

# **Perturbateurs endocriniens (PE) et substances reprotoxiques**

[christophe.rouselle@anses.fr](mailto:christophe.rouselle@anses.fr)

# Rôle et missions de l'Anses

*Ordonnance du 8 janvier 2010*

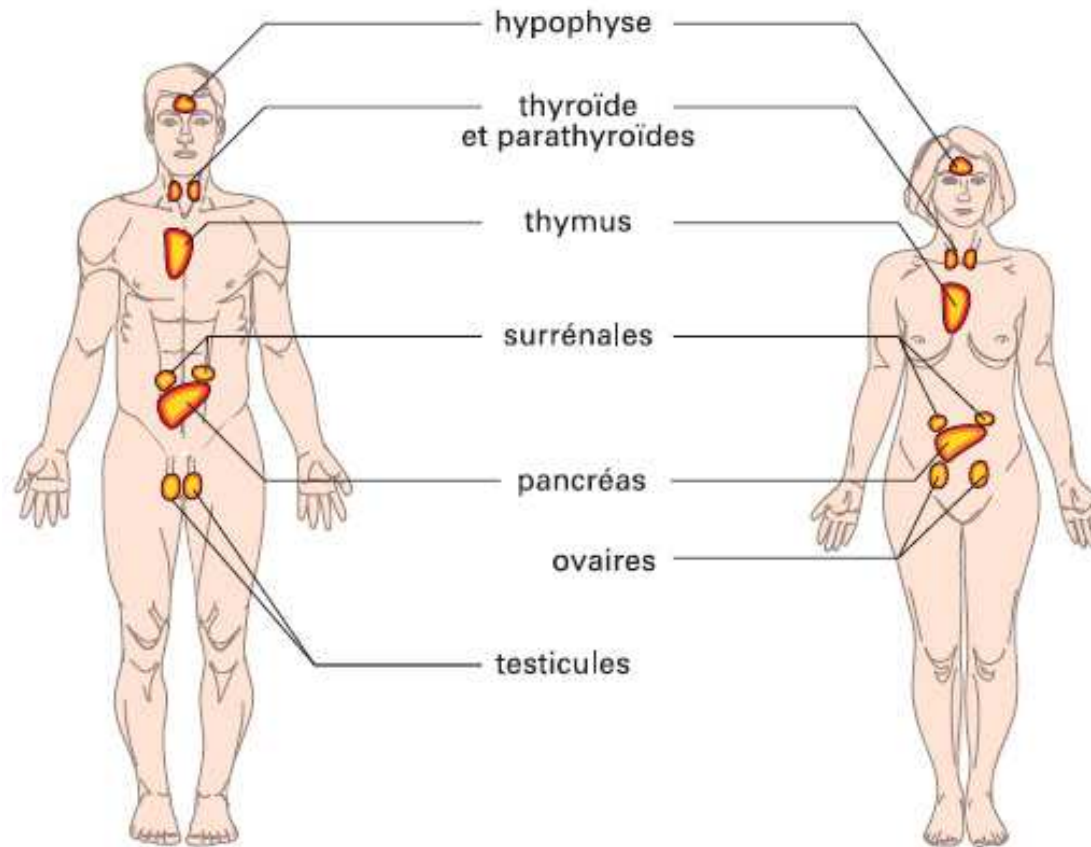
- **Met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste;**
- **Contribue à assurer la sécurité sanitaire humaine** dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation;
- **Contribue également à assurer:**
  - La protection de la santé et du bien-être des animaux
  - La protection de la santé des végétaux
  - L'évaluation des propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments
- **Exerce des missions relatives aux médicaments vétérinaires**
- **Evaluer les risques sanitaires** que ces domaines peuvent comporter;
- **Fournir aux autorités compétentes** les informations sur ces risques, **l'expertise et l'appui scientifique et technique** nécessaire à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion et des risques;
- **Assure des missions de veille, de vigilance et de référence**
- **Définit, met en œuvre et finance des programmes de recherche**
- **Propose aux autorités compétentes toute mesure de nature à préserver la santé publique** (mesures de police sanitaire)

# Le système endocrinien

---

- Le système endocrinien est complexe et se compose de :
  - **glandes endocrines** situées dans de nombreux organes
  - **hormones** secrétées par ces glandes et diffusées dans l'organisme par le sang
  - **récepteurs** situés dans les organes cibles qui sont activés par les hormones via des phénomènes cellulaires complexes.

# Le système endocrinien



*Source : Perturbateurs du système endocrinien. Afsset, janvier 2006 rédacteur : Pauline Brosselin,*

*Photo : Photosearch*

# Les Hormones

- **Hormones stéroïdes sexuelles:**

- **Hormones males**

- Hormones androgènes: testostérone, dihydrotestostérone
    - Différenciation sexuelle: organes génitaux et caractères secondaires (pilosité, mue de la voix, développement musculaire, répartition graisse...)
    - Sécrétion testiculaire précoce, dès l'embryon (2<sup>ème</sup> mois) et renforcement à la puberté : spermatogenèse
    - Défaut sécrétion: anomalies - différenciation de type féminin (pseudohermaphrodisme)

- **Hormones femelles**

# Les Hormones

- **Hormones stéroïdes sexuelles femelles:**

- **Oestrogènes:**

- Développement puberté et maintien des organes sexuels féminins, prolifération muqueuse utérine pendant la première moitié du cycle,
    - Rétention sodium, fabrication protéines, répartition masse grasseuse, rôle sur croissance osseuse et féminisation du squelette
    - Augmentation taux sanguins de HDL et diminution du LDL (effet protecteur cardio-vasculaire)

