

A S S E M B L É E N A T I O N A L E

X V ^e L É G I S L A T U R E

Compte rendu

Mission d'information de la Conférence des présidents sur la révision de la loi relative à la bioéthique

– Audition commune du Pr. Charles Sultan, endocrinologue,
Professeur à la faculté de médecine de Montpellier et du Pr. Barbara
Demeneix, endocrinologue, directrice de recherche au CNRS et
directrice du département Régulations/développement et diversité
moléculaire du Muséum national d'histoire naturelle de Paris 2

– Présences en réunion..... 14

Jeudi

27 septembre 2018

Séance de 10 heures 45

Compte rendu n° 20

SESSION EXTRAORDINAIRE DE 2017-2018

**Présidence de
M. Xavier BRETON,
président ,
puis de
M. Jean-François
MBAYE, *vice-président***



MISSION D'INFORMATION DE LA CONFÉRENCE DES PRÉSIDENTS SUR LA RÉVISION DE LA LOI RELATIVE À LA BIOÉTHIQUE

Jeudi 27 septembre 2018

(Présidence de M. Xavier Breton, président de la Mission)

La Mission d'information de la conférence des présidents sur la révision de la loi relative à la bioéthique procède à l'audition commune du Pr. Charles Sultan, endocrinologue, Professeur à la faculté de médecine de Montpellier et du Pr. Barbara Demeneix, endocrinologue, directrice de recherche au CNRS et directrice du département Régulations/développement et diversité moléculaire du Muséum national d'histoire naturelle de Paris.

L'audition débute à dix heures quarante.

M. Xavier Breton, président. Monsieur le professeur Sultan, vous êtes endocrinologue et professeur à la faculté de médecine de Montpellier. Madame la professeure Demeneix, vous êtes endocrinologue, directrice de recherche au CNRS et directrice du département régulations/développement et diversité moléculaire du Muséum national d'histoire naturelle de Paris.

Le thème de la santé et de l'environnement est abordé dans l'avis du comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE), mais de manière sans doute insuffisamment approfondie. C'est pourquoi nous avons souhaité programmer une audition sur ce sujet.

M. Charles Sultan. Messieurs et mesdames les députés, je vous remercie d'avoir inscrit à l'ordre du jour de vos réflexions éthiques la problématique des perturbateurs endocriniens. Depuis bientôt vingt ans, le pédiatre endocrinologue que je suis a pu observer plusieurs phénomènes dont je souhaite vous faire part.

Dire que nous vivons une situation préoccupante est d'une grande banalité. Cette situation est la somme de quatre phénomènes très inquiétants : la dégradation climatique, la réduction des ressources humaines, la diminution de la biodiversité et la pollution environnementale. C'est une situation d'urgence, qui interpelle le citoyen, préoccupe le médecin et devrait mobiliser le politique en premier lieu.

Comme l'écrivait Gilles Deleuze, nous sommes actuellement sur la ligne de mort : nous sommes en train de laisser à nos enfants un monde qui ne sera plus viable. Le grand astrophysicien, Aurélien Barrau, a prononcé une phrase qui est à l'origine de l'appel des 200 scientifiques et artistes et qui, je crois, résume nos préoccupations : « *Au rythme actuel, dans deux cents ans, il n'y a plus rien* ». Si vous le voulez bien, j'étaierai cette introduction de quelques exemples.

Je me suis intéressé aux interactions entre l'environnement et la santé comme pédiatre en 1999, à travers un projet européen organisé par le spécialiste reconnu des perturbateurs endocriniens, le professeur Niels Skakkebaek. Il est en effet le premier à avoir rapporté la réduction de la spermatogenèse chez l'homme en relation avec l'environnement. J'y représentais la France, avec ma double valence : clinique, au sein d'un service de pédiatrie-

endocrinologie, et recherche, puisque je dirigeais une unité INSERM de génétique moléculaire des anomalies de la différenciation sexuelle.

Il y a vingt ans, nos préoccupations faisaient suite aux signaux lancés par deux grandes philosophes, Theo Colborn et Rachel Carson, dont les livres auraient dû mobiliser davantage les citoyens. La première avait publié *Our Stolen Future : Are We Threatening Our Fertility, Intelligence, and Survival ? A Scientific Detective Story*, en référence à la réduction de la spermatogenèse. La seconde avait écrit en 1962 ce livre merveilleux, *Silent Spring – Printemps silencieux* –, car il y a cinquante ans, on n’entendait déjà plus les oiseaux chanter. Cela peut faire sourire, mais je vous rappelle qu’un documentaire diffusé il y a huit jours à la télévision montre que les oiseaux ont disparu.

Depuis trente ans, nous recevons des signaux d’alerte, mais nous n’avons rien fait. Il a depuis été mis en évidence que les perturbateurs endocriniens ont été impliqués dans les pathologies endocriniennes, les malformations génitales ou les pubertés précoces – je peux en témoigner car nous avons été les premiers au monde à rapporter ces anomalies ; mais depuis, leur expression clinique a largement dépassé le champ de l’endocrinologie.

