



Témoignage
Devant le Sous-comité sur l'énergie et
l'Environnement
Comité sur l'Energie et le Commerce
Chambre des Représentants
Etats-Unis

Déclaration d'audition intitulée :
«L'interruption de l'Horloge Biologique : les
Perturbateurs Endocriniens dans l'Eau Potable"»

Déclaration de

Linda Birnbaum, Ph.D., D.A.B.T. , A.T.S.

*Directrice de l'Institut National des Sciences de la
Santé Environnementale (Instituts Nationaux de la
Santé) et directrice du Programme National de
Toxicologie*

*Département Américain de la Santé et des Services
Humanitaires*



For Release on Delivery
Expected at 9:30 a.m.
25 février 2010

Monsieur le Président et distingués membres du Sous-Comité, je suis heureuse de comparaître devant vous aujourd'hui pour vous présenter un témoignage des connaissances actuelles et des recherches en cours sur les perturbateurs endocriniens chimiques (PE). Je suis Linda Birnbaum, directrice l'Institut National des Sciences de la Santé Environnementale (NIEHS), appartenant à l'Institut National de la Santé (NIH), ainsi que du Programme National de Toxicologie (NTP). NIH et NTP sont des entités du Département Américain de la Santé et des Services Humanitaires.

Les perturbateurs endocriniens sont des substances d'origine naturelle ou fabriquées par l'homme qui peuvent imiter ou interférer avec le fonctionnement des hormones du corps. Les perturbateurs endocriniens peuvent déclencher, inhiber ou modifier les signaux hormonaux et donc affecter le fonctionnement normal des tissus et des organes. Le NIEHS s'intéresse depuis longtemps à ces substances chimiques et soutient la recherche s'y rapportant depuis les origines de l'institut qui remontent aux années 1960.

Au cours des cinquante dernières années, les chercheurs ont observé une augmentations des conséquences sanitaires affectant le système endocrinien. L'incidence du cancer du sein et de la prostate a augmenté entre 1969 et 1986¹ ; les cas de grossesses extra-utérines (développement de l'œuf fécondé à l'extérieur de l'utérus) ont été multipliés par quatre aux États-Unis entre 1970 et 1987² ; L'incidence de la cryptorchidie (testicules non descendus) a doublé au Royaume-Uni entre 1960 et le milieu des années 1980³ ; et il y avait une diminution d'environ 42% du nombre de spermatozoïdes chez l'homme dans le monde entier entre 1940 et 1990.⁴

Ces observations, mises en corrélation avec les nombreuses observations d'anomalies du développement sexuel chez les amphibiens et les poissons⁵, ainsi que la détection généralisée des substances chimiques ayant des propriétés de perturbation endocrinienne dans nos corps,⁶ ont conduit le NIEHS à accroître son soutien pour la recherche sur les effets de l'exposition aux substances chimiques sur plusieurs systèmes endocriniens. La détection de nombreux agents pharmaceutiques et de produits chimiques ayant un potentiel de perturbation endocrinienne dans les eaux de surface autour du pays⁷ a soulevé des préoccupations au sujet de l'eau potable qui pourrait être une voie importante d'exposition.

Je tiens à souligner quatre aspects de l'exposition aux perturbateurs endocriniens :

- Premièrement, l'effet à faible dose. La signalisation endocrine normale implique de très faibles variations des niveaux d'hormones, mais ces variations peuvent avoir d'importants effets biologiques. Cela signifie que des perturbations subtiles de la signalisation endocrine représentent un mécanisme plausible par lequel l'exposition à de faibles doses de substances chimiques peut avoir des effets sur l'organisme.
- Deuxièmement, le large éventail d'effets. Les signaux endocriniens régissent pratiquement tous les organes et les processus du corps. Cela signifie que lorsque des substances chimiques extérieures interfèrent avec ces systèmes, les effets peuvent se constater avec le développement de nombreuses maladies et troubles divers. C'est seulement maintenant que nous apprenons à reconnaître certains de ces troubles comme étant la conséquence de la perturbation endocrinienne.

