



# HHORAGES - *INFOS* numéro 22 - avril 2026

*Halte aux HORmones Artificielles pour les Grossesses*

## SOMMAIRE

Édito de la Présidente	1
Procès verbal de l'Assemblée Générale du 28 mars 2026	2-3
Rapport moral d'activités 2025	3-4
Articles parus en 2025	3-7
Intervention de M. André CIOLELLA	7-10
Rapport financier par Yette BLANCHET	11
Intervention par M.O. SOYER-GOBILLARD : «Argumentaire scientifique pour réparer un projet de Loi pour abolir la prescription décennale.»	12-26
Memorandum	27
Adhérez et faites adhérer vos amis	28

## IMPORTANT

Retenez déjà la date de notre prochaine AG :  
**SAMEDI 20 mars 2027**  
De 9h à 17h avec pause déjeuner de 12h à 14h

FIAP  
Salle Londres  
30 rue Cabanis, 75014 PARIS

## HHORAGES-FRANCE

Siège social : 78 Avenue Georges Guynemer  
66100 PERPIGNAN

Site : [www.hhoragesfrance.com](http://www.hhoragesfrance.com)  
E-mail : [hhoragesfrance@gmail.com](mailto:hhoragesfrance@gmail.com)

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

Secrétaire : Pierre Datry  
E-mail : [hhoragesfrance@gmail.com](mailto:hhoragesfrance@gmail.com)

Trésorière : Yette Blanchet  
[yette.blanchet@orange.fr](mailto:yette.blanchet@orange.fr)

## Édito de la Présidente

Chers adhérents et amis,

Ainsi que je l'annonçais dans notre dernier Édito paru en 2025, nous avons continué à travailler scientifiquement avec les meilleurs spécialistes afin d'apporter des arguments convaincants à ce nouveau projet : préparer un projet de loi qui sera présenté devant l'Assemblée Nationale dans le but d'**abolir la prescription décennale** concernant l'administration de produits pharmaceutiques à des femmes enceintes et soupçonnés d'avoir des effets délétères somatiques et psychiatriques sur la santé humaine des mères et de leurs enfants exposés *in utero*.

Nous continuons à nous battre, continuez à nous soutenir.

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

Présidente de HHORAGES-FRANCE,

Directeur de Recherche Émérite Honoraire au CNRS

Chevalier de la Légion d'Honneur

À Perpignan, le 28 mars 2026



**Compte rendu de l'Assemblée Générale du samedi 28 mars 2026,  
Fiap Jean Monnet, Paris  
Dr M. O. GOBILLARD-SOYER, Présidente, Chargée de la Recherche Scientifique**

**Ordre du jour de l'Assemblée Générale du Samedi 28 Mars 2025**

9h30-10h. Accueil des participants et hommage traditionnel à ceux qui nous ont quittés.  
Présentation du Rapport Moral pour l'année 2025 par Marie-Odile SOYER-GOBILLARD, Présidente.  
Vote du rapport moral. Candidatures et élections au Conseil d'Administration.

10h-11h. Intervention de Marie-Odile SOYER-GOBILLARD : Informations concernant la « Préparation d'un Projet de Loi en vue d'abolir la PRESCRIPTION décennale concernant les effets délétères dus à des traitements par hormones artificielles administrés lors des grossesses et potentiellement à effets multigénérationnels.

**Échanges avec la salle.**

11h-12h. Intervention de Monsieur André CICOLELLA, Président du Réseau Environnement Santé :  
« Informations sur les Perturbateurs Endocriniens ».

**Échanges avec la salle.**

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

13h30-14h. Rapport financier 2025 par Madame Yette BLANCHET, Trésorière. Vote de ce rapport.

14h-15h. Résultats scientifiques obtenus en partie grâce à la « cohorte de HHORAGES » pour construire un Argumentaire afin de préparer le futur projet de loi pour Abolir la Prescription décennale.

15h-16h. Échanges avec la salle et clôture de l'Assemblée Générale.

Bienvenue à tous. Je dois excuser nos avocats Me Jean-Paul TEISSONNIERE, Me Philippe de CASTRO, le Professeur Charles SULTAN, Endocrinologue, Membre du Conseil scientifique et soutien de l'association. Que ceux qui sont présents soient chaleureusement remerciés tout particulièrement André CICOLELLA, Président du Réseau-Environnement Santé, toujours fidèle ; il nous parlera des Perturbateurs Endocriniens de notre Environnement et de leurs méfaits sur l'Homme. Merci également à notre amie Marie-Françoise VILLARD, Journaliste, pour sa présence parmi nous. Qu'ils soient chaleureusement remerciés pour leur présence et vous tous ici présents venus de toute la France. Merci aussi à la personne qui continue à veiller sur notre site internet [www://hhorages.com](http://www://hhorages.com)

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, ma Mère et soutien lors de la création

de HHORAGES, l'époux de notre ex-vice-Présidente Denise JOURDAN-HEMMERDINGER, Bertrand HEMMERDINGER, Jacques SOYER, Professeur des Universités, mon ex époux... Je veux rappeler également tout particulièrement le souvenir de notre ami Michel DATRY qui nous a quittés en août 2016 déjà, 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 !

Francis BLANCHET, époux de Yette notre Trésorière, et qui gérait notre site internet nous a aussi quitté de même que notre ami membre du CA, Charles ZELWEIR, ancien Chercheur au C.N.R.S. en Biologie Moléculaire après un cancer. Notre amie, Mauricette PUILLANDRE, ancienne trésorière, qui nous manque beaucoup. Plusieurs de nos enfants... des jeunes hélas, nous ont quittés également, Frédéric BLANCHET, fils (DES) de Yette et Sylvain ORLANDI, fils (EE) de Monique ORLANDI, une amie et adhérente, et qui ont été des participants actifs au projet PICRI.

## Rapport moral 2025

**Un rappel** : Avant d'aborder le rapport moral proprement dit, je veux vous rappeler que le dossier de nos adhérents Nicole et Yvon COSQUER qui était présenté par Me PEZARD devant la Cour d'Appel de Versailles, ayant « bénéficié » d'une décision défavorable (pour « PRESCRIPTION ») a échoué en Cassation, défendu par l'avocat spécialiste de la Cour de Cassation réputé Maître Thomas Lyon-Caen à Paris. Nos amis ont présenté un dossier devant la Cour Européenne des Droits de l'Homme (CEDH) également rejeté.

En ce qui concerne le dossier de votre Présidente et celui de notre Trésorière Yette Blanchet, après passage devant le Tribunal civil en Mai 2024, et dont nous avons reçu les attendus courant juillet 2024 (vous aviez été avertis dans notre bulletin HHORAGES Infos 21), nous avons perdu notre procès également pour cause de PRESCRIPTION.

Après les conclusions malheureuses de ces procès, nous avons renoncé à faire appel, nos avocats nous ayant informés que c'était perdu d'avance à cause de la PRESCRIPTION que nous n'avions pas pu ou su faire tomber. Ce qui nous importait au plus haut point était bien évidemment :

- La **RECONNAISSANCE** de la nocivité de ces hormones de synthèse,
- La **RECONNAISSANCE** de l'état de victime.

Il y a actuellement de par le monde plus de 50 Millions de descendants de Mères Distilbène, nous abordons

actuellement la quatrième génération puisque l'effet multigénérationnel a été scientifiquement démontré.

La bombe à retardement a fonctionné mais d'autres se préparent car les hormones de synthèse malgré les mises en garde n'ont pas fini de faire des dégâts. C'est pour cela que décidée à prendre « le taureau par les cornes », j'ai construit un argumentaire détaillé que je vous présenterai cet après-midi, destiné à appuyer un projet de loi pour l'abolition de la prescription décennale, rédigé par une amie juriste de la Faculté de Droit de Lyon, Me Eve DUTRIEVOZ et qui sera présenté par Monsieur Jean-Louis ROUMEGAS, Député de l'Hérault (groupe Ecologiste et Social). Je vous présenterai ce projet de loi en seconde partie de mon intervention.

J'ai rédigé à votre intention un petit « memorandum » dont le texte est joint, à présenter à chacun de vos députés afin qu'ils soutiennent cette présentation ; du domaine de la santé publique elle doit échapper à tout clivage politique. Vous serez **avertis dès que le projet aura été déposé et sera muni de son numéro d'inscription**, pour que vous puissiez entrer en action.

En 2025 nous avons continué d'accueillir de nouveaux témoignages et contacts par mail, courrier postal, communications téléphoniques. C'est Yette BLANCHET et Aimée IGLESIAS qui se sont occupées de cette charge ainsi que des entretiens téléphoniques avec certains ; qu'elles en soient remerciées. Comme toujours, 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. Notre Association hélas vieillit comme nous tous alors que notre combat est loin d'être achevé.

En ce qui me concerne, j'ai continué à publier des articles scientifiques en 2025 en collaboration avec le Professeur Charles SULTAN et le Dr Laura GASPARI-SULTAN.

### **Publications scientifiques 2025 :**

**196.- SOYER-GOBILLARD, M.O., GASPARI, L., SULTAN, CH. (2025).** *In utero* exposure to synthetic sex hormones and their multigenerational impact on Neurodevelopmental Disorders: Endocrine Disruptors as Neuroendocrine Disruptors. *J. Neurological Sciences*. 472, 15 May 2025, 123471 (IF :3,553).

<https://doi.org/10.1016/j.jns.2025.123471>. **AWARD (Prix scientifique International)**

**197.- SOYER-GOBILLARD, M.O., GASPARI, L., COURTET, PH., SULTAN, CH. (2025)**

Alterations of Neurodevelopment of Children in utero exposed to Synthetic Progestins. Global conference on Neurodegenerative and Neuromuscular Diseases.