En plus de causer des malformations, on sait désormais que les perturbateurs endocriniens sont susceptibles d’agir sur le développement du cerveau – domaine d’expertise de ma consœur Barbara Demeneix – et qu’ils sont de puissants immunomodulateurs : vous en connaissez quelques exemples, monsieur le rapporteur. Les perturbateurs endocriniens sont sans doute pour quelque chose dans le doublement en vingt ans de la prévalence de l’asthme chez l’enfant. On sait désormais qu’ils interfèrent non seulement avec les régulations endocriniennes, mais aussi avec le système métabolique. L’épidémie de diabète leur est en partie imputable – je pense entre autres au bisphénol A et aux retardateurs de flamme.

Les perturbateurs endocriniens sont donc à l’origine de maladies endocriniennes, de maladies métaboliques et de maladies immunologiques. Ils touchent tous les segments de la pathologie, qu’elle soit cardiaque, cutanée ou cardio-vasculaire. Enfin, il y a incontestablement un lien entre certains d’entre eux et le développement de cancers. Le temps me manque ici pour détailler leurs mécanismes d’action.

J’aimerais désormais faire part de plusieurs préoccupations. La première concerne le champ de la pathologie clinique des perturbateurs endocriniens a largement dépassé les malformations et la spermatogenèse, pour interférer avec tous les segments de la pathologie.

Ma deuxième préoccupation a trait à l’augmentation des perturbateurs endocriniens : leur nombre ne cesse de s’accroître. Tous les mois, on en identifie de nouveaux, mis sur le marché sans autorisation sérieuse et scientifique.

Ma troisième préoccupation porte sur le champ d’action des perturbateurs endocriniens : leur mécanisme d’actions évolue. Initialement décrits comme susceptibles de modifier l’équilibre endocrinien, ils affectent également, on le sait désormais, la transcription de gènes hormono-dépendants et peuvent modifier les mécanismes épigénétiques – j’y reviendrai. Enfin, leur implication dans la cancérogenèse a été largement démontrée.

Autrement dit, la pathologie s’élargit, le nombre de perturbateurs endocriniens augmente et leur champ d’action s’élargit.

Un article publié hier dans la célèbre revue PNAS – *Proceedings of the National Academy of Sciences* – rapporte que le glyphosate est capable d'inhiber l'expression d'une enzyme particulière, l'EPSPS (5-Enolpyruvylshikimate 3-phosphate synthase), présente chez les bactéries du microbiote. C'est un nouveau mécanisme du glyphosate qui, en réduisant ces bactéries, affecte la croissance des abeilles et accroît leur susceptibilité aux infections.

Il y a quelques mois, j'ai eu l'occasion de lire un papier, non encore publié, qui montre que le triclosan, qui réduit ou altère le microbiote, est associé à une augmentation significative du cancer du côlon. L'atteinte du microbiote, nouveau mécanisme d'action, a donc pour conséquences un certain nombre d'affections ou de cancers.

La quatrième préoccupation, qui me conduit à parler de scandale, est la réduction de la biodiversité. Elle s'illustre par deux exemples : la destruction du *pool* des abeilles – 80 % d'abeilles en moins en France – et la réduction de la faune – 30 à 40 % de mammifères en moins en Europe. Je pèse mes mots : nous sommes à l'aube d'une véritable catastrophe écologique. Cela devrait interpeller les citoyens, les économistes de la santé. Cela préoccupe singulièrement l'homme, le pédiatre et l'humaniste que je suis. L'écologie est un motif de préoccupation éthique de premier plan.

Pour conclure, voici deux exemples qui illustrent ce questionnement éthique. J'ai été auditionné il y a un mois par le groupe d'études parlementaires sur la santé environnementale. L'idée est de rédiger un texte qui tendrait à protéger les générations futures. C'est une responsabilité du pédiatre, de l'homme et du citoyen.

Nous avons démontré en 2011, dans une publication de bon impact, que le Distilbène, sur lequel nous travaillons depuis plus de dix ans, présentait un effet transgénérationnel : les petits-enfants Distilbène présentaient ainsi quarante fois plus d'hypospadias. Cet effet transgénérationnel avait déjà été rapporté par Michael Skinner chez l'animal. Il s'explique par des mécanismes épigénétiques que je n'ai pas le temps de développer.

Mon autre exemple porte sur l'agent orange j'ai ainsi été sollicité il y a un an pour créer à Montpellier un groupe de réflexion sur l'agent orange, ce produit chimique qui a été déversé par millions de tonnes au Vietnam et qui est composé pour l'essentiel de dioxine, perturbateur endocrinien avéré. Les Vietnamiens sont en train d'observer son expression clinique sur la quatrième génération !

Les perturbateurs endocriniens obèrent l'avenir de l'enfant, et altèrent aussi le devenir des générations futures. Je lance un cri d'alarme pour reconstruire une réflexion sur l'homme face à son environnement, remettre à plat les liens et le poids, si tant est que cela soit possible, des lobbies de l'industrie chimique. Le Grenelle de l'environnement avait programmé une réduction de 50 % de la production de pesticides en France ; elle a augmenté de 11 % l'an dernier !