1 Hoel DG et al. J Natl Cancer Inst 84:313-320(1992)

2 Nederlof KP et al. MMWR 39:9-17 (1990)

3 Group JRHCS. Br Med J 293:1401-1404(1986)

4 Carlsen E et al. Br Med J 305:609-613(1992)

5 e.g., Reeder et al., Environ Health Perspect 113(3) 261-265 (2005); Gross-Sorokin et al., Environ Health Perspect 114 (S-1):147-151 (2006)

6 CDC, Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals (2009),

<http://www.cdc.gov/exposurereport/>

7 USGS, Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in U.S. Streams (2002);

<http://toxics.usgs.gov/pubs/FS-027-02/>

- Troisièmement, la persistance des effets. Nous constatons que l'on peut observer les effets d'une exposition à des perturbateurs endocriniens longtemps après que l'exposition réelle a cessé. Cela est particulièrement vrai pour la croissance et le développement qui sont des processus très sensibles à la régulation endocrinienne. La question de savoir comment ce genre d'effets latents se produisent est un domaine que la recherche étudie activement.

- Quatrièmement, l'omniprésence de l'exposition. Les substances naturelles tout comme les substances fabriquées par l'homme peuvent être des perturbateurs endocriniens. Certaines, telles que l'arsenic et les substances chimiques agricoles par exemple, sont omniprésentes dans l'environnement. Les produits pharmaceutiques ayant une activité sur le système hormonal sont en augmentation croissante. Ils traversent le corps de ceux qui les prennent pour se retrouver dans le système de traitement de l'eau et dans les eaux de surface. De plus, de nombreuses substances chimiques qui agissent sur le système endocrinien sont des composantes d'un large éventail de produits de consommation comprenant les bouteilles d'eau, les cosmétiques, les crèmes solaires et autres produits de soins personnels. Les substances appliquées sur la peau peuvent être directement absorbées, mais aussi finir dans nos systèmes d'adduction d'eau après que nous nous soyons lavés. En conséquence, les substances chimiques dont l'activité perturbe le système endocrinien sont largement dispersées dans notre environnement, souvent à des niveaux vraisemblablement associés à des effets biologiques ; l'exposition de l'homme est largement répandue.

En regardant ces quatre points ensemble, il est évident que la perturbation endocrinienne est un important sujet de préoccupation pour la santé publique. Le NIEHS répond à l'importance de cette préoccupation à travers ses investissements dans la recherche, et nous commençons à appréhender de mieux en mieux ces risques sanitaires, mais il y a encore de nombreuses lacunes dans notre compréhension. Nous recueillons donc davantage d'informations pour aider à évaluer et gérer convenablement les PE. Voici quelques exemples pour illustrer les trois premiers points essentiels concernant la perturbation endocrinienne que j'ai énumérés ci-dessus. Quant au quatrième, je voudrais vous indiquer le Rapport sur l'Exposition Nationale⁸ publié par les *Centers for Disease Control and prevention*, pour preuve de l'exposition générale à ces substances chimiques.

Concernant les effets à faibles doses : Les premières études sur les perturbateurs endocriniens chez les modèles d'animaux sensibles ont établi des exemples chez lesquels aucune dose seuil n'a pu être détectée, c'est-à-dire que les effets étaient déjà visibles aux plus faibles doses testées⁹. En outre, on peut observer des effets à faible dose mais pas à dose élevée avec certains perturbateurs endocriniens. Cette constatation est en opposition avec la courbe dose-réponse habituelle familière aux toxicologues, qui montre des réponses continuellement croissantes avec l'augmentation de la dose. En 2007, le NIEHS a sponsorisé une évaluation des études portant sur les effets in vivo du bisphénol A (BPA). Par exemple, des preuves ont mis en évidence des effets de l'exposition à faible dose au cours du développement sur la structure cérébrale, le fonctionnement et le comportement chez les rats et les souris¹⁰.

Un groupe financé par NIEHS au *Dartmouth College Superfund Research Program* a découvert que l'arsenic peut agir comme un perturbateur endocrinien puissant. Ils ont montré que l'arsenic affecte profondément la fonction de cinq récepteurs d'hormones stéroïdes (les récepteurs des glucocorticoïdes, des androgènes, de la progestérone, des corticoïdes minéraux et des oestrogènes) ainsi que la fonction des récepteurs nucléaires liés à l'hormone thyroïdienne et à l'acide rétinolique¹¹. Ces effets ont été observés à des concentrations de 0,01 à 2,0 micromolaire (μ M) en cultures cellulaires et \leq 10 ppb chez plusieurs modèles animaux.

