



## **ASSEMBLEE GENERALE HHORAGES-France du 15 Décembre 2006**

**Rapport sur la Recherche par Marie-Odile SOYER-GOBILLARD**  
**Vice –Présidente de Hhorages-France**  
**Directeur de Recherche Emérite au C.N.R.S.**

### **Introduction**

#### **Problématique et études préalables (Résumé)**

Le Distilbène est un œstrogène synthétique à noyau benzénique qui a été largement prescrit aux femmes enceintes lorsqu'elles présentaient des menaces de fausses couches, parfois à titre préventif en cas d'antécédent de fausse couche, voire comme prescription de confort. Le pic de consommation en France se situe, entre 1965 et 1975 jusqu'à son interdiction en 1977 (en réalité prescrit jusqu'en 1981) et soit 160 000 grossesses concernées (auxquelles s'ajoutent celles des Etats Unis et en Europe des Pays Bas, de l'Angleterre, de l'Espagne..).

Les malformations génitales et cancers dues au Distilbène (le DES) sont aujourd'hui largement connues et reconnues et sont à l'origine de son interdiction. Dès 1971 aux Etats Unis, l'on observa que les filles exposées *in utero* présentaient des malformations génitales, des stérilités ainsi que des cancers du vagin (dits à cellules claires) spécifiques de cette imprégnation *in utero*. Les garçons ne sont pas épargnés non plus : malformations génitales (hypospadias, cryptorchidie, risques accrus de cancer des testicules, stérilité ou diminution du nombre de spermatozoïdes). Les mères traitées peuvent présenter elles aussi des risques accrus de cancers (Jourdan-Hemmerdinger, 2002). De plus, une étude hollandaise récente montre également l'atteinte de la génération des petits enfants : un article publié dans « The Lancet » (Klip *et al.*, 2002) rapporte en effet la présence d'hypospadias chez les petits fils de mères traitées par le Distilbène.

En France, notre association HHORAGES, a recueilli depuis plusieurs années des observations issues d'environ 1040 familles réparties sur le territoire national rapportant l'existence de troubles psychiatriques chez filles et garçons après exposition aux hormones artificielles lors des grossesses : schizophrénies, troubles du comportement alimentaires souvent associés à des troubles bipolaires, dépressions graves, suicides. Certaines familles ont 1, 2, 3 et parfois 4 enfants atteints. Ces observations spontanées suggèrent que ces troubles psychiatriques en absence d'antécédent, pourraient être la conséquence de l'imprégnation des mères *in utero* par le Distilbène lors des grossesses. Elles font écho à l'étude *en double aveugle* réalisée par Vessey *et al.* en 1983 montrant sur deux cohortes de femmes traitées ou non au DES que **les enfants de la cohorte traitée présentaient deux fois plus de troubles psychiatriques que l'autre**. Vessey reprenait la suite d'une étude réalisée en 1953 par Dickman *et al.* sur deux cohortes, l'une de femmes traitées par le DES (259 enfants retrouvés par Vessey dont 39 souffrant de troubles psy) et l'autre ayant reçu un placebo (271 enfants retrouvés dont 20 souffrant de troubles psy). En France entre 160 000 et 200 000 femmes ont été traitées par des hormones artificielles pour "faciliter" leurs grossesses et seul un petit nombre d'entre elles a pris conscience de la relation possible entre ces traitements et leurs graves conséquences à long terme. De plus, d'autres oestrogènes ou hormones sexuelles de synthèse pourraient avoir des effets proches : l'éthinyl-oestradiol, en particulier, ainsi que certains progestatifs, ces produits étant prescrits parfois en association.