L'Organisation mondiale de la santé – OMS – et le Programme des Nations unies pour l'environnement – PNUE – ont rappelé que l'enfant devait vivre et se développer dans un environnement sain, pour lui et les générations futures. Nous faisons face à un problème fondamental. Voilà pourquoi je me réjouis d'intervenir et de vous sensibiliser à ce je considère comme une priorité pour l'homme, l'économiste, le politique et le citoyen.

Mme Barbara Demeneix. Sans revenir sur les points très importants abordés par mon confrère, j'insisterai sur la responsabilité transgénérationnelle. Dans le cadre de la réflexion

bioéthique que vous menez, il est important de rappeler que la santé environnementale dépasse la dimension humaine et concerne plus largement la biodiversité. On fera ainsi référence à une approche systémique, celle de la « santé unique », *one health*, qui traite de l'homme dans son environnement.

Je suppose que l'on m'a demandé de venir parce que travaillant au Muséum national d'histoire naturelle, je me suis spécialisée dans les questions de biodiversité, mais aussi parce que j'ai écrit deux livres relatifs au développement du cerveau.

En 2001, mon nom a été suggéré auprès de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) comme experte pour la France. Ayant pris conscience à cette occasion de la difficile régulation des produits mis sur le marché, j'ai décidé de cofonder, avec Gregory Lemkin, une société, *Watchfrog*, spécialisée dans la mesure des effets des perturbateurs endocriniens et des polluants sur le vivant. Comme je le fais en préambule de chacune de mes interventions, je tiens à déclarer un possible conflit d'intérêts, même si je ne perçois aucun argent de cette société : je ne suis pas rémunérée comme consultante et je ne touche aucun salaire.

Il faut croire que nous étions prévoyants en fondant cette société, car les dernières données des Nations unies montrent une multiplication par 300 de la production chimique depuis 1970. Ce n'est pas l'agence américaine de protection de l'environnement (*Environmental Protection Agency*, EPA), fondée la même année, ni le livre *Silent Spring*, qui avait suscité sa création, qui auront freiné la mise sur le marché de tous ces produits chimiques, à l'utilité parfois douteuse.

Un perturbateur endocrinien se définit comme une substance ou un mélange de substances qui affecte le fonctionnement du système hormonal d'une population, d'un individu, ou de sa descendance.

Nous sommes tous exposés à des centaines de mélanges. Le problème est qu'aujourd'hui, en Europe, les protocoles de test portent sur des situations où le risque est censé venir de l'exposition à une seule molécule, alors qu'elles devraient être testées dans un mélange représentatif de ce à quoi chacun d'entre nous est exposé. Mais il est très difficile de le faire, car cela supposerait de prendre en compte les lieux d'habitation différents : un rural est plus exposé aux pesticides tandis qu'un urbain l'est davantage à la pollution atmosphérique – laquelle contient, outre la matière particulaire, des perturbateurs endocriniens.

À cela s'ajoute la question des périodes de vulnérabilité. Lorsque l'on parle de responsabilité transgénérationnelle, on fait référence à la femme enceinte et à la petite enfance. Alors qu'il est conseillé aux femmes enceintes ou allaitantes de ne prendre aucun médicament sans avis médical, chacune d'elle, comme toutes les femmes en âge de procréer, se trouve littéralement contaminée par des centaines de molécules étrangères à son corps, dont beaucoup traversent la légendaire barrière placentaire et viennent s'accumuler dans le liquide amniotique.

Il ne s'agit pas de dire que chaque enfant qui naît est contaminé par les perturbateurs endocriniens : c'est chaque enfant conçu qui est contaminé !

Certes, les produits chimiques mis sur le marché ne contiennent pas nécessairement des perturbateurs endocriniens. Mais le fait est que l'on ignore l'étendue des dégâts : on en a testé si peu !

Ce n'est plus une hypothèse, c'est désormais un dogme, entré dans la littérature scientifique : les maladies de l'adulte peuvent avoir une origine congénitale. On sait que les neuf mois de la vie intra-utérine sont une période qui déterminera la santé de l'enfant, de l'adolescent, de l'adulte et même du vieillard.

Il faut donc protéger la femme enceinte. Faute de quoi, les dépenses de santé exploseront – c'est déjà le cas. Des études, encore trop peu nombreuses, paraissent sur le lien entre les maladies neurodégénératives et l'exposition aux perturbateurs endocriniens. Par ailleurs, il a été démontré que l'exposition intra-utérine au DDT multipliait par 15,5 le risque de cancer du sein à l'âge de cinquante ans. Les exemples sont pléthore.

Il faut dire qu'il est difficile de légiférer et de réglementer dans un contexte où la science avance rapidement. Il y a vingt ans, on parlait peu d'épigénétique. Désormais, on sait que l'environnement affecte l'expression des gènes *via* les mécanismes génétiques.