8 See <http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport.pdf> for most recent version of the report.

9 Sheehan DM et al., *Environ Health Perspect* 1999 Feb;107(2):155-9

10 Richter CA et al., *Reprod Toxicol* 24 (2007) pp. 199-224

Ils ont également montré que l'arsenic a un effet significatif sur la capacité d'un récepteur hormonal activé à réguler l'expression des gènes, et que le faible niveau d'arsenic de l'eau potable a des effets tissu-spécifique importants sur l'expression des gènes et des protéines impliquées dans la réponse immunitaire innée dans les poumons de la souris ¹². Ils ont constaté que les souris qui ont été exposées à 100 ppb d'arsenic dans l'eau potable avaient une réponse immunitaire significativement altérée face à l'infection grippale H1N1 ¹³.

Concernant le large éventail d'effets : Comme nous commençons à mieux appréhender les mécanismes de ces effets, notre appréciation a également évolué concernant les multiples façons dont ces composés interagissent avec le corps et les nombreuses répercussions qu'ils induisent sur la santé. Les premiers travaux sur la perturbation endocrinienne ont commencé en se concentrant essentiellement sur les conséquences des effets connus sur les hormones stéroïdes, comme le cancer du système reproducteur, et sur les mécanismes associés aux récepteurs hormonaux situés dans le noyau des cellules. Toutefois, en plus de fonctionner avec les récepteurs nucléaires d'hormones comme les oestrogènes, les androgènes, la thyroïde, et les récepteurs des rétinoïdes, nous constatons que ces molécules interagissent avec nombre d'autres types de récepteurs, tels que les récepteurs membranaires (non nucléaires), les récepteurs des neurotransmetteurs, les voies enzymatiques impliquées dans la biosynthèse des stéroïdes et du métabolisme, et tous les autres mécanismes qui permettent au système hormonal de faire son travail, ce qui permet ensuite à l'organisme de fonctionner normalement et de réagir aux changements. Ainsi, l'univers des effets potentiels sur la santé a augmenté proportionnellement pour englober les cancers non-reproductifs, les effets sur le système immunitaires, les effets métaboliques ainsi que les effets sur développement du cerveau et le comportement. A cela s'ajoutent des anomalies non cancéreuses de l'appareil génital, telles que les anomalies du système reproducteur, la puberté précoce, les troubles de la fertilité et de la fécondité et l'endométriose ¹⁴. Par exemple, le contrôle endocrinien de l'homéostasie du glucose peut avoir un impact sur le développement du diabète, de l'obésité et des maladies cardiovasculaires. Les chercheurs ont maintenant identifié des systèmes de modèles et des mécanismes par lesquels l'exposition à des perturbateurs endocriniens tels que le tributylétain ¹⁵, la génistéine et le diéthylstilbestrol ¹⁶ peuvent potentiellement favoriser la prise de poids dans l'avancée en âge chez les animaux. Les chercheurs financés par le NIEHS travaillent sur la compréhension des aspects biochimiques et physiologiques de la contribution environnementale à l'obésité, et nous nous attendons à ce que ce travail ait un impact sur le développement des interventions et des stratégies de prévention pour faire face à ce problème colossal de santé publique.

Les nombreux effets possibles sur la santé induits par l'exposition au BPA sont préoccupants. Le BPA est un modulateur sélectif du système endocrinien avec une exposition généralisée chez l'homme. La *Food and Drug Administration* (FDA) a récemment annoncé qu'elle avait quelque inquiétude concernant les effets potentiels du BPA en se basant pour partie sur les conclusions de la Monographie de NTP-CERHR qui traite des Effets Potentiels du Bisphenol A sur la Reproduction Humaine et le Développement (voir le résumé ¹⁷). Cette dernière avait elle-même tiré parti du rapport de consensus émanant de l'atelier du groupe d'experts convoqué par le NIEHS ¹⁸.

Bien qu'une grande partie de l'exposition au BPA chez l'homme se produit via l'alimentation, il y a d'autres sources d'exposition telles que l'air, la poussière et l'eau. NIEHS a investi environ 20 millions de dollars pour l'année fiscale 2009 afin d'étudier les effets sur la santé de l'exposition au BPA, y compris 10,7 millions de dollars financés par l'ARRA.