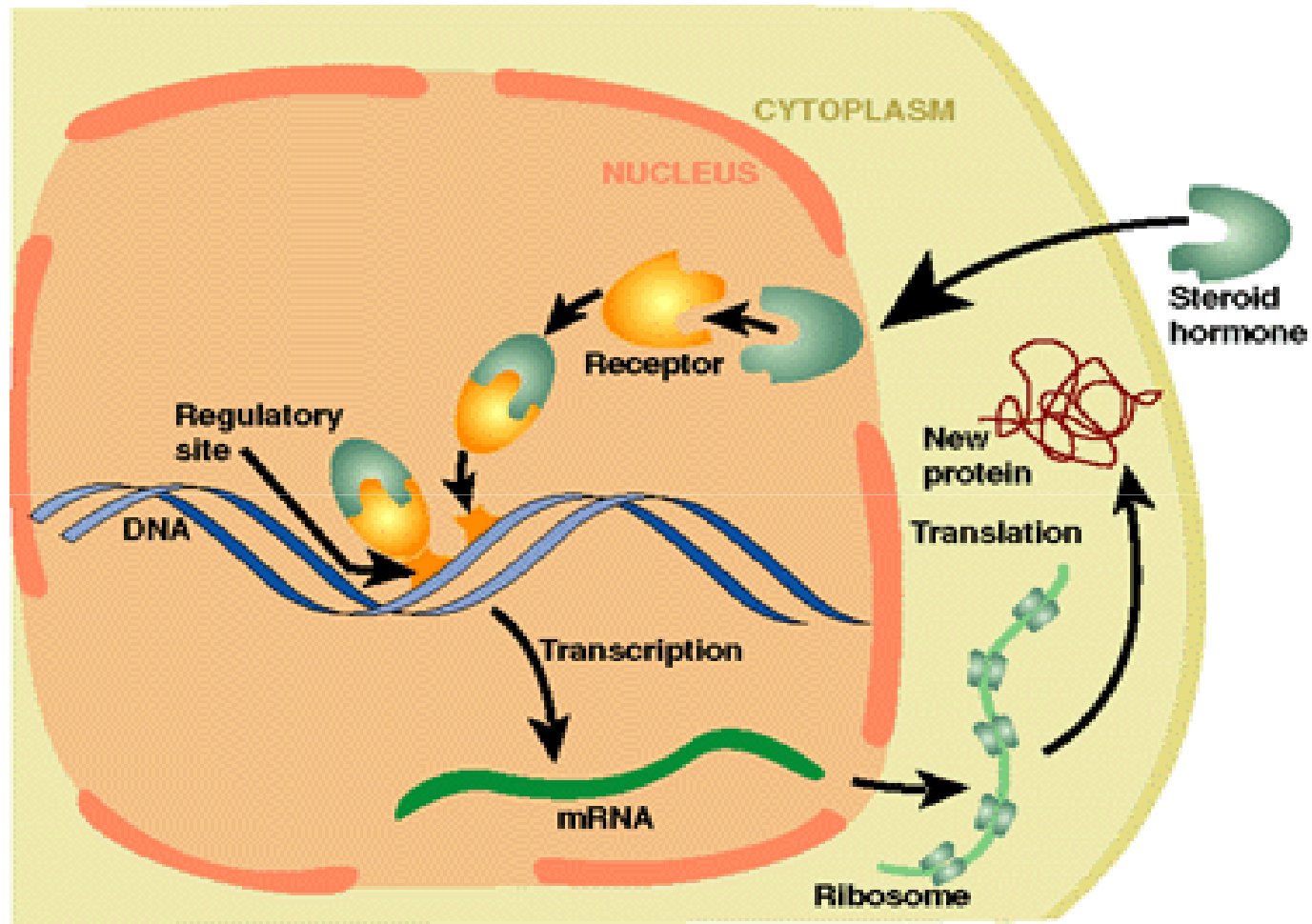
- **Progestérone:**

- Synthétisée dans ovaire et placenta
    - Augmentation sécrétion après ovulation et chute si pas de fécondation
    - Préparation à la nidation si fécondation et inhibition ovulation pendant la grossesse

# Le système endocrinien

- **Autres glandes endocrines:**
  - Pancréas:
    - Sécrétion insuline,
    - Régulation teneur du sang en glucose,
    - Perturbation: diabète
  - Parathyroïdes:
    - Sécrétion: hormones parathyroïdiennes
    - Maintien taux de calcium
  - Surrénales:
    - Sécrétion: cortisol, androgènes, oestrogènes...
    - Rôle dans la réponse au stress (traumatique, infectieuse ou autre)
  - Thyroïde:
    - Sécrétion: hormones thyroïdiennes
    - Rôle dans le métabolisme

# Les Hormones - stéroïdes



# Définition PE

---

- Le concept de perturbateur endocrinien est né de découvertes qui se sont à un moment cristallisées à la conférence de Wingspread en 1991. **Sa définition reste encore débattue.**
- « un agent exogène qui interfère avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme » (EPA).



***Définition mécanistique***

# Définition PE en termes « d'effets »

---

- « substance exogène qui entraîne des **effets délétères** sur un organisme vivant ou sa descendance résultant de changements dans la fonction endocrine »

European Workshop on the Impact of Endocrine Disruptors on Human Health and Wildlife, Weybridge, Royaume-Uni (1996)

- « substance exogène ou mélange qui altère la (les) fonction(s) du système endocrinien et, par voie de conséquence, cause un **effet nocif** sur la santé chez un organisme intact, sa descendance ou des sous populations. »

International Programme on Chemical Safety (IPCS) (2002)

# Définition « Effet adverse »

---

« Change in the morphology, physiology, growth, development, reproduction or life span of an organism, system or (sub)population that results in an impairment of functional capacity, an impairment of the capacity to compensate for additional stress, or an increase in susceptibility to other influences » (OCDE/IPCS).

# PE et environnement

- **Chez l'animal**, mise en évidence, dans un premier temps de l'action des perturbateurs endocriniens chez les animaux :
  - amincissement de la coquille d'oeuf des oiseaux exposés au DDT
  - altération de la reproduction des phoques exposés aux PCB
  - altération du développement sexuel chez les alligators exposés aux pesticides en Floride,
  - effets sur la reproduction (féminisation) de certains poissons exposés aux effluents d'eaux usées de l'industrie du papier et de l'industrie chimique

