 cours Palmarole, Perpignan ) qui nous offre une partie des tirages d'HHORAGES-INFOS N°10**