11 Davey JC et al. *Environ Health Perspect* (2008)116:165-172.

12 Kozul CD et al. *Environ Health Perspect* (2009)117(7):1108-15.

13 Kozul CD et al. *Environ Health Perspect* (2009)117:1441-1447.

14 Diamanti-Kandarakis et al., *Endocrine Reviews* (2009) June;30(4):293-342

15 Grun F, Blumberg B. *Endocrinology* (2006) 147:S50-S55

16 Newbold RR et al. *Mol Cell Endocrinol* (2009) May 25;304(1-2):84-89

17 <http://www.niehs.nih.gov/news/media/questions/sya-bpa.cfm>

18 vom Saal et al. *Reprod Toxicol* (2007)24:131-138

Nous avons développé un programme visant à évaluer les différences entre les voies d'exposition et le métabolisme entre espèces, ainsi que la reproduction et l'expansion des expériences qui ont lié l'exposition au BPA à des impacts sanitaires tels que les cancers, le TDAH (Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité), l'obésité / le diabète / le syndrome métabolique, les dysfonctionnements du système immunitaire, les maladies et les troubles liés à la reproduction ainsi que les maladies cardiovasculaires. En outre, une étude du NTP est en cours avec la FDA pour mesurer les effets d'une exposition à long terme à un large éventail de doses de BPA chez le rat.

Concernant la persistance des effets biologiques : En raison de l'existence de fenêtres particulières de susceptibilité dans les processus de développement, nous savons que l'exposition aux perturbateurs endocriniens à des stades très sensibles du développement peut entraîner de profonds changements physiologiques et fonctionnels qui peuvent ne pas émerger sur le plan clinique avant un âge avancé ¹⁹. L'exposition elle-même peut cesser, mais l'impact sur le développement et les effets indésirables subséquents sont déjà en progression. NIEHS dirige les efforts Croisés du NIH (National Institutes of Health) pour comprendre comment les changements liés à l'exposition agissent sur l'état épigénétique d'un individu à un stade de sa vie, et peuvent affecter la santé de l'individu dans les étapes ultérieures de sa vie. L'épigénétique est un mécanisme récemment découvert par lequel les PE peuvent produire ces effets latents en modifiant la structure tridimensionnelle des chromosomes. L'ajout de groupements méthyle à l'ADN et l'altération des protéines histone dans les chromosomes modifient l'expression des gènes, conduisant à des effets qui peuvent persister non seulement tout au long d'une vie, mais aussi pour des générations.

Ces effets à retardement sont l'objet d'un certain nombre d'études chez l'homme financées par NIEHS. Un groupe de chercheurs au *Mt. Sinai School of Medicine* a récemment rapporté que les comportements négatifs des enfants âgés de 4-9 ans (troubles de la conduite ou TDAH) ont été associés à une exposition prénatale à un bas poids moléculaire de phthalates ²⁰. D'autres scientifiques au *Center for Children's Environmental Health* de l'Université de Columbia (co-financé par NIEHS et l'Environmental Protection Agency (EPA)) ont examiné l'exposition du sang de cordon aux éthers diphenyliques polybromés (PBDE), qui sont des retardateurs de flamme omniprésents, et les associations avec le développement neurologique chez les enfants âgés de 1 à 4 ans et 6 ans. Les enfants qui avaient des concentrations plus élevées de PBDE spécifiques *in utero* ont obtenu des résultats plus faibles aux tests de développement mental et physique ²¹. Des données antérieures reliant ces composés à des modifications des hormones thyroïdiennes et de la fonction thyroïdienne pourraient donner un mécanisme plausible pour ces effets.

Le *NIEHS Breast Cancer and Environment Research Program* (co-financé avec l'Institut National du Cancer du NIH) cherche à déterminer si des périodes de vulnérabilité existent lors du développement de la glande mammaire, quand une exposition aux agents environnementaux peut avoir un impact sur le système mammaire et endocrinien et influencer le risque de cancer du sein à l'âge adulte. Il étudie les déterminants de la puberté chez les filles, en intégrant les facteurs environnementaux, génétiques, biologiques, socioéconomiques ainsi que le mode de vie, en reconnaissance de l'épidémiologie reliant le risque de cancer du sein à la maturation pubertaire. Un des principaux domaines d'étude est le rôle de l'exposition aux perturbateurs endocriniens. Les scientifiques du Centre ont mesuré 51 agents environnementaux et leurs métabolites dans des échantillons biologiques prélevés chez environ 1190 jeunes filles. Les données comprennent le premier rapport chez les enfants ayant des niveaux élevés d'un certain nombre de substances chimiques qui ont une action hormonale. Parmi elles, on trouve l'entérolactone, la benzophénone-3, et le phtalate de monoéthyle.²²