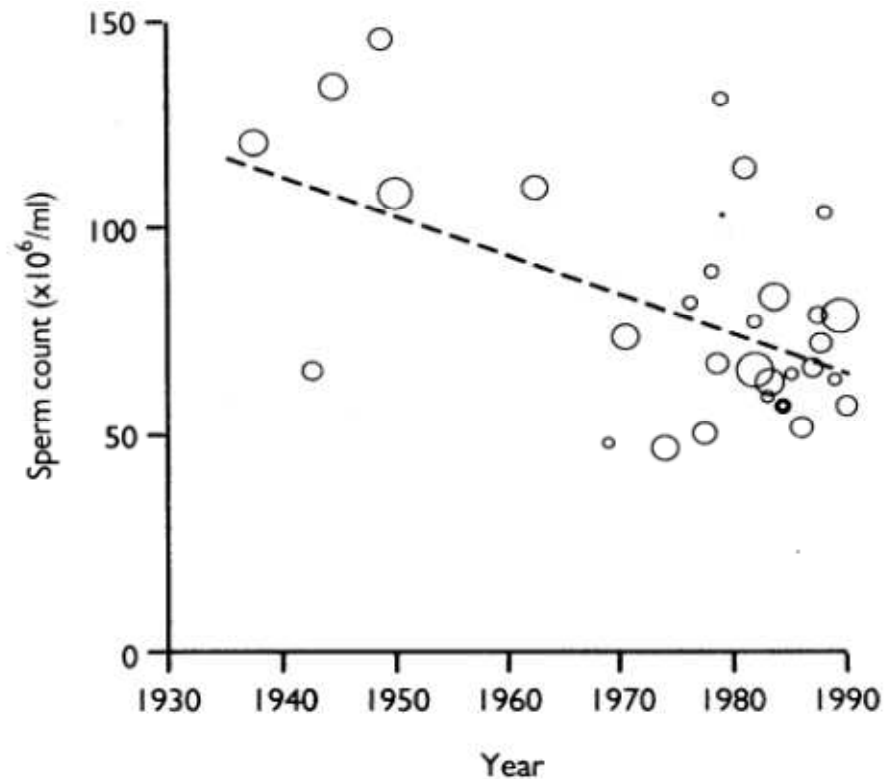
# PE et fertilité chez l'homme

- **Chez l'homme**, dans un second temps, signaux d'alerte tels que:
  - Baisse de la **fertilité**
  - Diminution de plus de 40 % du nombre de spermatozoïdes dans le sperme dans certains pays
  - Augmentation du nombre de **malformations congénitales** : à Paris, pour environ 150 000 naissances par an, la fréquence est passée de 2 % en 1981 à 3,7 % en 2005
  - Augmentation de l'incidence des cryptorchidies et hypospadias



*<sup>1</sup>Remontet L et coll. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Rapport collectif FRANCIM, Hôpitaux de Lyon, Inserm, InVS. Août 2003*

# Déclin de la production spermatique



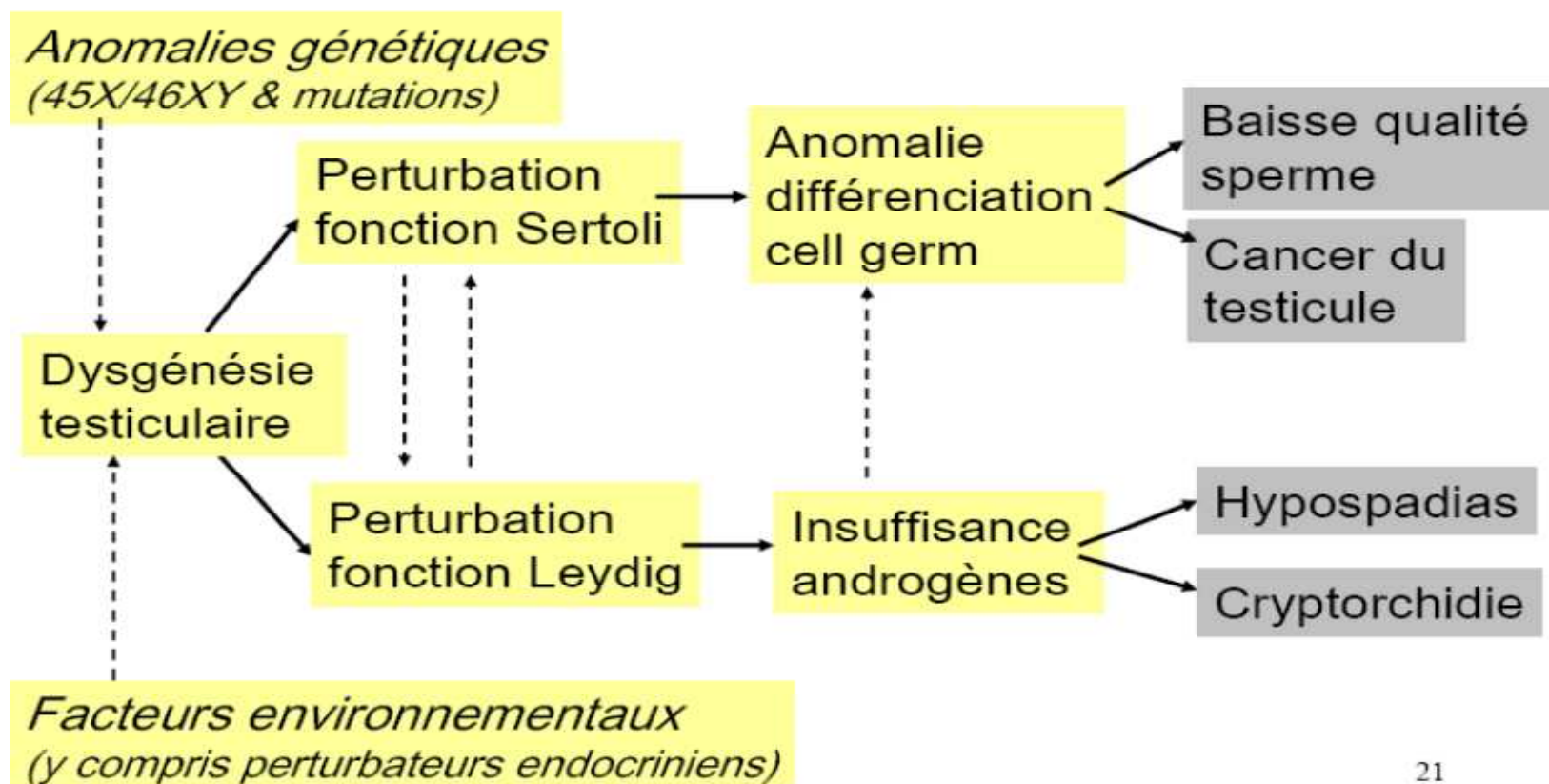
Source : Carlsen E., Giwercman A., Keiding N., Skakkeblek N.E.  
*Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. BMJ 1992;305:609-13*

FIG 1—Linear regression of mean sperm density reported in 61 publications (represented by circles whose area is proportional to the logarithm of the number of subjects in study) each weighted according to number of subjects, 1938-90

## - - Hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire —

### Le Syndrome de Dysgénésie Testiculaire

(d'après Skakkebaek)



21

Source : Skakkebaek N.E, Rajpert-De Meyts E. and Main K.M. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: *Opinion Human Reproduction*, Vol. 16, No. 5, 972-978, May 2001

# PE et cancer

- **Augmentation du cancer de la prostate:** le cancer le plus fréquent chez l'homme; en France, 25 % des nouveaux cas, soit 40 000 en 2000. très forte augmentation de 5,3 % par an entre 1975 et 2000, soit une quasi multiplication par quatre de leur nombre
- **Augmentation du cancer du sein** dans les pays développés: en France, leur nombre a presque doublé entre 1980 et 2000 (21 211 cas en 1980 et 41 845 en 2000); 36 % des nouveaux cancers féminins. En éliminant l'effet de l'âge, l'incidence a doublé en France passant de 56,8 à 101,5 pour 100 000, soit une hausse de 2,4 % par an. Le risque de développer un cancer du sein est passé de 4,9 % pour une femme née en 1910 à 12,1 % pour une femme née en 1950.