Je suis particulièrement préoccupée par l'augmentation des maladies neurodéveloppementales : maladies du spectre autistique, hyperactivité avec déficit attentionnel (*Attention deficit hyperactivity disorder* — ADHD). La baisse du QI est bien documentée dans certains pays, où des études ont mis en évidence la relation entre l'exposition *in utero* à des substances et le QI de l'enfant parvenu à l'âge de sept ans. En France, nous manquons de statistiques sur l'autisme et sur l'ADHD.

On a estimé que la baisse du QI et le risque augmenté de spectre autistique induits par trois substances représentaient un coût de 150 milliards d'euros par an... Et cela ne prend que peu en compte les problèmes rencontrés par les familles ou par la communauté enseignante.

La question de la santé environnementale, que je vous remercie d'avoir posée dans le cadre de la révision des lois de bioéthique, est cruciale pour comprendre l'explosion actuelle des maladies.

M. Jean-François Mbaye, président. Vous avez rappelé l'importance la question éthique en matière d'écologie. Cela me fait d'autant plus plaisir que la France va bientôt présider le G7, mais également accueillir la septième Conférence plénière de la Plateforme intergouvernementale scientifique et politique sur la biodiversité et les services écosystémiques. En outre, en 2020, aura lieu le congrès mondial de la nature de l'Union internationale de conservation de la nature (UICN).

La France accorde donc une place particulière à la diplomatie environnementale. Mais, à vous entendre, il est aussi question d'éthique et elle ne semble pas présente dans les débats qui vont s'ouvrir. Selon vous, quelles priorités de préservation de la biodiversité et des écosystèmes la France pourrait-elle dégager dans le cadre de cette réflexion éthique et écologique ?

Mme Barbara Demeneix. Appliquez plus régulièrement le principe de précaution... Il est inscrit dans la Constitution française et dans les textes européens. On entend souvent dire que le principe de précaution s'oppose au principe d'innovation. Je ne suis pas d'accord : le principe de précaution pousse à l'innovation ; il oblige à réfléchir à d'autres moyens

d'atteindre le même objectif. Ainsi, l'industrie chimique se penche sur la chimie verte ; de même, les énergies alternatives ont été développées pour répondre aux changements climatiques.

M. Charles Sultan. Il faut simplement utiliser les textes existants : l'Organisation mondiale de la santé (OMS) contrôle l'application de la Convention relative aux droits de l'enfant des Nations Unies dans le domaine de la santé et du développement des enfants. Cela doit inclure leur protection contre la pollution environnementale.

De même, la loi relative à la politique de santé publique affirme le droit de l'enfant à s'épanouir dans un environnement protecteur.

Les dispositions sont déjà inscrites dans les textes. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la loi, même si elle n'est respectée par personne... En résumé, la protection de l'enfant relève certes d'organisations internationales, mais c'est également votre rôle de député que de suivre avec davantage d'attention l'application de la loi.

Il est urgent de protéger les générations futures ; c'est mon combat depuis quelques années. J'ai rencontré plusieurs députés et d'autres personnalités. Notre laxisme, notre insoutenable légèreté ont de graves conséquences sur le devenir psychologique et somatique de milliers d'enfants. Vous avez reculé de trois ans l'interdiction du glyphosate : trois millions de fœtus, et donc d'enfants, supplémentaires risquent ainsi d'être contaminés. Je vous rappelle qu'il y a quelques années, une étude américaine avait montré que l'on pouvait identifier deux cent quatre-vingt-sept produits chimiques perturbateurs endocriniens dans le sang du cordon...

L'éditeur en chef d'*Archives of Disease in Childhood*, notre ouvrage de référence, posait alors la question : *how to protect our unborn babies ?* Comment protéger nos enfants qui ne sont pas encore nés contre la pollution chimique ? Voilà la question éthique prioritaire. Nous contaminons des femmes enceintes et des fœtus : c'est toute une génération qui verra son devenir physique, psychologique et psycho-développemental affecté par ces pollutions.

Il y a quinze jours, au Congrès international sur la femme et l'enfant, j'ai été invité à faire une lecture sur le thème : « *How to protect the pregrant women from endocrine disruptors ?* » – comment protéger les femmes enceintes des perturbateurs endocriniens ? Je vous propose de voter une loi qui comporterait vingt-cinq mesures à prendre pour toute femme enceinte. Ces mesures peuvent paraître banales, voire triviales, mais elles sont essentielles pour les protéger.

