



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2014

FACULTE DE PHARMACIE

LES PARABÈNES DANS L'EAU : INTRODUCTION DANS L'ENVIRONNEMENT, OCCURRENCE ET TOXICITÉ

THESE

Présentée et soutenue publiquement
Le 7 avril 2014

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Camille HAMAN

née le 27 mai 1987 à Sarreguemines (57)

Membres du Jury

Président :	M. Jean-Claude BLOCK	Professeur des Universités – Faculté de Pharmacie de Nancy
Directeur :	M. Luc FERRARI	Professeur des Universités – Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	M. Xavier DAUCHY	Chef d'Unité Chimie des Eaux – LHN - ANSES
	Mme Kenora CHAU	Chef de Clinique des Universités Médecine Générale – Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2013-2014

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Faculté de Pharmacie

Présentation

ENSEIGNANTS

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI ✕	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND ✕	87	Environnement et Santé
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé

Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

Faculté de Pharmacie

Présentation

<i>ENSEIGNANTS (suite)</i>	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

✧ *En attente de nomination*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

81 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

82 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

85 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

86 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

87 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

32 : *Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle*

11 : *Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon Président de thèse,

Monsieur Jean-Claude BLOCK, Professeur des Universités,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté la présidence de cette thèse.

Merci également pour votre disponibilité et vos conseils avisés.

A mon Directeur de thèse,

Monsieur Luc FERRARI, Professeur des Universités,

Je vous exprime toute ma gratitude pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour votre grande patience et vos conseils de la définition du sujet à l'écriture de ce travail. Merci également d'avoir éveillé mon intérêt pour la toxicologie.

A mes Juges,

Monsieur Xavier DAUCHY, Chef d'Unité de Chimie des Eaux au Laboratoire d'Hydrologie de l'ANSES,

Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour votre bienveillance, votre patience et votre confiance. Merci de me permettre de finaliser ce travail avec le projet de publication.

Madame Kenora CHAU, Chef de Clinique des Universités en Médecine Générale,

Je vous remercie de votre disponibilité, de votre intérêt pour le sujet, et d'avoir accepté de juger mon travail.

Je remercie également toute l'équipe du LHN pour son accueil chaleureux, et en particulier **Madame Sophie MARCHAL**, Documentaliste, pour son aide et sa grande gentillesse.

A mes Parents, à ma Famille, à ma Belle-Famille et à Alex, pour leur soutien sans faille tout au long de mes études.

A mes Amis, pour les bons moments passés ensemble et les souvenirs qui ne me quitteront pas.

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	7
I. Contexte	9
1. Les perturbateurs endocriniens	9
2. Les micropolluants de l'eau	10
3. Réglementation	11
II. Généralités	13
1. Description des composés	13
2. Propriétés physico-chimiques.....	14
3. Synthèse chimique.....	16
III. Toxicologie.....	17
1. Toxicocinétique	17
a. Chez l'animal.....	17
b. <i>In vitro</i>	19
c. Chez l'Homme	20
2. Toxicodynamique	23
a. Etudes de toxicité aiguë.....	23
b. Etudes de toxicité subchronique.....	25
c. Etudes de Toxicité chronique / Cancérogénicité.....	25
d. Etudes de Génotoxicité	26
e. Etudes de Tératogénicité / Toxicité reproductive	27
f. Etudes de Cytotoxicité	27
g. Activité oestrogénique	28
h. Activité anti-androgénique	34
i. Neurotoxicité.....	34
j. Toxicité de contact	35

k.	Observations chez l'Homme	35
l.	Autres	36
IV.	Usage et rejet dans l'environnement.....	39
1.	Sources de contamination directe.....	39
2.	Sources de contamination indirecte	40
3.	Introduction dans l'environnement	40
a.	Les stations d'épuration (STEP).....	40
b.	Sols	45
c.	Autres sources	46
V.	Comportement dans l'environnement	49
1.	Dégradation.....	49
a.	Dans l'eau	49
b.	Dans l'air	49
c.	Dans le biote	50
d.	Par les micro-organismes.....	50
2.	Sorption.....	50
3.	Répartition spatiale et temporelle dans les eaux.....	51
4.	Bioaccumulation et bioconcentration	51
VI.	Traitement et devenir des parabènes.....	53
1.	Biodegradation.....	53
a.	Traitement biologique.....	53
b.	Charbon actif	54
c.	Filtration.....	54
2.	Oxydation	54
a.	Chlore	54
b.	Dioxyde de chlore.....	56
c.	Ozone.....	56
d.	Ultraviolets	59