# PE et ????

- **Effets neurologiques?** : altération de la maturation du système nerveux central liée aux perturbations des neuro-hormones; pb comportement,
- **Effets sur le métabolisme?** : augmentation de l'obésité dont celle de l'enfants. Au Japon, chez les enfants de 10 ans la propension au surpoids (+ 120 % du poids moyen) serait passée de 4 à 10 % pour les garçons et de 4 à 9 % pour les filles entre 1970 et 1996. En Angleterre, entre 1984 et 1994, la propension aurait triplé chez les filles de 4 à 11 ans.
- **Effets immunologiques?** : immuno suppression?

## Pathologies susceptibles d'être la conséquence d'expositions à des perturbateurs endocriniens.

Infertilité masculine

Infertilité féminine

Fausse couche

Prématurité

Modification des paramètres anthropométriques à la naissance

Modifications du sex-ratio

Endométriose

Anomalies du développement de l'appareil génital

Pseudohermaphroditisme

Thélarche

Puberté précoce

Dysfonctions érectiles

Atteintes du neurodéveloppement

Troubles immunitaires

Pathologies thyroïdiennes

Cancer du testicule

Cancer du sein

Cancer de la prostate

Obésité

Diabète de type II

# Comment les perturbateurs endocriniens agissent-ils?

---

- Perturbation du système endocrinien de 3 façons :
  - **Bloquent** les récepteurs des hormones naturelles
    - Antagonistes
  - **Miment** les effets de leurs ligands naturels
    - Analogues
    - Exemple oestrogène ou testostérone
  - **Modulent** la synthèse, le transport, le métabolisme et l'excrétion des hormones naturelles sans agir sur les récepteurs

# Comment les perturbateurs endocriniens agissent-ils?

- Exemple d'activité hormonale décrite dans la littérature

Type d'activité hormonale	Analogue	Antagoniste
Oestrogène	++++ a	++ a
Androgène	++ b	++++ c
Glucocorticoïde	-	? d
Thyroïdienne	? e	?

++++ : nombreux produits

++ : qq produits

? : activité présumée

-a : oestradiol, bisphénol A, DES, DDT, nonylphénol, éthinyloestrogènes

-b : androsténédione

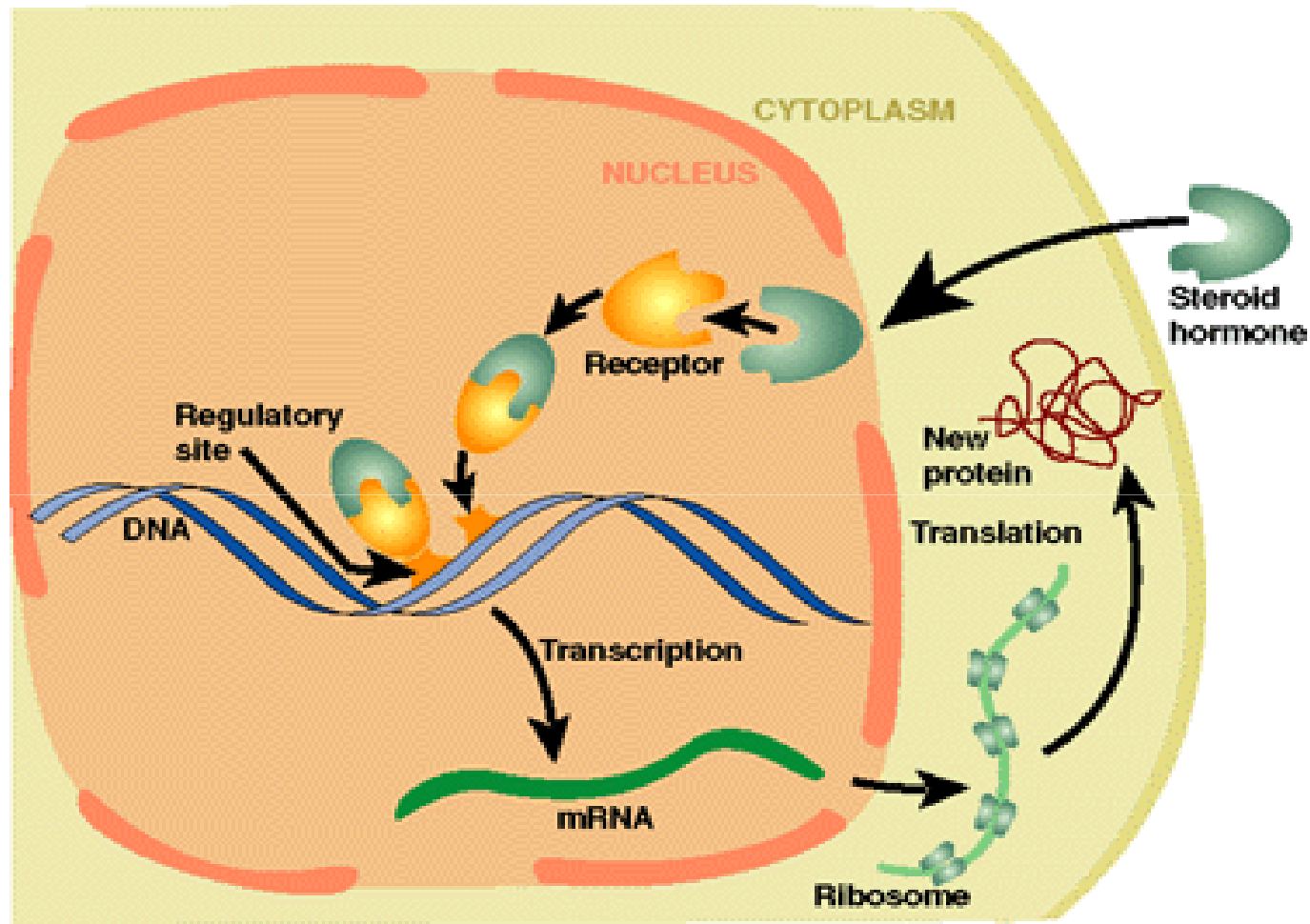
-c : phtalates

-d : arsenic

-e : PCB

Source : Cravedi J.P, Zalko D., Savouret J-P, Menuet A., Jégou B. 2007. Le concept de la perturbation endocrinienne et la santé humaine. *Medecine / Sciences* ; 23 : 198-204.