Session 13 : Neurobehavioral disorders Barcelona, 19-20 June 2025. (Congrès International)

**198.- SOYER-GOBILLARD, M.O., GASPARI, L., PARIS, F., COURTET, PH., SULTAN, CH. (2025).**

Effects of Prenatal Exposure to Synthetic Sex Hormones on Neurodevelopment: A Biological Mechanism. *In : Top 10 Contributions in Neuroscience*. Hyderabad, India : Academic Reads. pp. 1-26.

**199.- SULTAN, CH., GASPARI, L., PARIS, F. & SOYER-GOBILLARD, M.-O. (2025).**

Perturbateurs Endocriniens et Neurodevelopment. *La Lettre du Neurologue*. XXIX, (3), 64-67. Mars 2025.

**200.- SOYER-GOBILLARD, M.-O., GASPARI, L., SULTAN, CH. (2025).**

Gender identity disorders: a legacy of fetal exposition to Diethylstilbestrol, an Endocrine Disruptor Chemical. *Medical Research Archives*, 13 (3), 11pp. <https://doi.org/10.18103/mra.v13i3.6342>

**202.- SOYER-GOBILLARD, M.-O., GASPARI, L., SULTAN, CH. (2025).**

Is *in utero* exposure to female xenohormones harming the neurodevelopment of children and grandchildren? A French national experience and other lessons from the past. *World Journal of Pharmaceutical Sciences and Research (WJPSR)*, 2025, 4 (2), <https://doi.org/10.5281/zenodo.15560990> (IF : 5,111)

**203.- SOYER-GOBILLARD, M.O., SULTAN, CH. (2025).**

“Synthetic sex hormones : their nature and impact on human health”. CSP Ed., (Cambridge) 318 pp. ISBN : 978-1-0364-4997-1 ; ISBN (Ebook) : 978-1-4998-8. Livre en langue anglaise.

**204.- SULTAN, CH, GASPARI, L., SOYER-GOBILLARD, M.-O., (2025).**

Effects of endocrine disrupting chemicals in the brain: the example of neurodevelopment alterations upon exposure *in utero* to synthetic sex hormones. *J. Xenobiot.* 2025, 15, 162. <https://doi.org/10.3390/jox15050162> *Journal of Xenobiotics*, (MDPI) In: Special Issue : The Role of Endocrine-Disrupting Chemicals in the Human Health: 2nd Edition Edited by Dr. Elisa Cairrao.

**PRÉSENTATION DU LIVRE**  
**« Synthetic sex hormones : their nature and impact on human health »**  
**(Hormones sexuelles de synthèse : leur impact sur la santé humaine).**

**Auteurs : M.O. SOYER-GOBILLARD & Ch. SULTAN**

**Contexte:** Dans ce livre sont réunis les Travaux scientifiques majeurs réalisés par notre équipe entre 2011 et 2025 et aboutissant à une Étude multigénérationnelle à partir d'une cohorte « rétrospective » nationale française. Dans cette cohorte, les mères ont été traitées lors de leur(s) grossesse(s) par des hormones de synthèse, c'est la cohorte de HHORAGES-France.

**Hypothèse:** L'exposition à ces hormones synthétiques a un impact somatique et psychiatrique multigénérationnel sur le développement des enfants exposés *in utero* et sur les générations ultérieures.

**Objectifs:** Réduire l'exposition aux perturbateurs endocriniens de type hormones de synthèse, non seulement pour les femmes enceintes mais aussi pour les procréations *in vitro* et pour les traitements contraceptifs ou les thérapies hormonales substitutives (THS).

**Portée:** Protéger la santé somatique et psychique des individus.

**Population ciblée:** Toutes populations, Étudiants en Médecine, Enseignants, Médecins et surtout les femmes enceintes.

**Actions:** Recherche scientifique, publications internationales, congrès, enseignement (DIU Santé Environnementale, CHU Montpellier), conférences, publication de livres, etc.

**Contexte:** Travaux scientifiques (2011-2024) aboutissant à une Étude multigénérationnelle dans une cohorte « rétrospective » française dont les mères ont été traitées lors de leur(s) grossesse(s) par des hormones de synthèse.

J'ai également donné plusieurs conférences, en particulier :

- Devant les membres du Club Pharmacie de l'Association C2DS, (Comité pour le Développement Durable en Santé) (en visio conférence) Titre : « L'impact des Perturbateurs endocriniens sur le neurodéveloppement » (13-02-2025)
- Devant les médecins inscrits au Diplôme Inter Universitaire (DIU) de Médecine Environnementale du CHU de Montpellier en Juin 2025 (Titre : « Diéthylstilbestrol et Système nerveux central ». (04-06-2025)
- Devant les Membres du Cercle Condorcet à Perpignan. Titre : « Les troubles de l'orientation sexuelle en augmentation, un phénomène de société : la recherche des causes. »
- Devant les Membres de l'Association HHORAGES lors de son AG (29-03-2025) Titre : « Perturbateurs endocriniens et hormones de synthèse, leur impact sur la santé humaine : une recherche citoyenne pour

dénoncer un crime de santé publique ».

- À la Faculté de Médecine de Montpellier le 7-11-2025 à l'occasion de la présentation de notre ouvrage « Fetal exposition to synthetic sex hormones : their nature and impact on human health »
- Enfin, j'ai participé à plusieurs CA ainsi qu'à l'AG du Réseau Environnement-Santé (RES) présidé par notre ami André CIOLELLA (par visioconférences).
- Un dernier point : En septembre 2025, j'ai été avertie qu'après une délibération du Conseil Municipal de Bergerac (24000) un nom de rue me serait attribué sur la même plaque que mon ex-mari, le Professeur Jacques SOYER, un Océanographe de renom, natif de Bergerac, décédé, « pour honorer les femmes qui font avancer la science ». La plaque a été dévoilée le 10 Janvier 2026.

Le Rapport Moral est adopté à l'unanimité des présents et il y a 49 procurations.

**Intervention de M. André CIOLELLA**  
**Président du Réseau Environnement-Santé (RES)**  
**Titre : Les Perturbateur endocriniens (PE)**

Rappel de l'interdiction du Bisphénol A dans les biberons (2009) et les contenants alimentaires grâce à l'action du RES. On a observé également que ce PE diminue l'efficacité de la chimiothérapie. Santé Publique France a publié une liste des 30 maladies et troubles de santé induits par les PE (**Table 1**) et un lien est établi entre exposition aux PE et baisse de la fertilité. En ce qui concerne les phtalates, l'exposition pendant la grossesse est déterminante pour la santé de l'enfant, du futur adulte et des descendants (sur au moins 3 générations).

<b>Niveau de preuves suffisant</b>	<b>Niveau de preuves plausible</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Endométriose</li><li>- Fibrome utérin</li><li>- Cryptorchidies</li><li>- Hypospadias</li><li>- Altération qualité du sperme</li><li>- Sex ratio</li><li>- Issues défavorables de grossesse</li><li>- Cancer du sein</li><li>- Cancer de la prostate</li><li>- Troubles du comportement chez l'enfant</li><li>- Troubles cognitifs chez l'enfant</li><li>- Diminution des points de QI</li><li>- Maladies thyroïdienne auto-immune</li><li>- Asthme</li><li>- Lymphomes et leucémies chez l'enfant</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Cancer du testicule</li><li>- Puberté précoce</li><li>- Diminution fécondité</li><li>- Infertilité</li><li>- Cancer endomètre</li><li>- Cancer des ovaires</li><li>- Troubles du spectre autistique</li><li>- Troubles relationnels</li><li>- Troubles émotionnels</li><li>- Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité</li><li>- Paralysie cérébrale</li><li>- Obésité</li><li>- Diabète de type 2</li><li>- Allergies</li><li>- Troubles hématopoïétiques</li></ul>

**Table 1. Maladies en lien avec l'exposition aux PE.**

Les phtalates induisent des modifications placentaires (**Figure 1**) qui peuvent avoir des répercussions importantes sur le déroulement de la grossesse (naissances prématurées, retard de croissance, troubles du neuro-développement de l'enfant, action sur les hormones thyroïdiennes menaçant le cerveau de l'enfant, retard de langage entre autres, TDAH (Troubles du Déficit de l'Attention et de l'Hyperactivité) et asthme en augmentation.

Cependant d'après des travaux suédois et finlandais, il est possible de réduire l'exposition aux PE (**Figure 2**) par des actions de prévention : par exemple, le RES a signé une Charte Zéro Phtalate dans 13 villes françaises sensibilisant de nombreux acteurs, à commencer par les lycéens. Une aggravation du taux de mortalité infantile a été constatée ces dernières années : dans l'UE, la France était 3<sup>ème</sup> en 1995, elle a reculé à la 23<sup>ème</sup> place en 2023.

Par ailleurs, après analyse et dosages des Phtalates dans les urines des femmes enceintes, un lien entre ces PE et la prématurité a été établi (**Figure 3**).