19 Diamanti-Kandarakis et alia, *Endocrine Reviews* (2009) June;30(4):293-342

20 Engel SM et al. *Environ Health Perspect* 2010 Jan 8 [Epub ahead of print]

21 Herbstman JB et al. *Environ Health Perspect* 2010 Jan 4 [Epub ahead of print]

22 Wolff MS et al. *Environ Health Perspect* 2007, 115(1):116-121

Une étude de suivi distincte est en cours en réponse aux observations de niveaux élevés du composé perfluoroalkyle (PFC) mesurés dans un sous-groupe géographiquement distinct du groupe étudié par le *Breast Cancer and the Environment Research Center*.²³ Les PFC tels que le sulfonate de perfluorooctane (PFOS) et l'acide perfluorooctanoïque (PFOA) sont préoccupants à cause de leur présence dans l'air, la nourriture, l'eau potable et les tissus humains, leur persistance et leur longue demi-vie, ainsi que leurs effets néfastes sur le développement des modèles chez les animaux. Le NIEHS apporte son soutien à de nombreuses études sur ces composés. Un de nos enquêteurs suit les observations antérieures d'une association entre les PFOS et PFOA et l'augmentation du délai nécessaire à concevoir (une mesure de fécondabilité diminuée).²⁴ À la demande de l'EPA, le NTP a lancé un vaste programme de recherche sur cette classe de composés qui comprend le PFOS, PFOA et des composés perfluoroalkylés à chaîne plus courte et plus longue.²⁵ Ces études comprennent une évaluation des aspects multiples du développement post-natal après une exposition *in utero*. Cela fournira une base solide pour évaluer les risques cumulatifs pour la santé humaine de ces contaminants omniprésents.

Nouvelle science pour promouvoir une compréhension nouvelle : Compte tenu de notre compréhension croissante de la myriade de cibles cellulaires hormonales des perturbateurs endocriniens, de nouvelles approches doivent être développées afin de caractériser le potentiel des agents environnementaux à perturber les fonctions endocriniennes. L'initiative de criblage à haut débit (HTS) et le partenariat TOX21, en collaboration avec l'EPA et le *NIH Chemical Genomics Center* ²⁶, comprennent de nombreuses méthodes de dosage visant à évaluer l'activité des substances chimiques sur des cibles hormonales. Les premiers résultats montrent que le BPA se trouve parmi les centaines de substances chimiques plus actives testées jusqu'ici avec ces systèmes de détection. Le triclosan, un agent antimicrobien dans les savons pour les mains, les dentifrices, les cosmétiques, et de nombreux autres produits, et l'un des contaminants de l'eau les plus fréquemment détectés, présente également une activité endocrinienne avec ces tests et est l'un des composés les plus actifs comme le montrent les nombreuses évaluations réalisées.²⁷

En reliant les informations pré-existantes et nouvellement développées sur l'activité toxicologique, dans l'ensemble des études chez l'animal, de composés qui sont positifs à ces analyses endocriniennes pertinentes, nous sommes en mesure d'explorer la signification *in vivo* des signaux captés en HTS. A mesure que nous avançons, élaborons et incluons des tests supplémentaires pour l'activité du système endocrinien, l'HTS nous aidera à décider quelles substances chimiques nécessitent des investigations complémentaires.

Le NTP emploie des modèles animaux *in vitro* et à court terme pour détecter les perturbations de la fonction endocrine, ce qui peut être utilisé comme base pour décider de la pertinence de mener des études plus rigoureuses à long terme. Les modèles à court terme sont également utilisés pour traiter des questions de risques cumulés, c'est-à-dire si l'exposition à des mélanges de composés cause des effets additifs ou synergiques (le tout supérieur à la somme des parties). Par exemple, grâce à un accord de collaboration avec le Bureau de la Recherche et du Développement de l'EPA, le NTP dirige des études pour évaluer les effets de nombreuses combinaisons de phtalates sur les paramètres de reproduction masculine. Cela permet de comparer plus précisément la puissance des risques cumulés et de mieux appréhender cette classe de composés présents dans de nombreux plastiques.