Je suis également en discussion avec certains hommes politiques pour engager une réflexion législative concernant les générations futures. La transmission transgénérationnelle est dramatique. Je suis le conseiller de l'association des victimes du Distilbène. J'ai étudié l'effet transgénérationnel du Distilbène chez les garçons ; mais nous sommes en train de publier l'observation d'une petite fille de huit ans qui nous avait été adressée pour des hémorragies génitales. Personne n'avait réussi à diagnostiquer leur cause. Or ces hémorragies correspondaient à un adénocarcinome du vagin. En conséquence, elle a subi opérations et chimiothérapie. Mais, ce qui est dramatique, c'est que sa mère avait tous les stigmates des enfants Distilbène et que sa grand-mère avait pris du Distilbène... C'était la première observation clinique d'un effet transgénérationnel chez la fille : l'adénocarcinome du vagin est une maladie connue chez les enfants Distilbène. C'est d'ailleurs l'analyse des cancers du vagin de ces enfants à la puberté qui avait permis de développer le concept – évoqué par ma

collègue – d’origine fœtale d’une pathologie adulte. La vie fœtale est déterminante pour la santé du nouveau-né, de l’enfant, de l’adulte, et peut-être du vieillard, même si cela ne relève pas de mes compétences.

Mme Barbara Demeneix. Vous avez raison, plusieurs chercheurs commencent à se pencher sur le lien entre l’augmentation des maladies neurodégénératives et l’exposition aux perturbateurs endocriniens. Certains liens – en postnatal – sont déjà démontrés, entre la maladie de Parkinson et certains pesticides par exemple. D’autres sont en cours d’étude. La question mérite d’être posée, mais elle est très difficile à étudier.

M. Charles Sultan. Je suis avant tout un scientifique, donc je me base sur les preuves – mon travail est « *evidence based* ». Pour ceux d’entre vous qui auraient encore des doutes, un très beau travail a été publié dans *Environmental Health Perspectives*, une excellente revue. On savait que certains perturbateurs endocriniens étaient impliqués dans l’épidémie d’obésité, vous en avez sans doute entendu parler. Une équipe aux États-Unis a suivi des femmes enceintes et leurs enfants pendant quinze ans. Des prélèvements ont été effectués pendant leur grossesse : les femmes qui avaient les taux d’acide perfluorooctanoïque (PFOA) – molécule plus communément appelée Téflon –, les plus élevés pendant leur grossesse ont entraîné chez leurs enfants les obésités les plus importantes – dites morbides – à la période pubertaire...

On sait expérimentalement que le PFOA est capable de stimuler la différenciation de cellules-souches en préadipocytes pendant la vie fœtale, mais qu’il entraîne également une prolifération des adipocytes et une augmentation de la synthèse de triglycérides.

C’est donc une question d’éthique, dramatique et essentielle : nous sommes en train de conditionner la vie de nos enfants ! L’obésité et son cortège de signes d’accompagnement ne sont pas une mince affaire, personne ne le contestera. Or nous conditionnons l’obésité morbide à travers la contamination passive des femmes enceintes...

Vous parliez de mesures. J’en ai proposé deux, illustrées par ces exemples caricaturaux. Il y a vingt ans, un excellent article dans *Science* démontrait déjà que le Distilbène entraînait chez la rate un doublement du poids à la naissance. On savait donc que les perturbateurs endocriniens étaient impliqués dans l’obésité. Quelles mesures ont été prises ? Aucune.

M. Jean-Louis Touraine, rapporteur. Nous le savons tous, les modifications de l’environnement, principalement induites par l’homme, entraînent des perturbations pour toutes les espèces vivantes – homme compris. La prise de conscience, vous avez raison, est encore beaucoup trop timide et les mesures prises presque inexistantes par rapport à l’ampleur du problème. Il y a urgence à réveiller les consciences de l’ensemble des décideurs.

Vous avez évoqué les pathologies induites par les perturbateurs endocriniens et les autres produits chimiques. Vous avez souligné leurs effets sur les hormones thyroïdiennes et indirectement sur le développement cérébral, la cancérogenèse, l’asthme, l’immunologie, la spermatogenèse – entraînant une diminution très significative de la fécondité – et parfois même des embryopathies. Existe-t-il beaucoup d’études ou de documents, que vous pourriez nous transmettre, concernant les modifications des gènes dans les cellules germinales ? Vous nous avez décrit très clairement les effets transgénérationnels de certains produits médicamenteux comme le Distilbène, ou d’autres produits comme l’agent orange sur la quatrième génération d’enfants vietnamiens. Mais dispose-t-on d’éléments concernant

d'éventuelles modifications géniques définitives touchant toute l'espèce humaine – et pas uniquement des modifications touchant la deuxième, troisième ou quatrième génération ? Si l'on modifie sans le savoir l'espèce humaine en la dégradant, il y a plus qu'urgence et la gravité de la situation est effrayante ! D'autant que nous avons débattu lors de la précédente audition, et à d'autres occasions, de la crainte de certains de nos collègues face au développement du diagnostic préimplantatoire, qui permet de prévenir des maladies gravissimes entraînant la mort des enfants. Ces diagnostics sont pour l'instant extrêmement limités dans notre pays et soumis à des conditions très strictes. Nous sommes nombreux à plaider pour une meilleure prophylaxie de ces maladies. Certains l'assimilent à de l'eugénisme ; c'est un abus de langage, l'eugénisme étant l'ensemble des méthodes et pratiques visant à améliorer le patrimoine génétique de l'espèce. En l'occurrence, on empêche simplement la naissance d'un enfant qui va mourir quelques années plus tard : ce n'est pas de l'eugénisme, c'est de la prophylaxie !