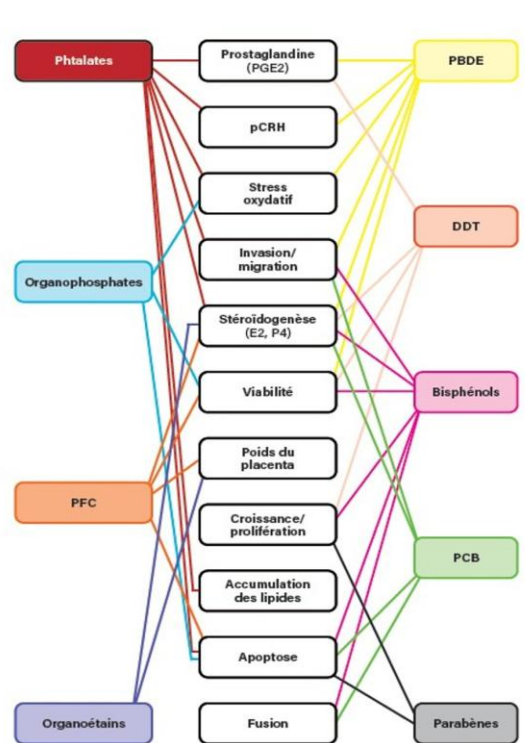
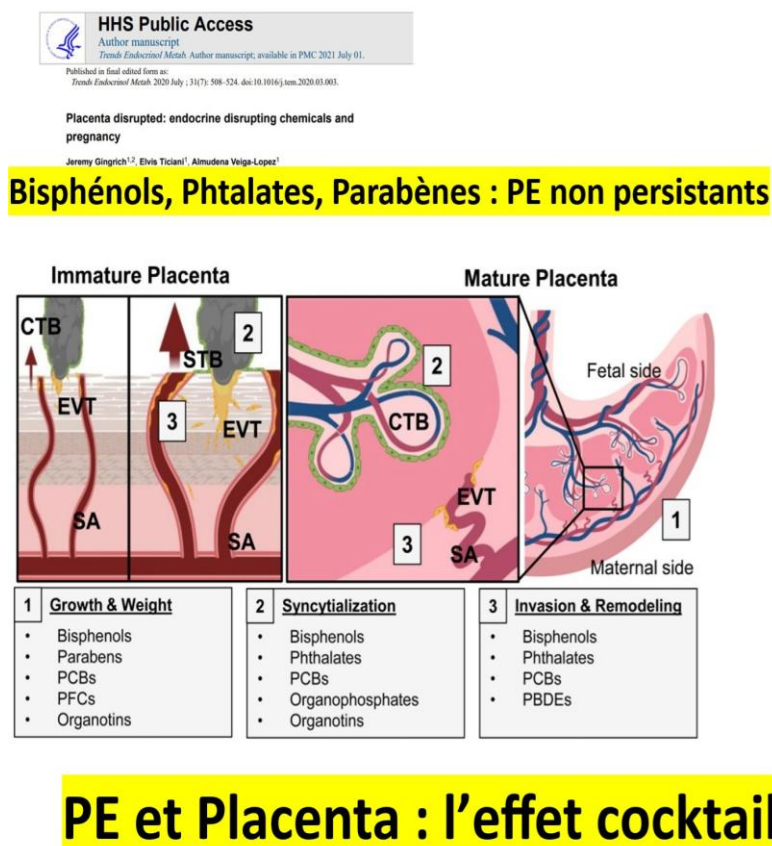


Figure 1. Les PE non persistants tels que Bisphénols, Phtalates ou Parabènes peuvent traverser le placenta pour un effet cocktail.

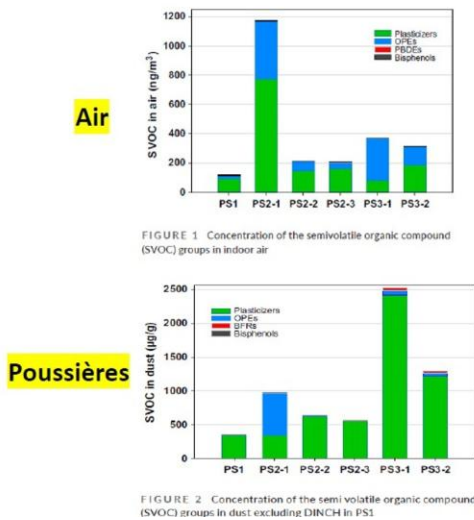
The effect of reduction measures on concentrations of hazardous semivolatile organic compounds in indoor air and dust of Swedish preschools

Sarka Langer, Cynthia A. de Wit, Georgios Giovanoulis, Jenny Fåltz, Linnéa Karlsson  
 First published: 20 April 2021 | <https://doi.org/10.1111/ina.12842>

# Suède : Réduire l'exposition, c'est possible !

Ecoles  
Maternelles

Composés  
Organiques  
Semi-Volatils



PS1: Construction nouvelle 2016

PS2: Construction 1981-1 Avant rénovation  
2 Après rénovation en 2017-2018

PS3 : Construction 1979  
1- Avant rénovation  
2- Après rénovation en 2018



Figure 2. Il est possible de réduire l'exposition aux PE.

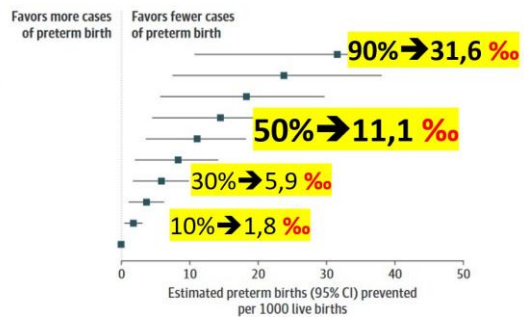
## Prématurité et Phtalates

Figure 2. Estimated Number of Prevented Preterm Births per 1000 Live Births Under Hypothetical Interventions to Reduce the Overall Mixture of Phthalate Metabolite Concentrations in Maternal Urine

JAMA Pediatrics | Original Investigation  
 Associations Between Prenatal Urinary Biomarkers of Phthalate Exposure and Preterm Birth  
 A Pooled Study of 16 US Cohorts

6045 participantes , 16 études américaines entre 1983 et 2018 (Programme NHANES).  
 Analyses d'urine pendant la grossesse (11 métabolites phtalates)

Exposure intervention	Estimated preterm births (95% CI) prevented per 1000 live births
90% Reduction	31.6 (10.6-48.6)
80% Reduction	23.8 (7.5-38.1)
70% Reduction	18.3 (5.7-29.7)
60% Reduction	14.5 (4.5-23.9)
50% Reduction	11.1 (3.6-18.3)
40% Reduction	8.3 (2.0-14.2)
30% Reduction	5.9 (1.7-9.9)
20% Reduction	3.7 (1.1-6.3)
10% Reduction	1.8 (0.5-3.1)
0% Reduction	0 [Reference]



Réduire l'exposition aux phtalates  
 → Réduction prématurité (2019 -2021)  
 France : 742105 Naissances et 58245 cas / an

- 10% en Phtalates → - 1,8 ‰ = 1338 cas
- 30 % en Phtalates → - 5,9 ‰ = 4 378 cas
- 50 % en Phtalates → - 11,1 ‰ = 8 237 cas
- 90% en Phtalates → - 31,6 ‰ = 23 450 cas

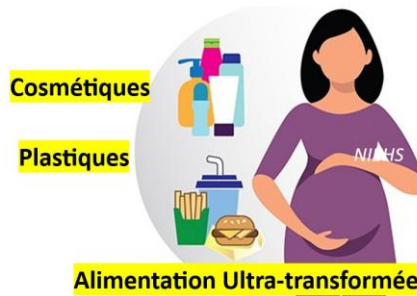
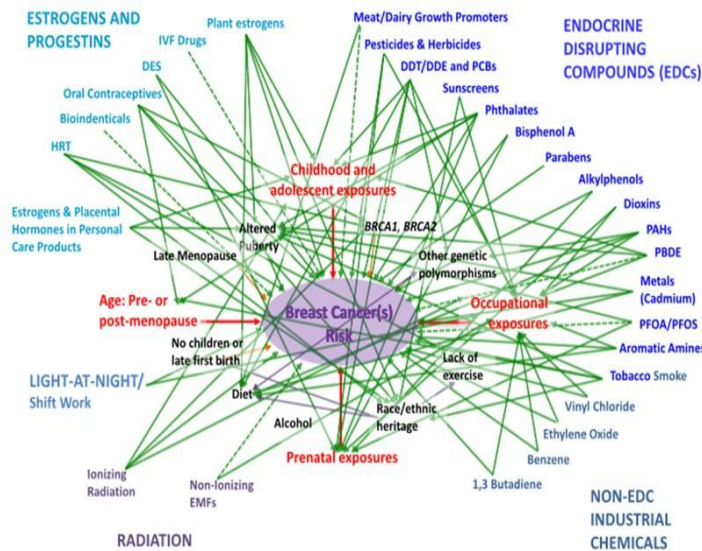


Figure 3. Lien entre exposition aux Phtalates (11 métabolites détectés dans les urines de femmes enceintes) et prématurité.

# Cancer du sein : Bienvenue dans l'exposome !



## PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

920 substances → tumeurs mammaires chez l'animal  
Kay, 2024

Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. [State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment](#). Environ Health. 2017 Sep 2;16(1):94. doi: 10.1186/s12940-017-0287-4.



Figure 4. L'exposome et les nombreux facteurs qui le constituent.

En conclusion :

Chacun peut, à titre personnel :

aérer régulièrement son domicile ;	consommer des produits alimentaires issus de culture biologique, sans pesticides, sans hormones et sans additifs ;	ne pas consommer les aliments préemballés dans du plastique ou en boîte de conserve ;	privilégier certains revêtements anti-adhésifs (acier inoxydable, fonte, fer et porcelaine) pour la cuisine ;
éviter les contenants en plastique (bouilloire, cuit-vapeur, biberon, etc.) ;	ne pas chauffer au micro-ondes des aliments dans des barquettes de plastique ou couverts de film étirable ;	privilégier les cosmétiques bio ;	éviter les composants chimiques toxiques dans les produits de jardinage, de bricolage ou dans les peintures.



## Rapport financier par Madame Yvette BLANCHET, Trésorière Exercice 2025

**Résumé :** Notre trésorière a effectué un comparatif entre les années 2023, 2024 et 2025 d'où ressort une diminution du nombre des adhésions (voir tableau financier) mais une stabilité relative des comptes.