e. Chloramination	59
VII. Concentrations en parabènes mesurées dans l'environnement.....	61
1. Concentrations mesurées dans les eaux continentales.....	61
2. Concentrations mesurées dans les sédiments	62
3. Concentrations mesurées dans les eaux potables et conditionnées	62
4. Concentrations mesurées dans le biote aquatique.....	63
5. Concentrations mesurées dans d'autres milieux	63
a. Concentrations mesurées dans les eaux de baignade	63
b. Concentrations mesurées dans les précipitations	64
c. Concentrations atmosphériques	64
d. Concentrations mesurées dans les eaux saumâtres et marines.....	64
VIII. Méthodes analytiques en matrice aqueuse	65
Conclusion et perspectives.....	67
Bibliographie	71
Annexes.....	83

LISTE DES TABLEAUX

TABEAU I: NOMS ET FORMULES CHIMIQUES DES PRINCIPALES MOLECULES DE LA FAMILLE DES PARABENES.....	13
TABEAU II: CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DES PARABENES [28].....	15
TABEAU III : DL ₅₀ ET DL ₁₀₀ MESUREES PAR DIVERSES ETUDES CHEZ DIFFERENTS ANIMAUX	24
TABEAU IV : DSEO MESUREES OU ESTIMEES PAR YAMAMOTO ET AL. EN 2007 ET 2011 SUR DES DAPHNIES [70, 72].	26
TABEAU V : TABLEAU RESUMANT LES RESULTATS DE L'ACTIVITE ŒSTROGENIQUE DES PARABENES	33
TABEAU VI : EFFICACITE DE TRAITEMENT DE DIFFERENTES STEP	42
TABEAU VII : CONCENTRATIONS MESUREES DANS LES BOUES DE STEP	45
TABEAU VIII : FACTEUR DE BIOCONCENTRATION ESTIME OU CALCULE SELON DIFFERENTS AUTEURS.....	51
TABEAU IX : CONCENTRATIONS EN DERIVES CHLORES DE PARABENES MESUREES DANS DIFFERENTES MATRICES	55

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : PHOTOGRAPHIE DE POUDRE DE METHYLPARABENE [27]	14
FIGURE 2 : SYNTHÈSE D'ACIDE PARA-HYDROXYBENZOÏQUE PAR LA REACTION DE KOLBE-SCHMITT D'APRES [32]	16
FIGURE 3: SCHEMA DE TOXICOCINETIQUE DES PARABENES ETABLI D'APRES LES TESTS SUR L'ANIMAL [41]	18
FIGURE 4 : CONCENTRATIONS MOYENNES EN PARABENES MESUREES DANS LES INFLUENTS DE STEP	41
FIGURE 5 : CONCENTRATIONS MOYENNES EN PARABENES MESUREES DANS LES EFFLUENTS DE STEP	42
FIGURE 6 : POSSIBLES VOIES DE CONTAMINATION PAR LES PARABENES D'APRES [138]	47
FIGURE 7 : SCHEMA D'HYDROXYLATION DU CYCLE AROMATIQUE PAR L'OZONE ET LE RADICAL HYDROXYLE D'APRES [162].....	57
FIGURE 8 : SCHEMA DE REACTION PAR ACTION DU RADICAL HYDROXYLE SUR LA CHAÎNE ESTER ET FORMATION DE PRODUITS DE REACTION D'APRES [162]	58
FIGURE 9 : CONCENTRATIONS MOYENNES EN PARABENES MESUREES DANS LES EAUX CONTINENTALES.....	61
FIGURE 10 : CONCENTRATIONS MOYENNES EN PARABENES MESUREES DANS LES SEDIMENTS.....	62
FIGURE 11 : REPARTITION DES METHODES D'ANALYSES DES PARABENES DANS L'EAU.....	65