Le NTP est également en train de planifier de nouvelles recherches en rapport avec les perturbateurs endocriniens dans l'eau potable en particulier. Une série d'études examinera le potentiel des mélanges de substances chimiques, que l'on retrouve généralement dans l'eau potable, à influencer le développement prénatal et le début de développement post-natal. Ces études porteront sur des médicaments structurellement différents et d'autres substances chimiques industrielles qui perturbent une voie commune biologique, par exemple, le cholestérol et le métabolisme des lipides.

23 R21ES017176 PI: Susan Pinney, Univ of Cincinnati. Exposure biomarkers of polyfluoroalkyl compounds in persons living in the Ohio River valley.

24 PI: Matthew Longnecker, NIEHS. Perfluorinated alkyls and fecundability.

25 <http://ntp.niehs.nih.gov/files/PFOAConcept.pdf>

26 <http://ntp.niehs.nih.gov/go/28213>

27 http://www.epa.gov/ncct/practice_community/category_priority.html

De nouvelles informations sur l'activité endocrinienne ont conduit le NTP à élaborer des programmes de recherche toxicologique sur d'autres composés comme le bisphénol AF ²⁸, utilisé pour fabriquer certains polymères industriels ; le butylparaben, un conservateur utilisé dans les produits cosmétiques ; l'oxybenzone, un ingrédient de protection solaire et le triclosan. La présence de cosmétiques, de crèmes solaires et autres produits de soins personnels dans l'eau potable a déjà été mise en évidence. L'activité endocrinienne est également une source de préoccupation potentielle pour les produits à base de plantes utilisés comme compléments alimentaires. Le NTP a lancé des programmes de recherche comprenant des évaluations de l'activité hormonale pour plusieurs d'entre eux, dont la gomme « guggul », le « dong quai », et la valériane.

En plus de générer de nouvelles connaissances, nous devons également nous assurer que notre science est partagée avec ceux qui ont besoin de l'utiliser. Cela inclut d'autres agences fédérales, étatiques et locales ainsi que les communautés et les individus. Beaucoup de nos efforts de recherche sont menés en partenariat avec des organismes qui seront les utilisateurs de la recherche. Nous avons également soutenu d'excellents forums scientifiques afin de partager cette information avec des scientifiques gouvernementaux ou non gouvernementaux. Par exemple, NIEHS / NTP, ainsi que d'autres composants du NIH, la FDA, le CDC, l'Agence pour les Substances Toxiques et le Registre des Maladies, l'EPA, la Société de Toxicologie, l'OMS, et l'Agence Européenne pour l'Environnement, ont récemment parrainé un groupe de travail sur la programmation prénatale et la toxicologie intitulé : "*PPTOXII: Rôle des facteurs de stress environnementaux dans les origines du développement des maladies*". La réunion a rassemblé 280 scientifiques axés sur les origines du développement des maladies, le but étant de favoriser une synergie de travail sur les perturbateurs endocriniens chimiques et leurs effets toxiques pour le développement. Nous sommes également conscients de la nécessité de maintenir le dialogue ouvert avec les communautés touchées. Dans notre Programme de Recherche sur le Cancer du Sein et l'Environnement, les chercheurs ont créé des messages publics pour communiquer des informations sur les perturbateurs endocriniens et leur rôle potentiel dans la prévention et la compréhension du cancer du sein, y compris des fiches d'information pour les cliniciens et le public concernant les sources probables d'exposition.

En conclusion, permettez-moi de souligner que je crois que ce domaine des sciences de la santé environnementale est de la plus haute importance. Notre système endocrinien maintient notre corps en équilibre en maintenant l'homéostasie et en guidant de manière appropriée la croissance et le développement. Grâce au leadership de NIEH, nous apprenons de plus en plus sur la façon dont ces systèmes finement réglés sont sensibles aux effets imprévus des expositions chimiques. Cette information est cruciale pour créer des stratégies efficaces de prévention des maladies et de promotion d'une meilleure santé, ainsi que pour assurer une eau potable ne présentant pas de dangers.

Je vous remercie de l'occasion qui m'a été donnée de présenter des informations sur ce sujet important. Je serais heureuse de répondre à vos questions.

28 <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=F609B028-F1F6-975E-715EE7E97E4CCB16>

29 <http://ntp.niehs.nih.gov/files/ButylparabenConcept.pdf>

30 <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=072CEB9A-A49B-F6AA-91E25964528B914A>

31 <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=F610E7F7-F1F6-975E-76E92BC0B5CC47B3>