Comparatif C.E. 03.2026

21/03/2026

### COMPARITIF 3 DERNIERS EXERCICES

Années	20 23		20 24		20 25	
	Charges	Produits	Charges	Produits	Charges	Produits
Entretien et Petit matériel	196,98		50,00		354,93	
Fournitures Administratives	1003,75		740,34		795,69	
Services Extérieurs	380,00		28,66			
Sous-traitance générale	28,65		544,90		76,04	
Location véhicule						
Location immobilière	700,00		700,00		800,00	
Honoraires	3058,95		6000,00			
Maintenance			846,98			
Assurances	205,03		213,07		231,95	
Publications	995,33		2119,72		2024,79	
Documentation, colloques, divers	1253,36		1363,87		970,48	
Voyages et déplacements			176,00		645,00	
Déplacements MOG	2570,48		2090,52		1218,62	
Déplacements YB	1241,12		596,96		560,91	
Missions et réceptions	299,70					
Affranchissements	2206,29		1011,74		1645,48	
Frais téléphoniques	1039,39		1011,29		903,86	
Frais bancaires	207,75		207,75		209,75	
Concours divers						
Dot. Amort. Immo. Corp.	918,22		792,81		802,30	
Dot. Amort. Immo incorp.					80,00	
<b>Total Charges</b>	<b>16305,00</b>		<b>18494,61</b>		<b>11319,80</b>	
Cotisations		5605,00		4335,00		3610,00
Dons membres Bureau				176,00		145,00
Dons Bureau MO. GOBILLARD		4368,23		8894,48		5248,39
Dons Bureau Y.BLANCHET		1626,97		3917,61		831,38
Produits financiers		282,81		247,11		177,60
Produits nsur exercices antérieur		373,00		23,98		
Reprise sur Amortissements						
<b>Total Produits</b>		<b>12256,01</b>		<b>17594,18</b>		<b>10012,37</b>
<b>Résultat de l'année</b>		<b>4048,99</b>		<b>900,43</b>		<b>1307,43</b>
<b>Nombre d'adhésions</b>		<b>85</b>		<b>70</b>		<b>63</b>
Trésorerie Société Générale		5097,88		1764,16		*2440,09
Livret A		7492,80		7984,60		8231,71
<b>TOTAL TRESORERIE</b>		<b>12590,68</b>		<b>9748,76</b>		<b>*10671,80</b>

\* Ces sommes comprennent 1650 € perçus d'avance

Approbation du rapport financier à l'unanimité des présents.

## Conférence :

### **ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE pour la Préparation d'un Projet de Loi en vue d'abolir la PRESCRIPTION DÉCENNALE.**

**Dr M.O. SOYER-GOBILLARD, Présidente, Chargée de la Recherche Scientifique & Pfr Dr Ch. SULTAN, Professeur Émérite à la faculté de Médecine de Montpellier**

**Objectif :** Abolir par un texte de loi la prescription décennale concernant l'administration de produits pharmaceutiques administrés à des femmes enceintes et soupçonnés d'avoir des effets délétères somatiques et psychiatriques sur la santé humaine des mères et de leurs enfants exposés *in utero*.

**Substances incriminées :** Perturbateurs endocriniens et en particulier les hormones de synthèse, estrogènes [tels le diéthylstilbestrol ou DES, l'éthinylestradiol (EE)] et progestogènes (telle la progestérone synthétique) administrées à des femmes enceintes. Ces substances sont toxiques pour l'humain car elles ne se dégradent pas de la même manière que les hormones naturelles et sont soupçonnées d'effets délétères.

#### **I. Définitions : Perturbateurs endocriniens, Hormones de synthèse**

**Perturbateur endocrinien :** C'est un leurre hormonal provoqué par un agent exogène ou une pseudo-hormone qui mime l'action des véritables hormones et vient se fixer sur les mêmes récepteurs dans l'organisme humain.

**Hormones de synthèse, pourquoi sont-elles toxiques :** Il s'agit de médicaments copiés des hormones naturelles par voie de synthèse chimique mais qui ne sont pas totalement bio-identiques. Ce sont des Perturbateurs Endocriniens tels que : les Estrogènes de synthèse du type Diéthylstilbestrol (DES), le 17- $\alpha$ -Ethinyl Estradiol (EE), les progestogènes synthétiques ou « progestins » (par exemple le 17- $\alpha$ -hydroxyprogestérone caproate) souvent administré sous forme retard. L'hormone naturelle 17-  $\beta$ -Estradiol, non toxique est un composé lipophile qui devrait donc se fixer sur les lipides MAIS grâce aux enzymes de détoxification du foie du type Cytochrome P-450, il sera éliminé sous forme de produit hydrosoluble, que l'on va retrouver rapidement dans les urines sous forme de sulfate. Par contre, le 17-  $\alpha$  -Ethinyl-Estradiol (EE) (synthétique et toxique), qui a été souvent associé au DES est lipophile lui aussi. Il subit d'autres voies de métabolisation qui conduisent à l'inactivation du cytochrome P-450. Il restera donc fixé au niveau des lipides

chez la mère ou chez la jeune femme. C'est l'estrogène synthétique le plus vendu au monde car il entre dans la composition des pilules contraceptives estro-progestatives. Le Diéthylstilbestrol (DES) est un diphénol de synthèse non stéroïdien aux propriétés oestrogéniques puissantes, c'est le dérivé d'un goudron issu du pétrole. Très lipophile, sa métabolisation dans l'organisme est une dégradation très néfaste qui libère des structures de type « Quinone » (hautement cancérigènes) et pouvant se lier à l'ADN.

## **II. Action sur le développement du fœtus : Troubles somatiques et troubles neuro-psychiques (ou neuro-développementaux).**

### **II.1. Troubles somatiques**

Après exposition *in utero* aux substances incriminées durant plusieurs mois lors de la grossesse, ingérées soit oralement et/ou par voie percutanée, la plupart des troubles somatiques tels que malformations génitales chez les garçons sont visibles dès la naissance (cryptorchidie, hypospadias, micropénis). Puberté précoce des filles, stérilité, azoospermie et cancers apparaissent plus tardivement chez filles ou garçons ou après la puberté chez les filles en ce qui concerne les malformations utérines principalement -uterus en T, uterus hypoplasique, anomalies des trompes ainsi que les cancers du col ou du vagin [1].

1. Ref. Tournaire M, Epelboin S, Devouche E. Histoire du diéthylstilbestrol. *Thérapie*, 2014 ; 69(1) : 101–114

Doi :10.2515/therapie/2014012

**Résumé** : – Cette histoire qui dure depuis plus de 75 ans commence avec une période d'engouement pour un médicament « miracle » qui devait selon une théorie et sans preuves scientifiques d'efficacité, réduire les complications de grossesses, surtout le nombre des avortements spontanés. Les étapes suivantes sont douloureuses avec la découverte dans les années 70, chez les filles exposées *in utero*, de cancers particuliers (adénocarcinomes à cellules claires [ACC] du col de l'utérus ou du vagin), puis dans les années 1980 des infertilités et des accidents de grossesses. Cette histoire est exemplaire parce qu'elle met en jeu les différents acteurs de la société dont les rôles seront analysés : professionnels de santé, autorités sanitaires, associations de patients, médias et firmes pharmaceutiques. Nous proposerons des enseignements pour l'avenir.

## II.2. Troubles neuro-psychiques.

Chez filles et garçons, les troubles neuro-psychiques provoqués par une exposition *in utero* aux estrogènes de synthèse [2, 3, 4, 5, 6, 7] apparaissant :

- soit dans l'enfance pour les troubles cognitifs (TDAH Hyperactivité, Troubles DYS),
- soit à la post-adolescence pour les troubles neuro-psychiques (Bipolarité, Schizophrénies, Suicides, Troubles du comportement, Incongruence, Autisme), généralement après 18 ans, la maturation du cerveau s'effectuant à partir de la 3<sup>ème</sup> semaine de grossesse jusqu'à l'âge de 32 ans.

Les travaux d'une équipe chinoise ont pu montrer que la progestérone synthétique était impliquée dans l'apparition de TSA (Troubles du Spectre de l'Autisme) chez les enfants exposés et que le mécanisme moléculaire faisait intervenir les récepteurs aux estrogènes situés dans une zone du cerveau, l'amygdale [7] tandis qu'une étude française sur une cohorte nationale, celle de HHORAGES-France, a pu montrer sur les enfants les mêmes effets au plan psychiatrique que pour le DES (Bipolarité, Schizophrénies, Suicides, Troubles du comportement).[6]

2. O'Reilly E J, Mirzaei F, Forman M R, Ascherio A (2010). Diethylstilbestrol exposure in utero and depression in women. *Am J Epidemiol*, 171(8): 876-882: **Un travail épidémiologique pionnier!**

### **Exposition *in utero* au Diethylstilbestrol et dépression chez les femmes exposées *in utero*.**

**Résumé:** L'association entre l'exposition *in utero* au DES et la dépression a été évaluée aux USA chez les participantes à l'Etude Nurses' Health Study II qui a débuté en 1989 lorsque 116 671 infirmières américaines âgées de 25 à 42 ans ont rempli et renvoyé un questionnaire initial sur leur mode de vie et leurs maladies et ayant déclaré pour la première fois leur consommation d'antidépresseurs et leurs antécédents de symptômes dépressifs. Une exposition au DES a été rapportée par 1 612 femmes (2,2 %). La prévalence de la dépression au départ était plus élevée chez les femmes exposées au DES *in utero* que chez celles non exposées (odds ratio ajusté sur l'âge [OR] = 1,47, intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,26-1,72) ( $p < 0,001$ ). Une dépression incidente (première utilisation d'antidépresseurs chez les femmes présentant également des symptômes dépressifs) a été rapportée durant le suivi (1995-2005) chez 19,7 % des femmes exposées au DES et chez 15,9 % des femmes non exposées (OR ajusté sur l'âge = 1,41, IC à 95 % : 1,22-1,63) ( $p < 0,001$ ). Ces résultats suggèrent que les effets neurophysiologiques d'une exposition *in utero* au DES pourraient accroître le risque de dépression à l'âge adulte.