Par ailleurs, derrière ce tout petit arbuste qui les inquiète, ils ne voient pas l'immense forêt : on n'en est plus à améliorer l'espèce, puisque c'est de sa dégradation que nous parlons aujourd'hui ! Si les effets de ces produits sont avérés sur les cellules germinales, c'est toute l'espèce humaine qui sera détériorée, affaiblie et potentiellement en danger pour sa survie.

Enfin, ne trouvez-vous pas les décisions de la plupart des pays, mais aussi les recommandations des comités d'éthique, trop frileuses ? Si la prise de conscience existe, est-elle suffisante ? Après une très bonne analyse dans le chapitre intitulé « Santé et environnement », les recommandations du Comité consultatif national d'éthique (CCNE) au législateur sont très limitées... Nous avons envie d'être moins frileux, mais avons besoin de vos conseils.

Le CCNE recommande ainsi que le champ thématique « santé environnement » fasse l'objet de réflexion interdisciplinaire. Effectivement, on ne peut que le souhaiter...

Le CCNE propose également que cette ambition soit inscrite le préambule de la loi relative à la bioéthique. Mais le préambule, ce n'est pas la loi. Autrement dit, on inscrit qu'il faut y penser ! Il aurait peut-être déjà fallu y penser depuis longtemps... N'est-il pas temps d'aller plus loin ?

Enfin, le CCNE propose que les entreprises présentent chaque année devant leurs actionnaires et leur comité social et économique un document éthique mis à la disposition des clients. Cela assurera un peu de transparence et c'est une bonne chose. Mais cela suffira-t-il pour changer les pratiques après ce constat dressé sans catastrophisme, mais qui n'en est pas moins particulièrement inquiétant ?

M. Philippe Berta. J'ai plaisir à vous voir et à retrouver le professeur Charles Sultan, que je n'avais pas vu depuis quelques années, après avoir beaucoup travaillé avec lui ! Je rejoins les propos du rapporteur et je partage votre catastrophisme : nous nous écharpons sur le thème de la procréation et des techniques de procréation, mais nous restera-t-il seulement des gamètes pour le faire ? Il faudrait commencer par discuter de ce point crucial avant de parler du reste !

Je partage également l'analyse de la professeure Barbara Demeneix. J'échange beaucoup avec quelqu'un que vous connaissez bien, un Marseillais d'adoption – Yehezkel Ben-Ari – sur la fameuse neuroarchéologie. Il me répète du matin au soir que ce que nous serons demain se joue *intra utero*. Depuis des années, on parle d'un petit problème de soupe

œstrogénique. Or il y a bien autre chose que les seuls œstrogènes *like* (-xéno-œstrogènes) dans cette soupe...

À l'inverse, je ne suis pas d'accord avec vous concernant les statistiques. J'écoute beaucoup M. Ben-Ari et j'essaie de l'aider en matière d'autisme. Au vu des statistiques, nous devrions nous réveiller : il y a trente ans, personne ne parlait d'autisme ; aujourd'hui, un enfant sur cent est touché en France, et un sur soixante-huit aux États-Unis. Nous devons faire le lien avec la fameuse vie intra-utérine et les désordres chimiques, biochimiques, mais aussi microbiologiques qui surviennent durant cette période.

Encore n'avons-nous pas parlé du moment de la parturition, lui aussi très important. Comment ne pas faire le lien entre ces pathologies explosives, qui ne sont pas génétiques, mais liées à des phénomènes environnementaux, et la multiplication des césariennes dans les sociétés occidentales ? Certaines études, peu connues, ont pourtant été publiées. Les césariennes, limitées dans le passé aux problèmes pathologiques, sont devenues une pratique courante. Personne ne se pose la question, mais qu'est-ce qui ne se produit pas lors d'une parturition par césarienne et non par voie basse ? Au moins deux phénomènes ne se produisent pas : l'imprégnation d'ocytocines – hormones importantes – est inexistante et la transmission des bactéries, qui se fait mal. Quel est votre point de vue sur le sujet ?

J'ai récemment écouté sur YouTube ce fameux neuro-astrophysicien qui nous promet, de façon très argumentée, une disparition rapide de l'espèce humaine. Si, en tant que parlementaires, nous n'en faisons pas une cause essentielle, c'est que nous sommes devenus fous ! Nous ne pouvons bien sûr agir que dans le contexte hexagonal, mais ces alertes doivent également être relayées, car la littérature scientifique se fait désormais massivement l'écho de cet état d'urgence. Mais je ne suis pas sûr que tout le monde l'ait encore vraiment bien compris...