LISTE DES ABBREVIATIONS

ADN :	Acide Désoxyribonucléique
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
APHB :	Acide <i>para</i> -hydroxybenzoïque
BPL :	Bonnes Pratiques de Laboratoire
BuP :	Butylparabène
BzP :	Benzylparabène
DAD :	Détecteur à barrettes de diodes
DJA :	Dose Journalière Admissible
DL₅₀ :	Dose létale 50
DL₁₀₀ :	Dose létale 100
DSEO :	Dose Sans Effet Observable
ELISA :	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EPA :	Agence de Protection de l'Environnement
ER(α et β) :	Récepteurs aux œstrogènes
EtP :	Ethylparabène
FBC :	Facteur de Bioconcentration
FID :	Détecteur à ionisation de flamme
GC :	Chromatographie gazeuse
H₂O₂ :	Peroxyde d'hydrogène
HPLC :	Chomatographie Liquide à Haute Performance
i-BuP :	Iso-butylparabène
i-PrP :	Iso-Propylparabène
KOH :	Hydroxyde de Potassium ou Potasse
MeP :	Methylparabène
NHANES :	National Health and Nutrition Examination Survey
OCDE :	Organisation de Coopération et de Développement Ecologique
·OH :	Radical hydroxyle
PNRPE :	Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens
PPAR γ :	Récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes
PrP :	Propylparabène
SBSE :	Extraction en phase solide sur barreau d'agitation
SLE :	Extraction en phase liquide
SPE :	Extraction en phase solide
SPME :	Microextraction en phase solide
STEP :	Station d'Épuration
TiO₂ :	Dioxyde de Titane
UE :	Union Européenne
USAEME :	Microextraction emulsification assistée par ultrasons
UV :	Ultraviolets

INTRODUCTION

Les molécules de la famille des parabènes sont connues et utilisées pour leur activité antimicrobienne depuis presque cent ans. Ils ont d'abord été utilisés au milieu des années 1920 en tant que conservateurs dans les produits cosmétiques. Ces substances s'étant avérées très efficaces, leur utilisation a été étendue à la conservation de produits alimentaires et pharmaceutiques [1]. Leur large spectre d'activité antimicrobienne, leur solubilité dans l'eau, leur stabilité malgré des variations de pH et leur relative sécurité d'utilisation en font des conservateurs idéaux.

Cependant, une étude scientifique menée en Angleterre et publiée en 2004 [2] a lancé la polémique quant à la réelle sécurité d'emploi de ces molécules. En effet, les travaux publiés faisaient état d'un lien possible entre parabènes contenus dans les déodorants et cancer du sein. Des études *in vitro* [3] et *in vivo* [4, 5] ont montré que certains parabènes pouvaient avoir une faible activité œstrogénique. Ainsi, les parabènes ont été soupçonnés d'être des perturbateurs endocriniens, autrement dit, des substances qui paraissent influencer sur le fonctionnement du système hormonal [6]. Depuis la publication de 2004, l'utilisation des parabènes a été remise en cause, et les travaux scientifiques se sont multipliés.

Les substances soupçonnées d'être des perturbateurs endocriniens commencent à être connues du public principalement à cause des effets qu'elles pourraient entraîner sur la santé humaine. Or, ces substances sont également présentes dans l'environnement consécutivement à leur fabrication ou à leur utilisation par l'être humain. Les données montrent que le milieu aquatique est le plus contaminé, les autres milieux (sols, air) pouvant être considérés comme vecteurs vers les eaux [7]. Les organismes aquatiques peuvent donc également subir les effets de ces substances. Et par un cycle continu, l'eau est la matière première de la vie humaine.

Il semble donc essentiel de réaliser une étude de la contamination de l'eau par les perturbateurs endocriniens, notamment les parabènes, avant de pouvoir envisager une évaluation du risque sanitaire pour la santé humaine.

Cette synthèse bibliographique regroupant des publications datant de 2004 à 2013, a été menée autour de trois grands axes :

- La toxicité des parabènes : avec le recensement le plus exhaustif possible des études réalisées in vitro et in vivo afin de déterminer le métabolisme et les différents effets engendrés par ces molécules,
- L'introduction des parabènes dans l'environnement : avec les modes de contamination de l'environnement, et en particulier de l'eau, le comportement et le devenir de ces molécules,
- L'occurrence des parabènes dans l'environnement : avec une compilation de données permettant de réaliser un état des lieux de la présence de ces molécules dans le milieu aquatique.