3. *Soyer-Gobillard, M.O., Paris, F., Gaspari, L., Courtet, Ph., Sultan, Ch. (2015). Association between foetal DES-exposure and psychiatric disorders in adolescence/adulthood: evidence from a French cohort of 1002 prenatally exposed children. Gynecological Endocrinology, 32 (1), 25-29.*

### **Association entre l'exposition fœtale au DES et les troubles psychiatriques à l'adolescence/à l'âge adulte : données issues d'une cohorte française de 1002 enfants exposés *in utero*.**

**Résumé :** Il a été démontré que l'exposition *in utero* au diéthylstilbestrol (DES) est associée à des anomalies somatiques chez les hommes et les femmes adultes. En revanche, les données sont contradictoires concernant son association avec des troubles psychologiques ou psychiatriques à l'adolescence et à l'âge adulte. Cette étude vise à déterminer si l'exposition prénatale au DES affecte le développement cérébral et si elle est associée à des troubles psychiatriques chez les adolescents et les jeunes adultes, garçons et filles. L'association HHORAGES, un groupe national de soutien aux patients, a constitué une cohorte de 1 280 femmes ayant pris du DES pendant leur grossesse. Nous avons recueilli les réponses à un questionnaire auprès de 529 familles, correspondant à 1 182 enfants répartis en trois groupes : Groupe 1 (n = 180) : premiers-nés non traités par DES ; Groupe 2 (n = 740) : enfants exposés ; et Groupe 3 (n = 262) : enfants nés après une grossesse antérieure traitée par DES. Aucun trouble psychiatrique n'a été rapporté dans le groupe 1. Dans le groupe 2, l'incidence des troubles psychiatriques était fortement élevée (83,8 %), et dans le groupe 3, elle restait élevée (6,1 %) par rapport à la population générale. Cette étude effectuée grâce à la cohorte de HHORAGES\* démontre que l'exposition prénatale au DES est associée à un risque élevé de troubles psychiatriques à l'adolescence et à l'âge adulte.

**\*IMPORTANT :** La cohorte de HHORAGES-France est inscrite depuis 2015 au Portail Epidémiologique de l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) et AVIESAN (Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé) ([epidemiologiefrance.aviesan.fr](http://epidemiologiefrance.aviesan.fr))

Nous avons recueilli les réponses à un questionnaire auprès de 529 familles, correspondant à 1 182 enfants répartis en trois groupes : Groupe 1 (n = 180) : premiers-nés non traités par DES ; Groupe 2 (n = 740) : enfants exposés ; et Groupe 3 (n = 262) : enfants nés après une grossesse antérieure traitée par DES.

4. *Verdoux H, Devouche E, Tournaire M, Levadou A. (2017). Impact of prenatal exposure to diethylstilbestrol (DES) on psychological outcome: a national survey of DES daughters and unexposed controls. Arch Womens Ment Health 20(3): 389-395. doi: 10.1007/s00737-016-0711-8.*

### **Impact de l'exposition prénatale au diéthylstilbestrol (DES) sur les résultats psychologiques : une enquête nationale auprès de filles exposées au DES et de témoins non exposés.**

**Résumé :** L'objectif de cette étude était d'explorer si l'exposition prénatale au diéthylstilbestrol (DES) est associée à un risque accru de troubles psychologiques, indépendamment de la survenue de complications

somatiques majeures liées à cette exposition. Des données sur l'état de santé ont été recueillies auprès de femmes exposées au DES pendant leur grossesse (n = 2 566) et de femmes non exposées (n = 2 967), recrutées dans le cadre d'une enquête nationale française. Les femmes exposées au DES pendant leur grossesse étaient 1,7 fois plus susceptibles d'avoir consulté un spécialiste en santé mentale que les femmes non exposées (odds ratio ajusté = 1,69, intervalle de confiance à 95 % : 1,47–1,96), indépendamment des caractéristiques démographiques, des complications gynécologiques ou obstétricales, ou des antécédents de cancer. La fréquence des consultations chez un spécialiste en santé mentale chez les personnes ayant des antécédents de complications gynécologiques ou de cancer était comparable entre les femmes exposées au DES pendant leur grossesse et les femmes non exposées. Les résultats concernant les troubles psychologiques observés dans le groupe à haut risque de femmes exposées au DES pendant leur grossesse pourraient contribuer à une meilleure identification des besoins psychologiques de toutes les femmes présentant des anomalies gynécologiques.

5. Gaspari L, Soyer-Gobillard M-O, Kerlin S, Paris F and Sultan Ch. Early Female Transgender Identity after Prenatal Exposure to Diethylstilbestrol: Report from a French National Diethylstilbestrol (DES) Cohort. *J. Xenobiot.* 2024, 14, 166–175. <https://doi.org/10.3390/jox14010010>

### **Identité transgenre féminine précoce après exposition prénatale au diéthylstilbestrol : rapport d'une cohorte nationale française après exposition au diéthylstilbestrol (DES).**

**Résumé :** Les termes « transsexualisme » et « incongruence de genre » désignent des personnes dont l'identité de genre ne correspond pas au sexe qui leur a été assigné à la naissance. Une femme transgenre est une personne assignée homme à la naissance (AMAB) en fonction de ses organes génitaux externes ou internes, qui s'identifie et vit comme une femme. Ces dernières décennies, une augmentation significative du nombre de personnes transgenres a été observée. Bien que son étiologie soit inconnue, des facteurs biologiques, anatomiques, génétiques, environnementaux et culturels sont suspectés de contribuer à la variation de genre. Chez les animaux XY, il a été démontré que les perturbateurs endocriniens environnementaux, par leur activité anti-androgénique, induisent une identité féminine. Dans ce travail, nous décrivons quatre individus XY exposés in utero au xénoestrogène diéthylstilbestrol (DES) et faisant partie de la cohorte française HHORAGES. Tous ont rapporté une identité transgenre féminine dès l'enfance et l'adolescence. Cette forte prévalence de transidentité homme-femme (1,58 %) dans notre cohorte de 253 fils DES suggère que l'exposition à des produits chimiques ayant une activité xénoestrogène pendant la vie fœtale peut affecter l'identité et le comportement sexuels masculins.

6. Soyer-Gobillard MO, Puillandre M, Paris F, Gaspari L, Courtet Ph, Sultan Ch. Neurodevelopmental disorders in children exposed in utero to progestin treatment: Study of a cohort of 115 children from the HHORAGES Association. *Gynecol Endocrinol*, 2019; 35 (3): 247–250. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1512968>.

### **Troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés *in utero* à un traitement progestatif : étude d'une cohorte de 115 enfants de l'association HHORAGES.**

**Résumé :** Les effets somatiques de l'exposition *in utero* au diéthylstilbestrol (DES), tels que les malformations génitales, l'infertilité et le cancer, sont connus depuis longtemps, mais ce n'est pas le cas pour les troubles psychiatriques. On sait que les progestatifs utilisés dans la contraception et les traitements hormonaux substitutifs affectent le cerveau adulte, mais on ne dispose d'aucune donnée sur leurs effets liés à une exposition *in utero* chez l'enfant. L'association Hhorages, un groupe national de soutien aux patients, a constitué une cohorte de 1 200 femmes ayant pris des hormones de synthèse pendant leur grossesse. Ces femmes ont eu au total 1 934 enfants. Nous avons obtenu les réponses complètes à un questionnaire auprès de 46 femmes traitées uniquement par progestatifs – et non par une association d'œstrogènes – qui ont donné naissance à 115 enfants. Trois groupes ont été observés : le groupe 1 (n=18) : premiers-nés non exposés ; le groupe 2 (n=62) : enfants exposés *in utero* aux progestatifs de synthèse ; et le groupe 3 (n=35) : enfants nés après une deuxième grossesse traitée par progestatifs. Aucun trouble psychiatrique n'a été rapporté dans le groupe 1, tandis que l'incidence de ces troubles était nettement plus élevée dans le groupe 2. Nos travaux mettent en évidence une augmentation significative des troubles psychiatriques chez les enfants exposés *in utero* aux progestatifs et suggèrent fortement qu'une exposition prénatale aux progestogènes synthétiques est associée à un risque élevé de troubles psychiatriques à l'adolescence et à l'âge adulte, qu'ils soient ou non accompagnés de troubles du développement sexuel.

7. Li, L., Li, M., Lu, J., Ge, X., Xie, W., Wang, Z., [X Li<sup>1</sup>](#), [Chao Li<sup>1</sup>](#), [X Wang<sup>4</sup>](#), [Y Han<sup>1</sup>](#), [Y Wang<sup>4</sup>](#), [L Zhong<sup>1</sup>](#), [W Xiang<sup>1</sup>](#), [X Huang<sup>2,\\*</sup>](#), [H Chen](#), [Paul Yao](#) (2018). Prenatal progestin exposure is associated with autism Spectrum disorders. *Front. Psych.* 9 :611. Doi : 10.3389/fpsy.2018.00611.