Mme Barbara Demeneix. J'ai beaucoup apprécié votre discours, Monsieur Berta. Mais vous ne devez pas vous limiter à l'Hexagone ! Nous avons l'Europe, et la voix de la France dans le domaine des perturbations endocriniennes y est, ou plutôt y était très importante : elle s'est un peu éteinte... Je vous appelle à pousser vos représentants au niveau européen à mieux faire passer le message de l'importance du sujet et de l'urgence de la situation. J'ai rencontré à plusieurs reprises Mme Diane Simiu, conseillère « environnement » du Président de la République, et du Premier ministre. La France doit redevenir leader sur ces questions. Demain matin, j'assiste à la présentation de la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens. Je ne pourrai pas passer autant de temps que j'aurais voulu... Mais la France a une position forte sur ces sujets et doit la maintenir.

Concernant les statistiques, on parle d'un enfant sur cent, mais les chiffres sont flous et peu fiables...

M. Philippe Berta. Le diagnostic est complexe.

Mme Barbara Demeneix. Je suis d'accord. Effectivement, les méthodes de diagnostic ont changé. En 1981, un enfant sur deux mille cinq cent était touché aux États-Unis. Les dernières statistiques font état d'un enfant sur cinquante-neuf, et d'un garçon sur trente-neuf... Dans le New Jersey, où les diagnostics sont réalisés le plus fréquemment, un enfant sur trente-cinq serait désormais touché. Autrement dit, là où on regarde, on trouve !

Concernant la parturition je l'évoque dans mon livre quatre facteurs interviennent, et pas uniquement l'absence de hausse du taux d'ocytocine. Le microbiote ne passe pas non plus, vous avez raison. M. Sultan l'a évoqué, notre microbiote est en train de changer, et pas seulement à cause du glyphosate. En outre, l'exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens et aux produits chimiques a d'autres conséquences : deux tiers des produits que nous avons testés en laboratoire et auxquels nous sommes tous exposés affectent la signalisation thyroïdienne, essentielle pour le développement du cerveau.

M. Charles Sultan. Les perturbateurs ont-ils un impact sur les cellules germinales ? Il y a près de quinze ans, de grandes revues ont rapporté que le Distilbène, xéno-œstrogène considéré par tous les chercheurs comme un modèle d'étude des perturbateurs endocriniens, était capable de modifier la transcription d'environ vingt-cinq gènes – en régulation positive ou négative. On sait maintenant que le Distilbène régule négativement les gènes de la famille Hox-10, impliqués dans la différenciation des canaux de Müller. Ce sont ces gènes qui vont entraîner ensuite les malformations utérines de la fille Distilbène... La médecine est ma passion, vous l'aurez compris, mais c'est encore plus beau lorsque c'est assorti de données fondamentales ! De la même façon, certains gènes de la famille des WNT-glycoprotéines sont modifiés par le Distilbène. Or cette famille est impliquée dans la croissance des cellules endométriales et vaginales, ce qui expliquerait le mécanisme de l'adénocarcinome du vagin.

Il en est de même pour le bisphénol A (BPA). Il y a quinze ans, une étude avait également démontré que le BPA entraînait des modifications, en régulation positive ou négative, de gènes clés en biologie cellulaire, gènes responsables de la croissance, de la différenciation, mais aussi de facteurs transcriptionnels. Au niveau global, les mécanismes sont donc parfaitement connus.

Le professeur Michael Skinner a démontré que c'est au travers des cellules germinales que s'effectue le mécanisme transgénérationnel. Ce dernier ne relève pas exclusivement de la génétique : on le sait désormais, c'est un mécanisme épigénétique. Il est en outre clairement établi, Philippe Berta l'a souligné, que le *pool* d'ovocytes des femmes est en diminution constante. Vous pouvez évoquer la PMA je ne néglige pas les problèmes éventuellement posés par les nouvelles conditions d'accès mais il faut également avoir conscience que de très nombreux perturbateurs endocriniens altèrent le *pool* folliculaire. Au lieu de naître avec quatre cents follicules – c'est-à-dire quatre cents cycles d'ovulation à raison d'un follicule par mois, soit une moyenne de trente ans, durée de vie endocrino-gynécologique d'une femme –, les dernières études rapportent que la dioxine, qui se lie au récepteur AhR – également appelé récepteur aux hydrocarbures aromatiques – entraîne une apoptose des cellules ovariennes chez le rat et le primate. En conséquence, au lieu de naître avec quatre cents follicules, la petite fille va naître avec deux cents ou trois cents follicules, ce qui pourrait expliquer en partie l'accélération de la ménopause observée en France et la hausse du taux d'infertilité. Je suis régulièrement en contact avec mes confrères gynécologues sur ce sujet. Ces évolutions pourraient donc avoir pour origine une contamination de l'ovaire fœtal.

Les perturbateurs endocriniens ont également des conséquences sur le testicule fœtal. Je connais bien ce sujet que j'étudie depuis plus de vingt ans. Les résultats scientifiques sont bien connus... Le testicule est composé de deux types de cellules : la cellule de Leydig et la cellule de Sertoli. La cellule de Leydig produit la testostérone et l'on sait désormais que de très nombreux perturbateurs agissent sur le schéma de la stéroïdogénèse, réduisent le taux de testostérone et entraînent donc des ambiguïtés sexuelles en période néonatale.