# Comment agissent les PE ?



# Sources d'exposition

---

- Les PE peuvent être des substances naturelles ou d'origine synthétique
- Les PE peuvent se trouver dans l'air, l'eau, les sols, les aliments et certains plastiques.
- Différentes catégories de substance :
  - Phytohormones
  - Produits phytosanitaires
  - Biocides / Conservateurs
  - Polluants de l'industrie chimique
  - Molécules pharmaceutiques/vétérinaires

## Principales sources des perturbateurs endocriniens confirmés ou potentiels.

### *Produits pharmaceutiques*

DES, éthinil-estradiol, kétokonazole...

### *Produits dentaires*

Bisphénol A...

### *Produits vétérinaires*

DES, trenbolone...

### *Produits de combustion*

Dioxines, furannes, HAP...

### *Produits à usage industriel ou domestiques*

Phtalates, bisphénol A, styrène...

Polybromodiphényl éthers, polychlorobiphényles, organoétains...

Alkylphénols, parabens...

Arsenic, cadmium...

### *Produits phytosanitaires*

Organochlorés (DDT, chlordécone...)

Vinchlozoline, linuron...

### *Phytoestrogènes*

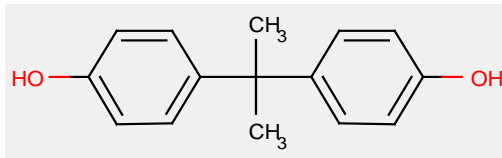
Isoflavones...

### *Mycotoxines*

Zearalénone...

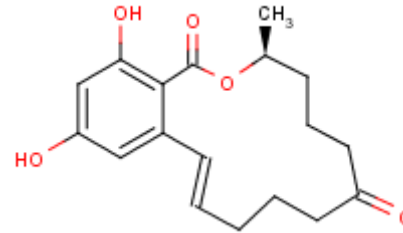
*Source : Multigner L., Kadhel P. Perturbateurs endocriniens, concepts et réalité.  
Archives des maladies professionnelles et de l'environnement 2008; 69:710-717.*

# Formules chimiques



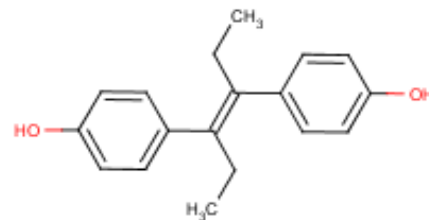
**Bisphénol A**

(polycarbonate à usage industriel ou domestique, produits dentaires...)



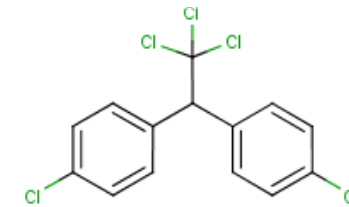
**Zéaralénone**

(mycotoxines)



**Diéthylstilbestrol  
(DES)**

(produits pharmaceutiques, produits vétérinaires)

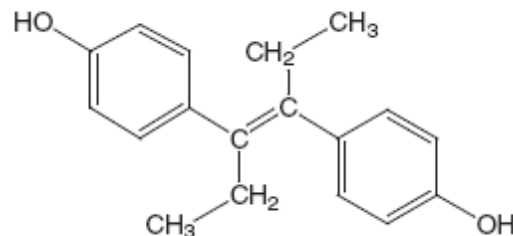


**DDT**

(produits phytosanitaires)

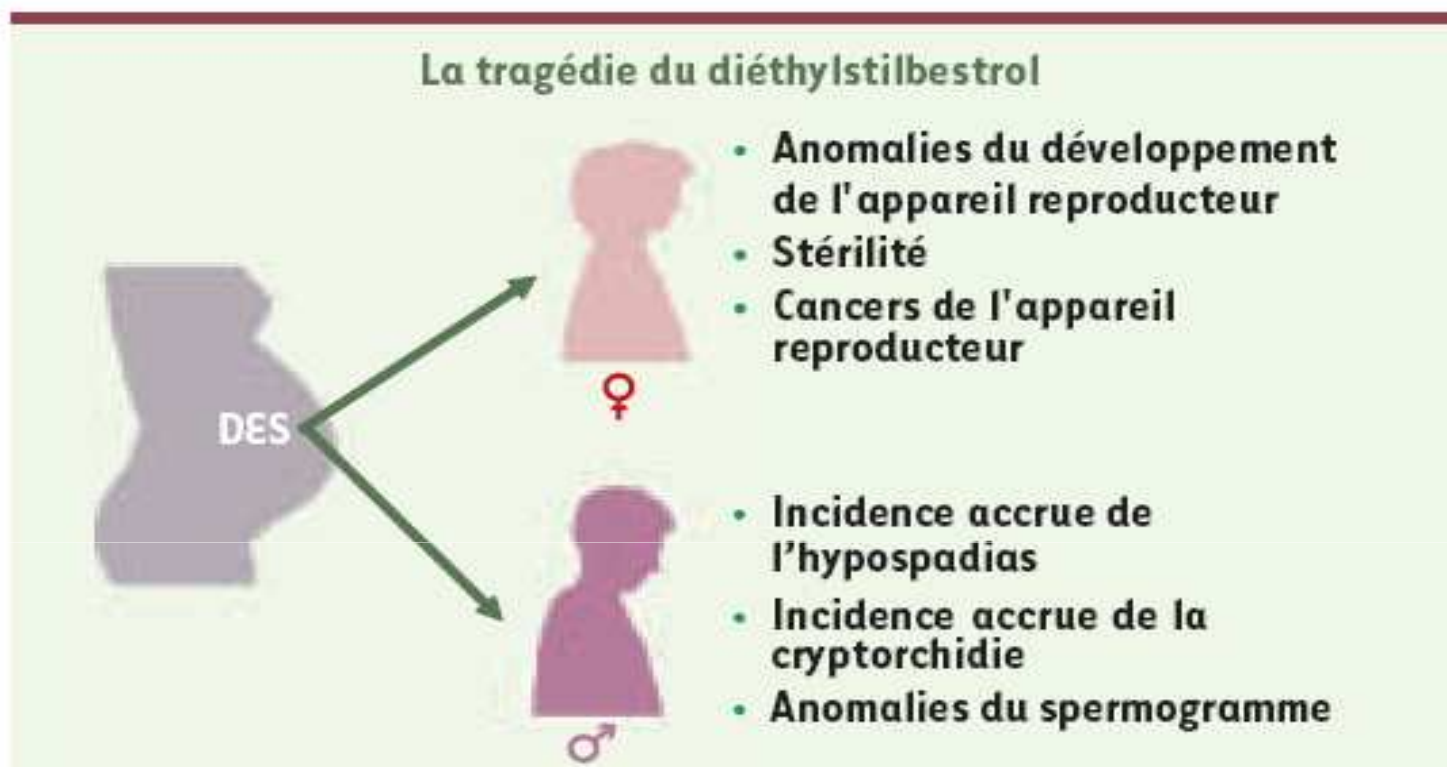
## Cas du diéthylstilbestrol (DES)

- Synonyme : **Distilbène**



- oestrogène de synthèse
- médicament prescrit dans les années 1950-1960 aux femmes enceintes pour éviter l'avortement spontané
- a causé des malformations chez les enfants exposés *in utero*
- a été retiré du marché et interdit dans les années 1970.