Chez l'animal, l'injection intra-péritonéale d'un oestrogène artificiel, l'éthinyl oestradiol, à des rates gestantes induit de nombreux avortements et des modifications comportementales ou anatomiques chez les descendants. Le groupe du Professeur Caston (Rouen) a montré l'apparition de troubles comportementaux de type dépressif et de type anxieux dans la descendance des rates traitées (Arabo *et al.*, 2005). Utilisant le même oestrogène sur des rates gestantes, le groupe du Dr Sandner et du Pr J.M. Danion (Strasbourg) a montré une modification anatomique dans la partie antérieure de l'hippocampe (partie du cerveau qui contient de nombreux récepteurs aux oestrogènes durant la période prénatale) sans troubles comportementaux très marqués. (Sandner *et al.*, 2004). Ces résultats renforcent l'idée que ces traitements hormonaux peuvent entraîner des **modifications durables au niveau de structures cérébrales impliquées dans le comportement**. L'étude actuelle du groupe du Professeur Caston sur la **génération des petits enfants rats** semble montrer que les troubles cognitifs du type « **syndrome dépressif** » sont présents (Communication personnelle). Néanmoins, dans une étude épidémiologique Inserm récente menée en 2004-2005 sur une cohorte E3N de 1352 femmes exposées à des hormones appartenant à la Mutuelle de

l'Education Nationale (MGEN), le Pr H. Verdoux ne retrouve pas d'augmentation statistique du risque de troubles psychiatriques dans la descendance de femmes exposées. Ce dernier résultat suggère que les effets de l'exposition *pourraient être variables selon les familles et le terrain génétique*. Toutefois, bien que cette « enquête » soumise à des épidémiologistes pose de nombreuses questions, ses résultats ont été validés à l'unanimité en juillet 2006 par l'AFSSAPS alors que nous avons eu la confirmation qu'en septembre 2006 la publication scientifique n'était toujours pas parue et que ces résultats n'avaient donc toujours pas été validés par la Communauté scientifique internationale.

Le rapport du Docteur Haramburu Directeur du Centre de Pharmacovigilance de Bordeaux commandité par l'AFSSAPS n'avait pas été très positif non plus fin 2004, et pourtant cette pharmacologue avait examiné un certain nombre de nos dossiers parmi les plus complets. Elle avait conclu que « **ces résultats étaient porteurs d'un signal** » mais sans plus.

## **Le travail de Recherche**

### **Rappel de l'analyse chiffrée de Mai 2006**

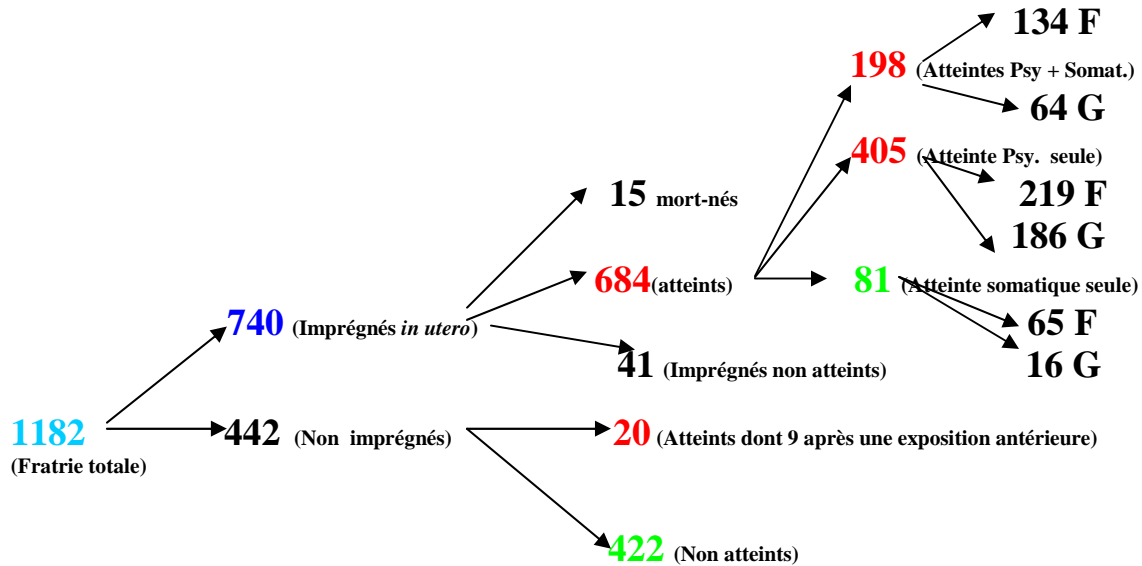
Nous avons effectué un travail sur un grand nombre de dossiers parmi les plus complets issus **des témoignages spontanés des Familles** ainsi que vous avez pu le lire dans la presse en mai et en septembre 2006. **Sur les 1040 témoignages spontanés écrits et oraux**, que nous avons reçus jusqu'à présent (au 12-12-2006), à la suite d'appels aux familles parus dans des journaux régionaux et/ou mutualistes ou à la télévision, nous avons effectué **une étude chiffrée sur 529 dossiers retenus pour le moment**, représentant **une fratrie totale de 1182 enfants**, exposés et non exposés.