Mais ces perturbateurs altèrent également la cellule de Sertoli. Cela crée ce que Niels Skakkebaek a appelé le syndrome de dysgénésie testiculaire (*testicular dysgenesis syndrome* – TDS), réduisant la spermatogenèse à l'âge adulte. Quand Skakkebaek a publié son étude en 2001, la plupart des endocrinologues, qui sont mes maîtres, et des pédiatres, qui sont mes collègues, sont restés totalement silencieux !

L'impact à l'âge adulte est tel aujourd'hui tel qu'il faut agir. Comme le disait Henri Bergson, « *il faut agir en homme de pensée et penser en homme d'action* ». Je le cite modestement, d'autant que bien d'autres avant nous ont réagi à la pollution environnementale. Ainsi, il y a cent ans, dans le *Faust* de Goethe, la terre est décrite comme un vaste cloaque ; ce à quoi le grand Bertolt Brecht répond : « *D'abord la bouffe, ensuite la morale.* »

Cent ans après, j'entends les mêmes réflexions, le même déni, y compris de collègues de la faculté de médecine, d'amis, de scientifiques, d'intellectuels, d'hommes humanistes qui représentent normalement la quintessence de la réflexion... Une grande sociologue avait parlé du « *déni du Distilbène* » dans sa thèse. Dès 1971, Herbst évoquait ses dangers dans le *New England Journal of Medicine*. Quarante ans plus tard, personne n'a tiré les leçons du Distilbène !

Je vous remercie de nous avoir donné l'opportunité de cet échange.

Mme Barbara Demeneix. Concernant les modifications dans les cellules germinales, les exemples sont peu nombreux et dérivent de la littérature académique. En effet, les tests effectués à l'occasion du criblage des molécules n'analysent pas les conséquences génétiques de l'exposition à une substance chimique, puisque ce n'est pas préconisé.

En outre, je vous l'ai expliqué, chaque substance est testée seule. Quand je vais assister aux différents tests élaborés mis en place par l'OCDE, je constate qu'aucun n'utilise le séquençage du génome, considéré comme trop cher et trop contraignant pour les industries pharmaceutiques. Le criblage est donc imparfait. Quelques tests transgénérationnels sont réalisés sur les rats. Mais cela pose d'autres problèmes éthiques, liés à l'utilisation des animaux dans la recherche. Ce n'est pas l'objet de notre réunion, mais il faut savoir que, dans les réunions de toxicologues, les organisations non gouvernementales les plus actives auprès des grands industriels sont précisément celles qui sont les plus hostiles à l'utilisation des animaux dans l'expérimentation... On ne fait donc pas de véritables tests génétiques, et l'on regarde encore moins ce qui se passe au niveau du génome germinale.

Certes, la France a été exemplaire en interdisant le BPA pour les bouteilles, les biberons pour les enfants et, plus largement, tous les objets donnant lieu à un contact alimentaire. Mais le BPA a été remplacé par le bisphénol F (BPF) et le bisphénol S (BPS), tout aussi nocifs... C'est un exemple de substitution regrettable, dû au fait que les tests ne sont pas assez sophistiqués ni assez appliqués.

M. Charles Sultan. Tout le débat acharné relatif aux conséquences du glyphosate repose sur des données expérimentales de Monsanto datant de 1970... Il n'a été tenu aucun compte des données plus récentes diffusées par différents groupes. Même si ces données plus récentes sont parfois contestées ou contestables, il n'en reste pas moins que l'on continue à s'appuyer sur une expérimentation qui remonte à 1970. C'est tout même préoccupant... On est loin du *screening* génétique ou moléculaire des effets sur des gènes cibles !

M. Jean-François Mbaye, président. Madame, Monsieur, au nom de la mission d'information, je vous remercie pour ces échanges et, encore une fois, je vous présente nos excuses pour le retard avec lequel s'est engagée pour cette audition tardive. Votre très belle citation, monsieur le professeur, nous invite à agir en homme de pensée et à penser en homme d'action : il faut le faire et nous le ferons.

Ces éclairages nous seront utiles dans la perspective de la révision de la loi de bioéthique et nous permettront d'agir en amont : avant de penser bioéthique, pensons d'abord environnement. Pensons à l'humain et à son environnement le plus proche.

L'audition s'achève à douze heures cinquante.

Membres présents ou excusés

Mission d'information de la conférence des présidents sur la révision de la loi relative à la bioéthique

Réunion du jeudi 27 septembre 2018 à 10 h 45

Présents. – M. Joël Aviragnet, M. Philippe Berta, M. Xavier Breton, Mme Blandine Brocard, M. Guillaume Chiche, Mme Élise Fajgeles, Mme Agnès Firmin Le Bodo, Mme Patricia Gallerneau, Mme Caroline Janvier, Mme Brigitte Liso, M. Jean François Mbaye, Mme Mireille Robert, Mme Agnès Thill, M. Jean-Louis Touraine, Mme Laurence Vanceunebrock-Mialon, Mme Annie Vidal

Excusée. – Mme Bérengère Poletti