I. CONTEXTE

1. Les perturbateurs endocriniens

Le terme de perturbateurs endocriniens chimiques (*Endocrine Disrupting Chemicals* en anglais) est apparu pour la première fois dans un article scientifique publié par la revue *Environmental Health Perspectives* en 1993 [8]. Toutefois, il convient de noter qu'à ce jour, aucune définition n'a été acceptée définitivement pour décrire ces substances. En effet, tandis que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) les nomme « Endocrine Disrupting Chemicals » [9], l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) propose le terme d'« Endocrine Active Substances » [10]. De façon globale, le terme de perturbateurs endocriniens (*Endocrine Disruptors*) est celui le plus fréquemment employé dans le milieu scientifique. La définition adoptée par l'Union Européenne (UE) en 2000, celle de l'OMS par *l'International Program on Chemical Safety*, est la suivante [11]:

« Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène, altérant les fonctions du système endocrinien et cause par conséquent des effets adverses sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou sous-populations. »

De manière générale, ce sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle qui peuvent interférer avec le fonctionnement des glandes endocrines. Différentes voies d'action ont été identifiées :

- la substance peut mimer l'action d'une hormone naturelle et entraîner une réponse hormonale
- la substance peut empêcher la fixation d'une hormone à son récepteur et bloque la transmission du signal hormonal
- la substance peut perturber la production ou la régulation d'hormones ou de leurs récepteurs [12].

Ces molécules ont donc la capacité d'agir au niveau de l'équilibre hormonal et peuvent intervenir dans les différentes phases de l'action des hormones naturelles. Les œstrogènes et androgènes sont des hormones stéroïdes impliquées dans la formation des caractères sexuels primaires et secondaires. Les œstrogènes (exemple : l'œstradiol) sont produites naturellement chez l'homme par modification enzymatique des androgènes. Ce sont des hormones à l'origine de caractères sexuels secondaires féminins comme le développement des seins. Les androgènes stimulent et contrôlent le développement et le maintien des caractères masculins (exemple : la testostérone). Un

dérèglement au niveau de l'activité hormonale pourrait donc engendrer des modifications plus ou moins importantes et plus ou moins visibles chez l'homme.

Les études expérimentales *in vitro* et chez l'animal ont permis d'observer les effets de ces substances. Cependant, la question de la transposition de ces résultats à l'homme reste encore très floue. En effet, il semble que les perturbateurs endocriniens puissent avoir des effets même à très faible dose. De plus, les études menées jusqu'à aujourd'hui ont montré que l'impact de telles molécules pouvait varier en fonction de l'âge. Une sensibilité accrue aux perturbateurs endocriniens a été relevée pendant la période foetale, chez les nouveau-nés, et chez les jeunes enfants.

La présence de plusieurs substances soupçonnées d'être des perturbateurs endocriniens a été décelée à l'état de traces dans l'environnement. Ainsi, plusieurs molécules à des concentrations faibles et aux effets variés peuvent entrer en contact avec l'homme, de manière chronique, et ce par le biais de différentes voies et de différents milieux. On parle alors d'« effet cocktail » [12]. Ceci donne lieu à de nombreuses difficultés méthodologiques quant à l'évaluation de l'impact sur la santé humaine des perturbateurs endocriniens.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de liste officielle des perturbateurs endocriniens. Parmi les substances suspectées on trouve, entre autres : le bisphénol A, les phtalates, le nonylphénol, les polychlorobiphényles, et les parabènes [13].

2. Les micropolluants de l'eau

Les micropolluants sont des molécules d'origine minérale ou organique, provenant de rejets d'activités industrielles (métaux traces, hydrocarbures), de l'activité agricole (produits phytosanitaires), ou de l'activité domestique (médicaments et produits de soins corporels dans les eaux usées). Ils sont détectables à de très faibles concentrations, c'est-à-dire de l'ordre du microgramme/litre, voire du nanogramme/litre. Ces molécules peuvent, même à faible dose, avoir un impact sur l'environnement, et notamment sur les écosystèmes aquatiques [12].