### **Analyse chiffrée sur 529 témoignages spontanés reçus par Hhorages-France**

Nous avons donc travaillé sur **une « fratrie totale » de 1182 enfants (issus de 529 mères) : il s'agit là d'une cohorte artificielle puisque non prise en population générale mais qui contient dans les fratries des enfants exposés et non exposés, ces derniers servant de groupe contrôle.**

---

**Pour 529 mères :**




---

Hhorages-France (2006)

---

Les pathologies psychiatriques sont essentiellement : les **schizophrénies**, les **troubles du comportement alimentaires** souvent associés à des **troubles bipolaires**, **dépansions graves**, **des tentatives de suicides et des suicides**.

Nous avons analysé avec soin ces résultats avec des médecins spécialistes de l'Hôpital Lapeyronie de Montpellier qui ont accepté bénévolement de participer à nos travaux au cours de plusieurs réunions scientifiques. Le Dr Françoise Paris, Endocrinologie pédiatrique et biologiste moléculaire, le Dr Sébastien Guillaume, Psychiatre généticien du suicide, travaillent désormais pour nous et avec nous. Constatant qu'il serait très long et coûteux de faire faire une expertise de l'ensemble des diagnostics psychiatriques qui sont dans nos témoignages afin de les valider, ces spécialistes ont décidé de procéder autrement et de partir de faits avérés, en effectuant :

- 1) Une Recherche concernant les malformations génitales chez les garçons, de type **Hypospadias** : une douzaine de familles ont été contactées par courrier au cours de l'été 2006 afin de procéder à des prélèvements sanguins. destinés à la recherche de divers récepteurs moléculaires. Nous leur avons demandé entre autre de contacter le Dr Paris pour obtenir les ordonnances nécessaires. Une seule famille a répondu et envoyé 5 prélèvements répartis sur 3 générations. Un nouveau courrier et des

ordonnances personnalisées pour prélèvements seront adressés aux familles qui nous l'espérons répondront présentes.

-Un Travail-enquête **sur les Suicides** (39 enfants dans notre cohorte au 13-12-06)

-Un Travail-enquête sur les **Tentatives de Suicides** (plus d'une centaine de Familles sont concernées). Nous avons rédigé des questionnaires suivant les items demandés par le Docteur Guillaume et un courrier circonstancié a été rédigé afin de préparer les familles à recevoir ces questionnaires et les inciter à y répondre le plus complètement possible malgré le caractère douloureux d'une telle démarche. Dans ces questionnaires on insiste sur l'histoire familiale, celle de l'ensemble de la fratrie et sur la présence ou non d'antécédents familiaux psychiatriques. Il est **extrêmement important de répondre à ces questionnaires** car il s'agit d'outils indispensables pour démontrer le lien entre prise d'hormone par la mère et maladie psychiatrique chez les enfants. Nous enverrons dans les jours qui viennent les questionnaires concernant les TS.

Le travail en **Biologie moléculaire** initié par le Professeur M.O. Krebs (Unité Inserm U796 Paris Descartes, localisée à l'Hôpital Ste Anne) est primordial pour établir le lien entre troubles psychiatriques chez les enfants et prise d'hormone par les mères: il s'agit à partir de prélèvements sanguins chez les membres de la famille, de la recherche d'une transformation au niveau de la structure et du fonctionnement du génome due à un processus biochimique dit de **méthylation au niveau de l'une des quatre bases qui constituent l'ADN (Adénine, Guanine, Thymine, Cytosine)**. (Dans une cytosine méthylée par exemple, un H est remplacé par un groupement méthyle (CH<sub>3</sub>) ce qui provoque une modification au niveau de la régulation des gènes).