### **L'exposition prénatale à la progestérone est associée aux troubles du spectre autistique.**

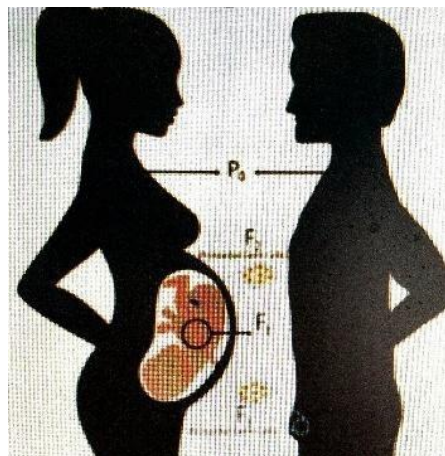
**Résumé :** Nous avons précédemment montré qu'une exposition prénatale à la progestérone induit des comportements de type autistique chez l'enfant par la suppression du récepteur ER $\beta$  (récepteur des œstrogènes  $\beta$ ) dans le cerveau, suggérant que la progestérone pourrait induire des troubles du spectre autistique (TSA). Cette étude vise à déterminer si l'exposition prénatale à la progestérone est associée aux TSA. Une étude épidémiologique cas-témoins en population générale a été menée dans la province de Hainan, en Chine. Les enfants présentant des TSA ont d'abord été dépistés à l'aide du questionnaire ABC (Autism Behavior Checklist), puis diagnostiqués par des professionnels de santé selon les critères diagnostiques des TSA définis

dans le DSM-5 (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, cinquième édition). Au final, 235 cas de TSA ont été identifiés parmi 37 863 enfants âgés de 0 à 6 ans, et 682 sujets témoins appariés, présentant un développement typique, ont été sélectionnés pour l'analyse des facteurs potentiels influençant la prévalence des TSA par régression logistique multivariée. Nos données montrent que le taux de prévalence des troubles du spectre autistique (TSA) à Hainan était de 0,62 %, avec un ratio garçons/filles de 5,4:1.

Il est intéressant de noter que les facteurs suivants étaient fortement associés à la prévalence des TSA : l'utilisation de progestatifs pour prévenir une menace de fausse couche, l'utilisation de contraceptifs progestatifs au moment de la conception et la consommation prénatale de fruits de mer contaminés par des progestatifs au cours du premier trimestre de grossesse. Nous concluons que l'exposition prénatale aux progestatifs peut être associée au développement des TSA.

### III. Un mécanisme épigénétique [8]

Les travaux du Professeur Krebs et son équipe publiés en 2017 à partir de patients de la cohorte de HHORAGES démontrent que les estrogènes synthétiques (DES/EE) ont une action épigénétique par méthylation de l'ADN (une modification chimique par ajout d'un groupement  $\text{CH}_3$ ) au niveau de certains gènes impliqués dans le neurodéveloppement (les gènes *ZFP57* et *ADAMTS9*), altérant leur fonctionnement. La Figure 6 schématise l'héritage multi-générationnel sur 3 générations après une exposition directe aux hormones de synthèse via le placenta. Une femme enceinte et un père (parents  $P_0$  de 1<sup>ère</sup> génération = F1) portent des informations épigénétiques jusqu'à la 3<sup>ème</sup> génération : Le fœtus (2<sup>ème</sup> génération = F2) et ses cellules germinales de 3<sup>ème</sup> génération (F3) peuvent également être affectés par l'exposition « directe » aux PE environnementaux. L'action délétère de cette hormone est transmise aux générations futures par les cellules génitales des individus exposés *in utero*.



**Figure 6.** D'après Shahidhena M., *Epigenetic Effects of Endocrine Disrupting Chemicals*, *J Environ Anal Toxicol* 2016, 6:4.

8. Rivollier F, Chaumette B, Bendjemaa N, Chayet M, Millet B, Jaafari N, Barhdadi A, Lemieux Perreault L P, Provost S, Dube M P, Gaillard R, Krebs M O, Kebir O (2017). Methylomic changes in individuals with psychosis, prenatally exposed to endocrine disrupting compounds: Lessons from diethylstilbestrol. *PLoS One*, 12(4): e0174783

## **Modifications méthylomiques chez les individus atteints de psychose, exposés *in utero* à des perturbateurs endocriniens : enseignements tirés du diéthylstilbestrol.**

**Résumé :** **Contexte :** Dans le monde occidental, entre 1940 et 1970, plus de 2 millions de personnes ont été exposées *in utero* au diéthylstilbestrol (DES). Chez les personnes exposées et leurs descendants, des effets indésirables ont été associés à cette exposition, notamment des cancers, des malformations génitales et, de façon moins systématique, des troubles psychiatriques. Notre objectif était d'explorer si l'exposition prénatale au DES était associée à des modifications de la méthylation de l'ADN et si ces modifications épigénétiques étaient associées à un risque accru de psychose.

**Méthodes :** Parmi 247 individus nés de mères exposées au DES, nous avons sélectionné 69 frères et sœurs issus de 30 familles. Dans chaque famille, au moins un frère ou une sœur avait été exposé(e) *in utero* au DES. Nous avons réalisé une étude d'association pangénomique du méthylome à l'aide de la puce HumanMethylation450 DNA Analysis BeadChip® sur sang périphérique. Nous avons analysé les modifications de la méthylation au niveau de sites CpG ou de régions spécifiques chez les individus exposés (n = 37) et non exposés (n = 32). Nous avons également comparé des individus exposés avec (n = 7) et sans psychose (n = 30).

**Résultats :** Le groupe exposé au DES comptait davantage d'individus atteints de schizophrénie. Aucune différence significative globale n'a été observée entre les individus exposés et non exposés concernant les sites CpG ou les régions différentiellement méthylés. Par contre, la différence la plus marquée se situait dans une région proche du promoteur du gène de la protéoglycanase ADAMTS (ADAMTS9). Comparativement aux individus exposés sans psychose, les individus exposés présentant une psychose présentaient une méthylation différentielle dans la région englobant le gène codant pour la protéine à doigt de zinc 57 (ZFP57).

**Conclusions :** L'exposition *in utero* au DES n'était pas associée à des modifications globale de la méthylation au niveau de sites CpG ou de régions spécifiques. Chez les individus exposés, la psychose était cependant associée à des modifications méthylomiques spécifiques susceptibles d'influencer le neurodéveloppement et la neuroplasticité.

### III. Conséquences du mécanisme épigénétique

#### III.1. Actions multigénérationnelles somatiques [9, 10, 11, 12]

Au plan somatique, les exemples de la malformation génitale mâle de type Hypospadias (plus que doublée chez les petits enfants DES) [9] ainsi que celui de l'endométriозe chez les filles DES et les petites filles DES [12] démontrent l'effet multigénérationnel de ces hormones. De plus, une étude rétrospective effectuée sur la population française par Réseau DES-France a montré récemment chez les petites-filles DES issues de filles DES [10] une incidence accrue de malformations utérines incluant le dédoublement de l'utérus, l'utérus bicorne et l'utérus aplasique, constituant le syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKHS) tandis que chez les petits-fils DES issus de fils DES cette étude montre une incidence accrue de deux anomalies de l'appareil génital masculin : la cryptorchidie (OR = 5,72 ; IC à 95 % : 1,51-21,71) et l'hypoplasie du pénis (OR = 22,92 ; IC à 95 % : 3,81-137,90), incidence qui a été observée chez les 209 fils d'hommes exposés *in utero* au DES, comparativement au groupe témoin. [11]

9. Kalfa, N. Paris, F. Soyer-Gobillard, M.O., Daures, J.P., Sultan, CH. High incidence of hypospadias in grand-sons of women exposed to DES during pregnancy: a nationwide multigenerational study. *Fertility Sterility*, 2011, 95 (8), 2574-2577. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.02.047>.

#### **Forte incidence d'hypospadias chez les petits-fils de femmes exposées au DES pendant la grossesse : une étude multigénérationnelle nationale.**

**Résumé:** L'examen de souris exposées au diéthylstilbestrol (DES) pendant la période prénatale ont fait suspecter un effet transgénérationnel sur la survenue de malformations génitales chez les garçons. Cette étude de cohorte nationale, menée en collaboration avec une association française de femmes exposées au DES\*, a porté sur 529 familles et a montré qu'une proportion significative de garçons nés de filles exposées au DES (plus de 2 fois plus) présentaient un hypospadias, sans autre anomalie moléculaire identifiée.

\*L'Association HHORAGES-France

10. Wautier A, Tournaire M, Devouche E, Epelboin S, Pouly JL, Levadou A. (2019). Genital tract and reproductive characteristics in daughters of women and men prenatally exposed to diethylstilbestrol (DES). *Thérapie*, 2020 Sep-Oct;75(5):439-448. doi: 10.1016/j.therap.2019.10.004. Epub 2019 Nov 1.

#### **Caractéristiques de l'appareil génital et de l'appareil reproducteur chez les filles de femmes et d'hommes exposés *in utero* au diéthylstilbestrol (DES).**

**Résumé:** Dans le cadre d'une analyse observationnelle rétrospective, 759 filles de femmes et d'hommes exposés *in utero* ont rapporté leurs caractéristiques génitales et reproductives, qui ont été comparées à celles:

1) de la population générale française ; 2) deux cohortes de filles de femmes exposées, décrites dans des publications antérieures ; 3) des femmes exposées au DES pendant la grossesse.

**Résultats :** Une incidence accrue de malformations utérines a été observée, incluant le dédoublement de l'utérus, l'utérus bicorne et l'utérus aplasique, constituant le syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKHS). Aucune anomalie spécifique décrite chez les femmes exposées pendant la grossesse, telle qu'un utérus en T ou hypoplasique, n'a été rapportée. La fertilité semblait se situer dans la norme. Les issues de grossesse de 121 grossesses chez des femmes nées de mères exposées au DES, comparées à celles de deux autres cohortes publiées, ont présenté des résultats contradictoires concernant les grossesses extra-utérines, les fausses couches et les accouchements prématurés.