Les parabènes ont été retrouvés dans de nombreux échantillons d'eau, mais n'y existent pas à l'état naturel et proviennent de contaminations. Les parabènes sont donc par définition, des micropolluants de l'eau. Ils sont qualifiés de micropolluants « émergents », car la détection de ce type de molécules dans l'eau est assez récente et les effets induits sont encore mal identifiés. En

effet, les données les plus récentes concernant la présence de parabènes dans les eaux continentales datent de 2008 [14].

La détection de ces micropolluants dans l'eau et de leurs métabolites se fait grâce à différentes techniques de chimie analytique. L'amélioration des procédés d'analyse au cours du temps, grâce aux innovations techniques et méthodologiques, permet d'évaluer avec plus de précision la présence de ces substances en matrice aqueuse.

3. Réglementation

L'emploi des parabènes en tant qu'additifs alimentaires était autorisé en Europe par la Directive 95/2/CE du 20 février 1995 [15]. Actuellement, les autorisations d'emploi ont été reprises dans le Règlement 1333/2008 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2008 sur les additifs alimentaires [16]. Ainsi, ces molécules ne sont autorisées que dans un nombre d'aliments limité et à de faibles concentrations. Ils sont reconnaissables sur les étiquetages par les codes européens E214, E215, E218 et E219. Le Propylparabène et son sel de sodium ont néanmoins été retirés de la liste des substances autorisées en Europe du fait d'études scientifiques démontrant des effets indésirables chez le rat, lors de la dernière évaluation par l'EFSA [17]. L'utilisation des parabènes est par ailleurs interdite dans les compléments alimentaires liquides depuis 2006 [18]. Une dose journalière admissible (DJA) allant de 0 à 10 mg/kg de poids corporel/jour a été établie par l'EFSA pour le Methylparabène, l'Ethylparabène et leurs sels utilisés en tant qu'additifs [19].

L'utilisation de parabènes dans les cosmétiques est réglementée par la Directive 76/768/CEE. Les concentrations maximales autorisées dans les cosmétiques sont de 0,4% pour un ester seul et de 0,8% pour les esters en mélange [20].

Les parabènes sont utilisés en tant qu'excipients dans les médicaments dans le but d'éviter la contamination microbiologique et d'empêcher la dégradation du ou des principe(s) actif(s). Le Methylparabène est également employé comme agent plastifiant dans certains médicaments. Il permet de diminuer la température vitreuse et ainsi de ramollir le médicament pour faciliter son extrusion [21].

Les parabènes sont classés comme « excipients à effet notoire » car ils comportent un risque allergisant. Pour autant, le rapport bénéfice / risque des médicaments n'est actuellement pas remis en cause. Lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour un nouveau

médicament, les industries pharmaceutiques doivent justifier scientifiquement la présence et la quantité de conservateurs utilisés. Les Autorités Européennes incitent les industriels à utiliser des méthodes physiques de conservation plutôt que des conservateurs chimiques. Cependant, la substitution n'est pas toujours possible en raison des caractéristiques physico-chimiques des principes actifs et excipients [22].

La sécurité sanitaire des eaux est règlementée par la Directive Cadre sur l'Eau au niveau communautaire et national, afin de réduire les risques relatifs aux différents usages des eaux (alimentaire, domestique, baignade) pour la santé humaine [23]. Cette Directive a également pour but d'établir un diagnostic des masses d'eau et d'entraîner une diminution des rejets pour atteindre un meilleur état écologique d'ici 2015. Les eaux des rejets de stations d'épuration sont également soumises à réglementation (Arrêté du 22 juin 2007), en raison de leurs effets potentiels sur l'environnement et des conséquences à long terme sur la santé humaine [24].

Si l'ajout de parabènes est règlementé dans les aliments et dans les cosmétiques, il n'en est pas de même concernant leur présence dans l'eau. En effet, à ce jour il n'existe pas de norme concernant la présence des parabènes dans les eaux continentales, les eaux de consommation, les eaux de baignade ou même les rejets de stations d'épuration. Par ailleurs, d'une façon générale, il n'existe pas de réglementation spécifique aux perturbateurs endocriniens. Cependant, dans le contexte de révision de la Directive Cadre, les parabènes pourraient être plus précisément surveillés.