# Cas du diéthylstilbestrol

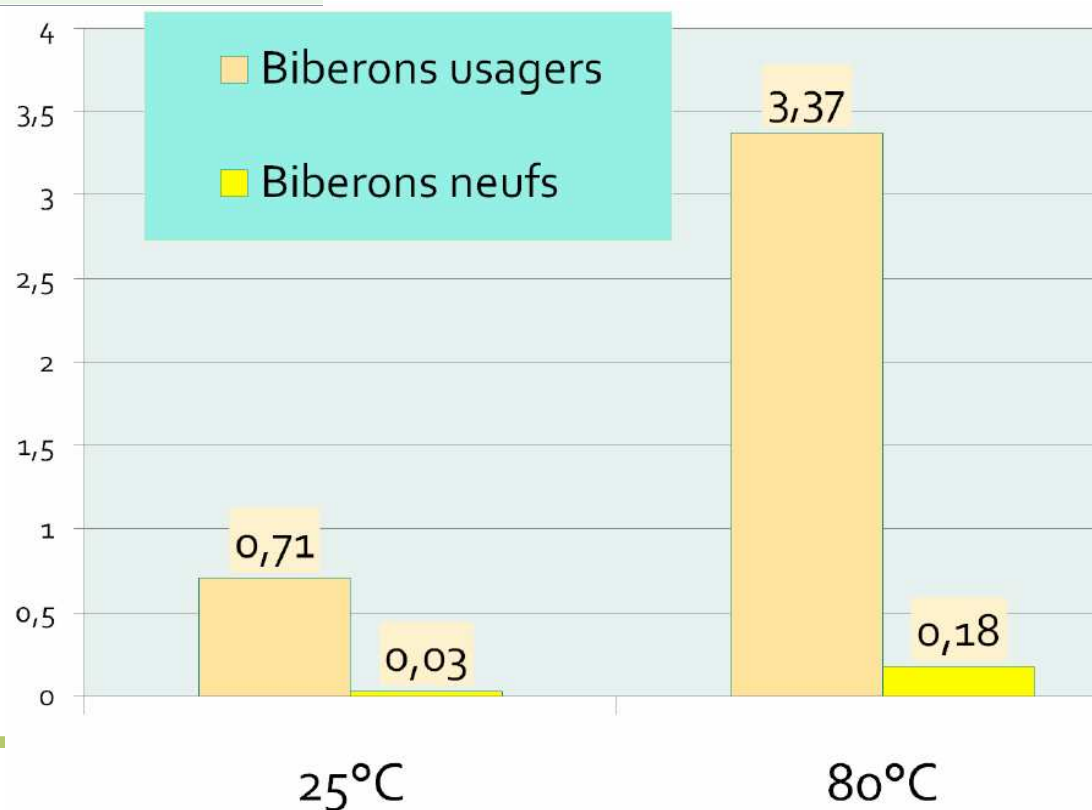


**Figure 1.** Résumé des conséquences sur la descendance féminine (♀) et masculine (♂) du traitement des femmes enceintes par le diéthylstilbestrol (DES).

Source : Cravedi J.P, Zalko D., Savouret J-P, Menuet A., Jégou B. 2007. Le concept de la perturbation endocrinienne et la santé humaine. *Medecine/Sciences* ; 23 : 198-204.

# BPA et biberons

Source de l'exposition	Moyenne	Estimation de l'exposition
Laits maternisés	2,88 ng / g	0,50 $\mu$ g / kg / j
Lait maternel	1,9 ng / g	0,33 $\mu$ g / kg / j



# Phtalates

## Les phtalates ne sont pas tous identiques

	Phtalates courts DEHP, BBP, DBP, DIBP	Phtalates longs DINP, DIDP, DPHP, DIUP, DTDP	Autres plastifiants
MOLECULES	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Agents toxiques pour la reproduction de catégorie 1B</li> <li>→ Nécessité de réduire les risques</li> <li>→ Inscrit sur l'annexe XIV de REACH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Non CMR</li> <li>→ Non classifié</li> <li>→ Pas de nécessité de réduire les risques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ DINCH®</li> <li>→ Adipates</li> <li>→ Benzoates</li> <li>→ Citrates</li> <li>→ Autres</li> </ul>
APPLICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Médical (DEHP)</li> <li>• Usage général PVC (DEHP)</li> <li>• Adhésifs (DIBP)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fil &amp; câble PVC</li> <li>• Revêtement de mur et de sol PVC</li> <li>• Film et feuille PVC</li> <li>• Cuir synthétique</li> <li>• Tissus enduits PVC</li> <li>• Automobile</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jouets</li> <li>• Denrées alimentaires</li> <li>• Mastics</li> <li>• Dispositifs médicaux</li> <li>• Applications de niche</li> <li>• Quelques applications d'usage générale</li> </ul>
REGLEMENTATION	<p>REACH exigera leur substitution à l'exception d'utilisations spécifiques autorisées</p>	<p>Parmi les premiers enregistrés dans le cadre de REACH, grâce à la somme des données existantes</p>	<p>Quelques uns déjà enregistrés sous la directive REACH, d'autres en passe de l'être</p>

# Quelles sont les mesures réglementaires ?

- Au niveau européen :
  - Le Conseil et le Parlement européen ont adopté en 1999 une stratégie communautaire concernant les PE qui avait pour principaux objectifs :
    - établir une liste de substances devant être évaluées en priorité
    - encourager la recherche dans ce domaine
    - adapter ou modifier les mesures législatives afin de prendre en compte les perturbateurs endocriniens

# Quelles sont les mesures réglementaires ?

- Dans le cadre de cette stratégie communautaire concernant les PE, l'Europe a établi en 2007 une liste préliminaire de 428 substances « prioritaires » susceptibles de perturber le système endocrinien humain.
- 194 d'entre elles sont qualifiées de perturbateurs endocriniens certains.
- Cette liste comprend plusieurs familles de substances chimiques dont les esters de phtalates, les phyto-oestrogènes, les dioxines, certains pesticides et métaux lourds, des composés bromés, *etc.*