**Le projet déposé par le Professeur Krebs à la Région Ile de France est intitulé: « Influence des traitements hormonaux 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 grossesses. »**

Ce projet déposé une première fois début 2006 devant les mêmes instances avait été retenu, mais finalement pas sélectionné, un projet très proche ayant été choisi et financé: « Prévalence de l'exposition pré et post-natale aux pesticides et effets sur le développement fœtal » Université Paris 5 avec l'Association « Mouvement pour les droits et le respect des générations futures » (MDRGF).

La thématique principale du projet développé par le Laboratoire du Professeur Krebs en coopération avec HHORAGES est d'étudier **la modulation épigénétique par les hormones**

**artificielles sexuelles au cours du neuro-développement et son influence sur l'émergence de troubles psychiatriques.** Elle rentre dans le cadre plus vaste de l'étude des interactions **gènes x environnement** dans les pathologies complexes et fréquentes, comme le sont les troubles psychiatriques (**suicide, psychose, anxiété, dépression**). **L'hypothèse principale est que l'exposition à certaines hormones *in utero* pourrait modifier l'expression d'un terrain préalablement vulnérable (*interaction gène x environnement*) en modifiant durablement l'état de *méthylation* du génome chez les sujets exposés.**

**Il s'agira donc d'étudier les effets des traitements hormonaux reçus *in utero* sur la méthylation du génome et leur éventuelle association avec des troubles psychiques chez les sujets exposés.** Notre Association Hhorages a recensé une centaine de familles dites « informatives » présentant à la fois des enfants cadets exposés et des aînés non exposés au sein d'une même fratrie (et donc sur un terrain génétiquement proche). Chaque membre volontaire de cette famille sera interviewé et un simple prélèvement de sang veineux permettra l'extraction d'ADN pour l'étude des variants génétiques et de la méthylation. La comparaison entre enfants exposés *in utero* et non exposés permettra d'évaluer précisément l'influence de l'exposition aux hormones au sein d'une même famille.

**Le Laboratoire du Professeur Krebs propose de commencer rapidement ce travail dans son Laboratoire et :**

- (1) de caractériser précisément les troubles psychiatriques et comportementaux présents dans ces familles à l'aide d'outils standardisés diagnostiques,**
- (2) d'étudier l'existence de marqueurs de vulnérabilité génétique à certains troubles psychiatriques.**
- (3) d'étudier l'état de méthylation global du génome et la méthylation de ces gènes candidats.** La liste des gènes considérés pourra être modifiée en fonction des avancées de la littérature.

Le partenariat entre notre Association Hhorages et le Laboratoire du Professeur Krebs rendra possible cette recherche qui apportera des informations (i) sur l'influence des traitements hormonaux durant la grossesse et sur l'apparition de troubles psychiatriques ultérieurs; (ii) sur un éventuel profil génétique à risque (iii) sur l'influence de la méthylation de l'ADN dans l'émergence de ces troubles.

L'ensemble des données recueillies sera rassemblé dans **une collection clinico-biologique des données**, accessible pour des études ultérieures.

## **Conclusion**

Nous avons commencé à travailler dans plusieurs directions et avec deux Pôles Hospitalo-Universitaires situés à Paris et à Montpellier.

Il serait souhaitable que les dossiers de témoignages d'HHORAGES (1040 environ) soient examinés et **analysés pour validation concernant les troubles psychiatriques** par un thésard en psychiatrie suivant des modalités à définir ultérieurement. Nous rappelons que lors d'un entretien à la DGS en 2004, le Professeur Frédéric Rouillon avait déjà fait cette proposition qui n'avait malheureusement pas été suivie d'effet.

Enfin, je remercie à l'avance les familles de se prêter à ces recherches soit en répondant aux questionnaires soit en se prêtant aux prélèvements sanguins adéquats : c'est le seul moyen de valider nos hypothèses et de contrer des « enquêtes » qui se veulent rassurantes. Je remercie aussi les médecins spécialistes qui nous aident bénévolement dans un but de recherche scientifique et parce qu'ils croient en nous. Merci également à l'équipe d'HHORAGES qui collabore à la réalisation de ces travaux, Geneviève Alchourroun, Mauricette Puillandre et Denise Jourdan-Hemmerdinger.

Marie-Odile Gobillard-Soyer