11. Tournaire M, Devouche E, Epelboin S, Cabau A, Dunbavand A, Levadou A. Birth defects in children of men exposed *in utero* to diethylstilbestrol (DES). *Thérapie* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.02.007>

### **Anomalies congénitales chez les enfants d'hommes exposés *in utero* au diéthylstilbestrol (DES) (Petits-fils DES)**

**Résumé:** Chez l'humain, des malformations congénitales, telles que l'hypospadias, ont été observées chez les enfants de femmes exposées au DES pendant la période prénatale. L'objectif de cette recherche était d'évaluer les malformations congénitales chez les enfants d'hommes exposés au DES pendant la période prénatale.

**Méthodes :** Dans le cadre d'une étude rétrospective menée par une association de patients (Réseau DES France), les déclarations d'effets indésirables sur la santé de leurs enfants par des hommes exposés au DES pendant la période prénatale ont été comparées à celles d'un groupe témoin non exposé et de la population générale.

**Résultats :** Une incidence accrue de deux anomalies génitales, la cryptorchidie (OR = 5,72 ; IC à 95 % : 1,51-21,71) et l'hypoplasie du pénis (OR = 22,92 ; IC à 95 % : 3,81-137,90), a été observée chez les 209 fils d'hommes exposés *in utero* au DES, comparativement au groupe témoin. En revanche, l'incidence de l'hypospadias n'était pas augmentée, ni par rapport au groupe témoin, ni par rapport à la population générale. Aucune augmentation des anomalies génitales n'a été observée chez les filles.

**Conclusion :** Compte tenu des limites de la méthodologie et du faible nombre d'anomalies observées, cette étude suggère une incidence accrue de deux anomalies de l'appareil génital masculin chez les fils d'hommes exposés *in utero* au DES. Cet effet transgénérationnel, déjà observé chez l'animal et chez la descendance de femmes exposées *in utero* au DES, pourrait résulter de modifications épigénétiques transmises à la génération suivante par les hommes.

### **Endométriose multigénérationnelle : conséquence de l'exposition fœtale au diéthylstilbestrol ?**

**Résumé: Contexte :** L'endométriose, qui touche 10 à 15 % des femmes en âge de procréer, est une affection œstrogénique influencée par des facteurs environnementaux et génétiques. L'exposition à des perturbateurs endocriniens (PE) de type œstrogénique contribuerait à l'origine fœtale de cette maladie.

**Présentation de cas :** Nous rapportons ici le cas d'une famille où toutes les filles exposées au DES pendant la période prénatale, ainsi que leurs petites-filles, ont développé une endométriose. En revanche, la fille aînée non exposée et sa descendance n'ont présenté aucun trouble gynécologique. De plus, la seule arrière-petite-fille pubère, qui souffre de dysménorrhée chronique résistante aux traitements conventionnels, présente un risque de développer une endométriose. La mère (I-2) s'est vu prescrire du DES (30 mg/jour pendant 3 mois) pour inhiber la lactation après chaque accouchement.

**Conclusions :** Bien qu'un lien de causalité direct entre le traitement de la grand-mère par DES et le développement de l'endométriose chez trois générations exposées demeure hypothétique, ce rapport renforce l'hypothèse selon laquelle l'exposition fœtale au DES contribue à la pathogenèse de maladies de l'adulte, telles que l'endométriose. Il met également en évidence un effet multigénérationnel et probablement transgénérationnel de ces perturbateurs endocriniens.

### **III. 2. Actions multigénérationnelles neuro-psychiques dont l'Autisme [13, 14, 15].**

Au plan neuro-psychique, les travaux épidémiologiques sur un grand nombre de participants américains (plus de 76.000) [13] démontrent la relation entre troubles cognitifs du type TDAH chez les petits enfants DES et exposition maternelle ou paternelle *in utero* au Diéthylstilbestrol. A l'échelle cas-témoins dans une famille nombreuse informative possédant son propre contrôle non exposé (la fille aînée), [14] les troubles bipolaires apparaissent aussi à la troisième génération ainsi que des troubles TSA du spectre de l'Autisme [15]. A la quatrième génération (effet trans-générationnel) on observe un cas d'arrière-petit-fils autiste (Asperger) et porteur de troubles cognitifs (les autres arrières petits-enfants sont encore trop jeunes).

13. *Kioumourtzoglou M A, Coull B A, O'Reilly E J, Ascherio A, Weisskopf M G (2018). Association of Exposure to Diethylstilbestrol During Pregnancy With Multigenerational Neurodevelopmental Deficits. JAMA Pediatr, 172(7): 670-677*

### **Association entre Exposition au Diéthylstilbestrol pendant la grossesse et déficits Multigénérationnels Neurodéveloppementaux.**

**Importance :** Des études animales suggèrent que les perturbateurs endocriniens affectent les cellules germinales et le développement neurologique. Cependant, à ce jour, les conséquences sur le développement neurologique de la troisième génération chez l'humain n'ont pas été étudiées.

**Objectif :** Explorer les conséquences potentielles d'une exposition au diéthylstilbestrol (DES) sur plusieurs générations, et plus particulièrement sur le développement neurologique de la troisième génération.

**Conception, cadre et participants :** Cette étude de cohorte utilise des données de santé autodéclarées, telles que l'exposition au diéthylstilbestrol pendant la grossesse et le diagnostic de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), recueillies auprès de 47 540 participantes inscrites à l'étude Nurses' Health Study II, toujours en cours. Les trois générations analysées sont les participantes (génération F1), leurs mères (génération F0) et leurs enfants nés vivants (génération F2).

**Principaux critères d'évaluation :** Exposition au diéthylstilbestrol pendant la grossesse, rapportée par les participantes et leurs mères, et diagnostic de TDAH chez l'enfant posé par un médecin.

**Résultats :** L'étude a porté sur 47 540 femmes. Parmi ces 47 540 mères (F0), 861 (1,8 %) ont utilisé du diéthylstilbestrol (DES) et 46 679 (98,2 %) n'en ont pas utilisé pendant leur grossesse avec les participantes (F1). L'utilisation de DES par les mères (F0) était associée à un risque accru de TDAH chez la génération F2.

**Conclusions et pertinence :** Cette étude met en évidence une association entre l'exposition au DES et des déficits neurodéveloppementaux multigénérationnels. Les doses et le niveau de puissance des perturbateurs endocriniens environnementaux auxquels les humains sont exposés sont inférieurs à ceux du diéthylstilbestrol, mais la prévalence de cette exposition et la possibilité d'une action cumulative sont potentiellement élevées et méritent donc d'être prises en compte.

14. *Soyer-Gobillard M-O, Gaspari L, Paris F, Kalfa N, Hamamah S, Courtet P, Sultan C (2021a). Prenatal Exposure to Diethylstilbestrol and Multigenerational Psychiatric Disorders: An Informative Family. Int J Environ Res Public Health, 18(19), 9965.*

### **Exposition prénatale au diéthylstilbestrol et troubles psychiatriques multigénérationnels : une famille informative.**

**Résumé : Contexte :** Les troubles psychiatriques chez les enfants exposés *in utero* au diéthylstilbestrol (DES) font encore débat. Nous rapportons ici l'impact du DES prescrit pour supprimer la lactation de la mère sur les

enfants nés après ce traitement et leur descendance, en nous concentrant particulièrement sur les troubles psychiatriques.

**Présentation de cas :** Nous rapportons le cas d'une famille informative dans laquelle un ou plusieurs problèmes psychiatriques (par exemple, bipolarité, tentatives de suicide et suicide, troubles du comportement alimentaire) ont été détectés chez tous les enfants de la deuxième génération (enfants exposés au DES ; n = 9), (à l'exception de II-2, décédé à l'âge de 26 ans des suites de la rupture d'un anévrisme cérébral congénital) et chez lesquels ces problèmes étaient associés à des troubles non psychiatriques (notamment une endométriose et un hypospadias). Dans la troisième génération, 10 des 19 petits-enfants exposés au DES présentaient des troubles psychiatriques (troubles du spectre autistique, trouble bipolaire, dyspraxie et troubles d'apprentissage, troubles de l'humeur et du comportement, et troubles du comportement alimentaire), souvent associés à des comorbidités. Dans la quatrième génération (sept arrière-petits-enfants exposés au DES, âgés de 0 à 18 ans), un enfant présentait une dyspraxie et un trouble du spectre de l'autisme. La fille aînée de la deuxième génération (non exposée au DES), ainsi que ses enfants et petits-enfants, ne présentaient aucun symptôme psychiatrique ni comorbidité.

**Conclusions :** À notre connaissance, la forte prévalence de troubles psychiatriques de gravité variable sur deux, voire trois générations, incluant des grossesses sans DES et des grossesses exposées au DES au sein d'une même famille, n'a jamais été rapportée. Ces travaux confortent l'hypothèse selon laquelle l'exposition *in utero* au DES contribue à la pathogenèse des troubles psychiatriques. Ils mettent également en évidence un effet multigénérationnel, et possiblement transgénérationnel, du DES sur le neurodéveloppement et les troubles psychiatriques.

15. Soyer-Gobillard M-O, Gaspari L, Courtet P and Sultan C (2022). Diethylstilbestrol and autism. *Front. Endocrinol.* 13 :1034959. Doi : 10.3389/fendo.2022.1034959

### **Diethylstilbestrol et autisme.**

**Résumé :** Il est reconnu que le diéthylstilbestrol (DES), un diphénol de synthèse aux puissantes propriétés œstrogéniques, provoque des anomalies structurelles de l'appareil reproducteur et augmente le risque de cancer et de malformations génitales chez les enfants et petits-enfants de mères traitées pendant leur grossesse. En revanche, les données sur les effets du DES sur le neurodéveloppement et les troubles psychiatriques chez les enfants exposés *in utero* et leur descendance sont rares, notamment en ce qui concerne les troubles du spectre autistique (TSA). Les études récentes présentées dans cette revue confortent l'hypothèse selon laquelle l'exposition *in utero* au DES, ainsi qu'à d'autres œstrogènes et progestatifs de synthèse, tous perturbateurs endocriniens, contribue à la pathogenèse des troubles psychiatriques, en particulier des TSA.