# Quelles sont les mesures réglementaires ?

Les actions européennes sur les PE peuvent s'appuyer sur différents outils réglementaires:

- Règlement REACH (CE) N° 1907/2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques
- Règlement CLP (CE) N° 1272/2008 relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges
- Directive Cadre Eau N° 2000/60/CE établissant un cadre pour la politique communautaire dans le domaine de l'eau
- Directive Eaux souterraines N° 2006/118/CE
- Directive N° 91/414/CE concernant la mise sur le marché des produits de protection des plantes
- Directive N° 98/8/CE concernant la mise sur le marché de produits biocides

# Quelles sont les mesures réglementaires ?

---

En France:

➤ proposition de loi visant à la suspension, des matériaux et objets destinés au contact des denrées alimentaires fabriqués avec du bisphénol A, spécifiquement **destinés** aux nourrissons et enfants en bas âge (< 3ans) , à **l'horizon 2013**

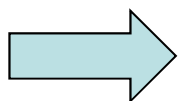
➤ proposition de loi visant à la suspension, des matériaux et objets destinés au contact des denrées alimentaires fabriqués avec du bisphénol A, **non** spécifiquement **destinés** aux nourrissons et enfants en bas âge, à **l'horizon 2014**

# Contexte scientifique et institutionnel français

- **Colloque octobre 2008 sur fertilité et environnement:**
  - Préoccupations exprimées sur les effets en lien avec une exposition aux substances chimiques
  - Engagement pouvoirs publics sur une meilleure connaissance des effets reprotoxiques des substances Cat. 3 et PE en vue de mesures de gestion (étiquetage, restriction ...)
- **Saisine Inserm** par la DGS: demande d'une expertise collective sur les Reprotoxiques (Cat. 3) et Perturbateurs Endocriniens (PE)
- **Saisine des agences sanitaires** par la DGS (Afsset: 4 juin 2009) pour évaluer les risques dans leur champ de compétences

# Contexte scientifique et institutionnel français

- Substances Reprotoxiques de Catégorie 3 (R3):
  - Substances préoccupantes pour la fertilité ou le développement dont les résultats d'études fournissent suffisamment d'éléments pour entraîner une forte suspicion tout en étant insuffisantes pour un classement en catégorie 2
  - Substances R1 ou R2 déjà interdites dans les produits grand public
- Substances PE de catégorie 1 et 2 selon classification du BKH , soit **269** substances prioritaires



Une substances peut être reprotoxique sans être PE

# Quels sont les axes à renforcer ?

- Il existe de nombreuses incertitudes en ce qui concerne les mécanismes d'action, la réalité et l'ampleur des effets liés aux PE:
  - Meilleure identification des perturbateurs et des sources d'exposition
  - Etude de leur mécanisme d'action et de leur bio-métabolites
  - Recherche de bio-marqueurs d'exposition et d'effet
  - Amélioration de la connaissance des effets sanitaires en menant des études épidémiologiques
  - Evaluation du risque professionnel chez les travailleurs susceptibles d'être exposés à ces substances
  - Evaluation du risque concernant ces substances en mélange

# Saisine DGS - Inserm

- **Champ expertise:** Effets toxiques sur la fertilité masculine des substances chimiques présentes dans des produits mis sur le marché à destination des consommateurs:
  - Substances classées Cat. 3 (Cat. 1 et Cat.2 interdites) - phrase de risque R62-63
  - Non prise en compte des effets PE autres que reprotoxiques
  - Substances actuellement présentes dans des mélanges mis sur le marché pour le grand public :
    - Biocides, cosmétiques, phyto, autres produits domestiques, articles + qq substances retirées du marché mais persistantes dans l'environnement

# Saisine DGS -Anses

---

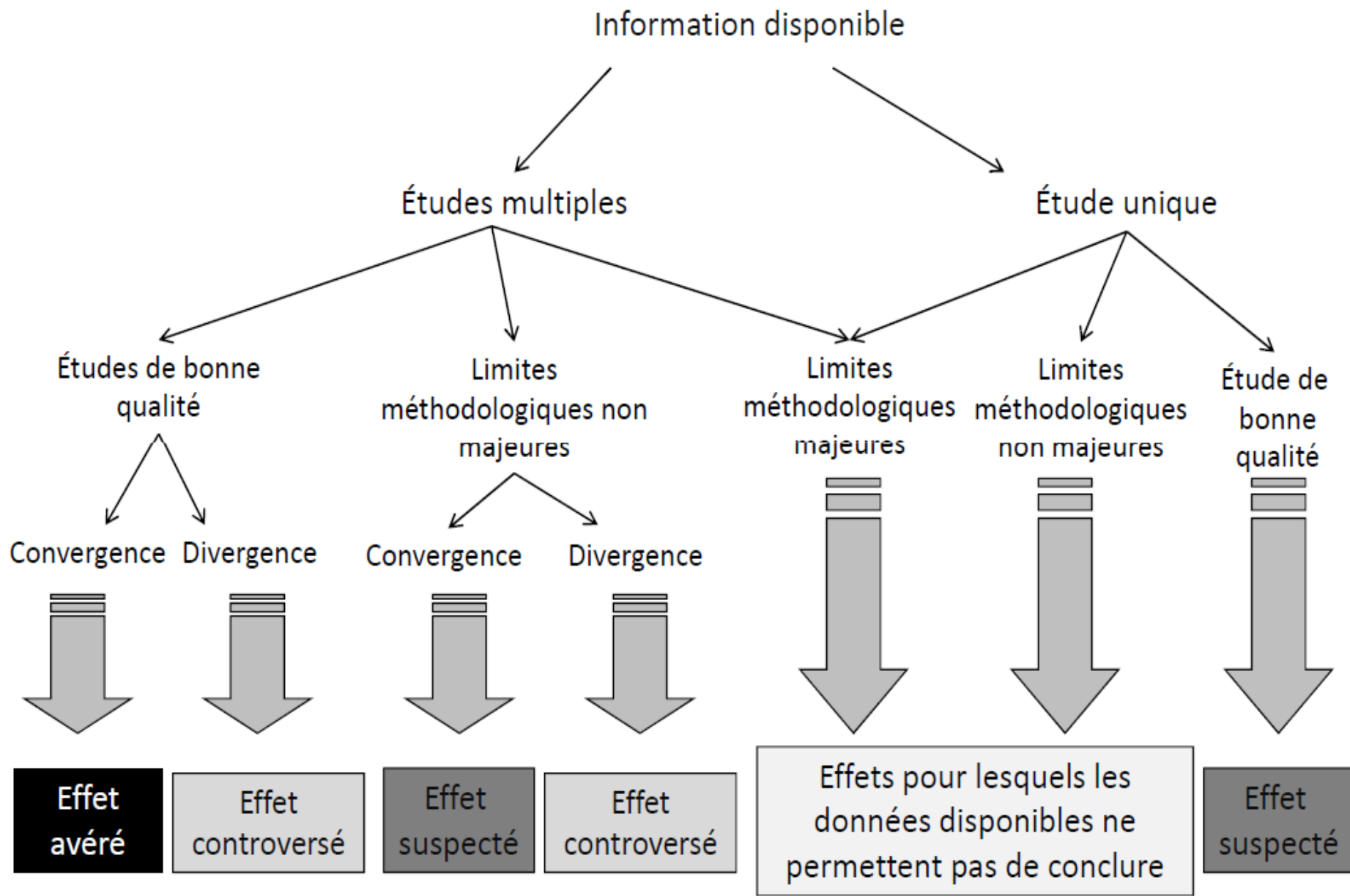
- **Identifier** les produits contenant des substances reprotoxiques ou susceptibles de l'être (PE notamment)
- **Sélectionner** les produits à étudier en priorité
- **Analyser** et, si possible, quantifier les **voies d'exposition** de la population générale à ces substances en précisant les sources directes et indirectes, et incluant des populations vulnérables et les personnes en milieu de travail
- **Evaluer les risques** pour le consommateur
- **Analyse sociétale** : estimation des impacts sanitaires, perception, acceptation du risque
- **Substitutions** à envisager

---

# Effets sanitaires du BPA: Conclusions du GT PE

# Rappels méthodologiques

- Consultation des rapports d'expertise antérieures:
  - RAR-UE, 2002-2008; JRC, 2010; NTP-CERHR, 2008; Santé Canada, 2008....
- Analyse rapport préliminaire Inserm de juin 2010
- Analyse « fine » de la bibliographie récente (n ≠ 70) avec focus sur:
  - Études épidémiologiques
  - Études expérimentales postérieures aux rapports d'expertise (depuis juin 2010 jusque janvier 2011)
  - Doses testées < NOAEL de 5 mg/kg/j
  - voie sous-cutanée (en plus de la voie orale)



# Rappels méthodologiques

- étude de « **bonne qualité** » : méthodologie appropriée (cohérence du modèle d'exposition, prise en compte des facteurs de confusion,...) un nombre suffisant d'observations
- étude présentant des « **limites méthodologiques non majeures** » lorsque l'un des aspects ci-dessus n'est pas considéré comme pleinement satisfaisant. Néanmoins, l'apport de l'étude à l'expertise a justifié sa prise en compte.
- étude présentant des « **limites méthodologiques majeures** » lorsqu'elle présente des **insuffisances rédhibitoires** : faible effectif de la population examinée, non prise en compte de facteurs de confusion pertinents dans les études épidémiologiques,...

***Le classement des effets selon cet arbre décisionnel a été conforté par le jugement des experts du groupe de travail.***

# Rappels méthodologiques

- Effets sur le système reproducteur mâle,
- Effets sur le système reproducteur femelle,
- Effets sur le cerveau et le comportement,
- Effets sur le métabolisme et le système cardiovasculaire,
- Effets sur la thyroïde,
- Effets sur le système immunitaire,
- Effets sur l'intestin,
- Effets sur la prostate,
- Effets sur le sein.
- *Effets sur l'environnement*

# Discussion préliminaire

- Limites des études épidémiologiques
- Transposition des données animales à l'homme
- Divergences des résultats expérimentaux aux faibles doses
- Relation dose –réponse (courbe non monotone)
- Hétérogénéité des protocoles
- Données de toxicocinétique, voie d'administration, période d'exposition ...

# Effets sanitaires du BPA

- **« suspectés » chez l'Homme :**

- Les effets sur la maturation ovocytaire chez la femme dans un contexte de procréation médicalement assistée,
- Les effets sur les pathologies cardiovasculaires (maladies coronariennes) et le diabète.

- **« avérés » chez l'animal :**

- L'augmentation de la survenue de kystes ovariens lors d'expositions pré et post-natales,
- Les modifications hyperplasiques de l'endomètre lors d'expositions pré et post-natales,
- L'avancement de l'âge de la puberté lors d'expositions pré et post-natales,
- L'altération de la production spermatique lors d'expositions à l'âge adulte,
- Les modifications histologiques sur la neurogenèse lors d'expositions pré ou périnatale,
- Les effets sur la lipogenèse suite à une exposition prénatale, périnatale ou à l'âge adulte,
- Les effets sur la glande mammaire : accélération de la maturation architecturale de la glande mammaire à l'âge adulte et développement de lésions hyperplasiques intracanales en lien avec une exposition pré ou périnatale au BPA.

# Recommandations des experts

- Améliorer les **connaissances sur les expositions** au BPA chez l'Homme et, pour ce faire :
  - Identifier les sources environnementales de BPA et développer des matrices de type usages/exposition ;
  - Renseigner les expositions en milieu professionnel et développer des matrices de type emplois/exposition ;
  - Promouvoir la réalisation d'études épidémiologiques dont les caractéristiques (type d'étude, effectif et mode de recrutement des populations observées, contrôle des principaux facteurs de confusion, etc.) permettent de produire des résultats avec un haut niveau de preuve sur l'existence d'un lien causal entre exposition au BPA et les évènements de santé étudiés ;
- Acquérir des **données de biosurveillance** incluant la période *in utero* et générer des données précises et fiables d'exposition (alimentaire en particulier) et d'imprégnation des populations au BPA, incluant la distinction des formes libres et des formes conjuguées.
- Compte tenu de l'importance de la période d'exposition dans l'impact attendu des perturbateurs endocriniens et de l'apparition tardive de plusieurs de ces effets incluant des effets pré-néoplasiques et/ou néoplasiques, il conviendrait de réaliser une **étude expérimentale combinant une exposition prénatale et/ou post-natale à faibles doses et un suivi des effets durant toute la vie de l'animal.**

# A lire ...

---

- Anses, Rapport sur les « Effets sanitaires du BPA », rapport sur « les usages du BPA », 2011

<http://www.anses.fr/index.htm>

- Expertise collective Inserm « Reproduction et Environnement », 2011

<http://www.inserm.fr/index.htm>

- « PE, le temps de la précaution » rapport du Sénateur Barbier, 2011

<http://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-765.html>