Une vaste étude épidémiologique menée aux États-Unis en 2010 a rapporté des cas de dépression sévère chez des enfants exposés *in utero* (n = 1 612), et une étude de cohorte française (n = 1 002 enfants exposés *in utero* au DES) réalisée en 2016 a mis en évidence principalement des troubles bipolaires, des schizophrénies, des dépressions majeures, des tentatives de suicide et des suicides. Peu de publications ont décrit les troubles du spectre autistique (TSA) chez les enfants exposés *in utero*, principalement une étude de cohorte danoise et une vaste étude épidémiologique chinoise. Des études moléculaires sur les perturbateurs endocriniens ont démontré l'induction transgénérationnelle de maladies et l'impact épigénétique du DES (modifications de la méthylation de l'ADN) sur deux gènes impliqués dans le neurodéveloppement (ZFP57 et ADAM TS9). Nous avons récemment décrit, au sein d'une famille informative, des troubles somatiques et psychiatriques sur quatre générations, notamment des TSA chez les garçons de troisième et quatrième génération. Ces données montrent que le principe de précaution doit être maintenu pour la protection des générations futures : les femmes (enceintes ou non) doivent être extrêmement vigilantes quant à l'utilisation d'hormones de synthèse.

### **III.3. Temporalité des troubles psychiatriques [16] :**

**Pour la première génération** d'enfants exposés *in utero*, un décalage temporel de plus de 30 ans minimum serait à prendre en compte après un traitement de la mère lors de sa grossesse (les troubles psychiatriques peuvent apparaître jusqu'à 32 ans après la naissance pour les enfants exposés *in utero*).

Les avancées de la science ont permis de décrypter le mécanisme d'action épigénétique de ces hormones dont les molécules traversent le placenta lors de la grossesse et qui sont responsables **des effets multi- et trans-générationnels constatés, ces effets étant transmis via les cellules sexuelles, donc une temporalité s'étalant sur plusieurs dizaines d'années supplémentaires.**

16. Soyer -Gobillard, M.O., Gaspari, L., Paris, F., Courtet, PH., Sultan, CH. (2023). *Effects of prenatal exposure to synthetic sex hormones on neurodevelopment: a biological mechanism. Frontiers on Molecular Neurosciences, 16:1237429. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1237429>*

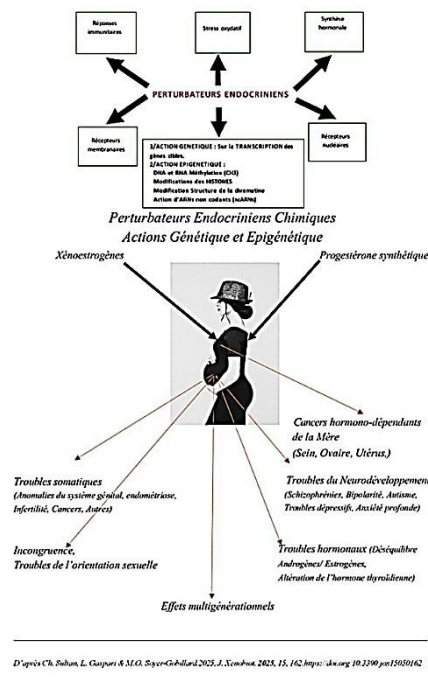
**Effets de l'exposition prénatale aux hormones sexuelles synthétiques sur le développement neurologique : un mécanisme biologique.**

**Résumé:** Depuis le milieu du XXe siècle, des millions de femmes, enceintes ou non, ont reçu des hormones sexuelles de synthèse (œstrogènes et progestatifs) dans le monde, principalement pour prévenir les fausses couches ou pour améliorer leur confort, sans que leur mode d'action ni leurs effets sur la mère et le fœtus ne soient connus. Malgré les alertes et la description de troubles somatiques et psychiatriques chez les enfants

exposés in utero, les œstrogènes de synthèse n'ont été interdits aux femmes enceintes que dans les années 1970 et 1980, tandis que certains progestatifs restent autorisés. Cette revue synthétise les troubles psychiatriques décrits chez les enfants exposés in utero à ces hormones, en s'intéressant particulièrement à la schizophrénie, aux troubles bipolaires, à la dépression sévère, aux troubles du comportement alimentaire, au suicide et aux tentatives de suicide. Par ailleurs, le mécanisme moléculaire d'action de ces xénohormones n'a commencé à être élucidé qu'en 2017. Certaines études ont montré que chez le fœtus exposé *in utero*, ces substances modifient le profil de méthylation de l'ADN (principalement par hyperméthylation), et par conséquent l'expression de gènes impliqués dans le neurodéveloppement et la régulation de la morphogenèse des organes sexuels, ainsi que celle du promoteur des récepteurs d'œstrogènes, situé dans l'amygdale, une région du cerveau. Ces effets délétères peuvent être transmis aux générations suivantes, affectant ainsi les enfants directement exposés et les générations futures.

#### IV. Conclusions :

Les mécanismes moléculaires d'action des hormones artificielles sont de nature épigénétique [16] et leurs effets délétères sont transmis aux générations futures, en l'état actuel des connaissances, sur des dizaines d'années, jusqu'aux 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations de descendants des femmes traitées par ces Perturbateurs endocriniens [17] (et voir le résumé graphique): **ces découvertes impliquent une abolition complète de la prescription décennale derrière laquelle se cachent les laboratoires producteurs de ces produits toxiques.**



**Figure 7.** Action des PE et plus particulièrement des hormones de synthèse sur l'organisme humain et sur la femme enceinte.

## MEMORANDUM



### Association Loi de 1901 reconnue d'utilité publique

Chers adhérents et amis,

Le moment est venu de rentrer en contact avec vos députés quelle que soit leur appartenance politique, afin de les informer du dépôt d'un projet de Loi concernant un grave problème de **Santé Publique et leur demander de le soutenir**.

**Objectif : Dans ce projet, émanant de l'Association Nationale de patients et leur famille HHORAGES-FRANCE\*** il s'agit d'abolir par un texte de loi la **PRESCRIPTION DECENNALE** dans le cas d'administration à des femmes enceintes de substances toxiques (hormones sexuelles de synthèse entre autres) dont **les effets délétères et multigénérationnels ont été scientifiquement démontrés**, sur les mères elles-mêmes, sur les enfants exposés *in utero* et sur les générations ultérieures.

**Substances incriminées :** Perturbateurs endocriniens et en particulier hormones de synthèse, estrogènes [tels le diéthylstilbestrol ou DES, l'éthinylestradiol (EE)] et progestogènes (telle la progestérone synthétique) administrées à des femmes enceintes. Ces substances sont toxiques pour l'organisme humain et le fœtus car elles ne se dégradent pas de la même manière que les hormones naturelles et elles impactent le fonctionnement de certains gènes impliqués dans le neurodéveloppement, dans la genèse de troubles psychiatriques, de malformations génitales, de stérilités ou de certains cancers.

**Ce projet de Loi** sera défendu devant l'Assemblée Nationale par Monsieur Jean-Louis **ROUMEGAS, Député de l'Hérault (Groupe Ecologie et Social)** et soutenu par d'autres groupes. Un argumentaire détaillé composé de résultats scientifiques publiés dans des revues internationales à comité de lecture soutient ce projet (Document joint). Ces données scientifiques convergentes révèlent que les dommages causés par ces substances sont :

- différés dans le temps,
- susceptibles d'affecter les générations suivantes.
- parfois révélés plusieurs décennies après l'exposition,

**Le droit ne peut rester figé alors que la science progresse.**

Nous savons aujourd'hui :

- ce que nous ignorions il y a 40 ans,
- grâce à l'épigénétique,
- aux cohortes de suivi,
- aux modèles animaux, etc.

**Refuser l'accès au juge à cause de la prescription décennale revient à figer le droit dans l'état de la science d'hier.**

Votre Présidente : M.O. Gobillard-Soyer

---

\*Association HHORAGES-France (Halte aux HORmones Artificielles pour les Grossesses) [www://hhorages.com](http://www://hhorages.com). Reconnue d'utilité publique et inscrite depuis 2015 au Portail Epidémiologique de l'INSERM et de l'AVIESAN (Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé) ([epidemiologiefrance.aviesan.fr](http://epidemiologiefrance.aviesan.fr)), *son but est d'établir la relation causale entre prise d'hormones sexuelles de synthèse lors des grossesses et les troubles générés, à plus ou moins long terme, chez les enfants issus de ces grossesses. L'accent est mis en particulier sur les troubles psychiques : bipolarité, schizophrénies, dépression profonde, troubles du comportement alimentaire, associés ou non à des dysfonctionnements et/ou malformations.*

À Perpignan le 28-03-2026



## **APPEL À COTISATION 2026**

### **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<sup>me</sup> Yette Blanchet,  
9 Rue A. Ricard,  
38000 GRENOBLE  
yette.blanchet@orange.fr**

**qui vous fera parvenir une attestation fiscale**

**Permanences téléphoniques**

**Yette BLANCHET : 06 77 32 68 83**

### **REMERCIEMENTS**

**Nous remercions la Mutualité Française Pyrénées Orientales (7 cours Palmarole, Perpignan)  
qui nous offre l'ensemble des tirages d'HHORAGES-INFOS N°22**

**Mise en page : Pierre Datry  
Responsable éditoriale : Dr Marie-Odile Soyer-Gobillard (06 11 89 50 84)**