Au niveau de la recherche, des lignes directrices ont été définies par l'Organisation de Coopération et de Développement Ecologique (OCDE). Celles-ci détaillent des protocoles d'essais toxicologiques et/ou écotoxicologiques permettant de détecter des effets imputables aux perturbateurs endocriniens, et d'identifier de telles substances [25].

Enfin, le Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens (PNRPE) a été lancé en France en 2005. Piloté par le Ministère en charge de l'Ecologie et du Développement durable, ce projet a pour but de soutenir la recherche fondamentale et appliquée concernant la perturbation endocrinienne [26].

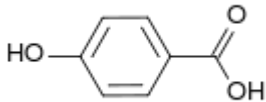
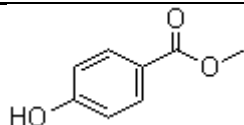
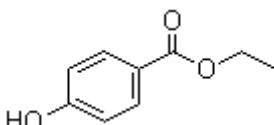
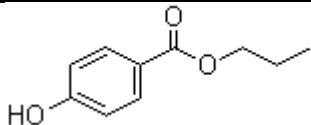
II. GENERALITES

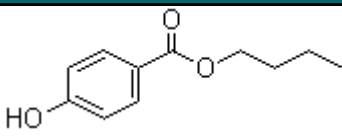
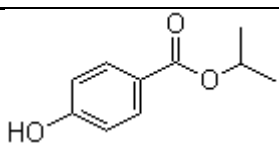
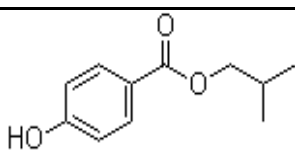
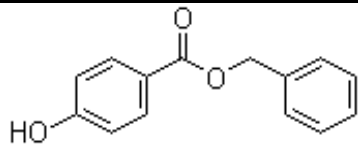
1. Description des composés

Les parabènes ou *para*-hydroxybenzoates, sont des esters de l'acide *para*-hydroxybenzoïque (APHB), dont la compression du mot a donné leur nom courant. La famille de molécules s'articule autour d'un même squelette chimique. Celui-ci est constitué d'un cycle unique aromatique, d'un groupement hydroxyle et d'un groupement ester en position *para* du cycle. Les molécules diffèrent entre elles grâce à la longueur de la chaîne alkyle. Leurs noms, ainsi que leurs formules, sont présentés dans le tableau I.

Les parabènes peuvent être classés en deux catégories. La première est celle des parabènes à chaîne dite « courte » et comprend les Methylparabène (MeP) et Ethylparabène (EtP). La seconde est celle des parabènes à chaîne dite « longue » et englobe les Propylparabène (PrP), Isopropylparabène (i-PrP), Butylparabène (BuP), Isobutylparabène (i-BuP) et Benzylparabène (BzP).

Tableau I: Noms et formules chimiques des principales molécules de la famille des parabènes

Nom	Abréviation	N°CAS	Formule chimique	Formule développée
Acide <i>p</i> -hydroxybenzoïque	APHB	99-96-7	$C_7H_6O_3$	
Méthylparabène / 4-hydroxybenzoate de méthyle	MeP	99-76-3	$C_8H_8O_3$	
Ethylparabène / 4-hydroxybenzoate d'éthyle	EtP	120-47-8	$C_9H_{10}O_3$	
Propylparabène / 4-hydroxybenzoate de propyle	PrP	94-13-3	$C_{10}H_{12}O_3$	

Nom	Abréviation	N°CAS	Formule chimique	Formule développée
Butylparabène / 4-hydroxybenzoate de butyle	BuP	94-26-8	$C_{11}H_{14}O_3$	
Isopropylparabène	i-PrP	4191-73-5	$C_{10}H_{12}O_3$	
Isobutylparabène	i-BuP	4247-02-3	$C_{11}H_{14}O_3$	
Benzylparabène / 4-hydroxybenzoate de benzyle	BzP	94-18-8	$C_{14}H_{12}O_3$	

2. Propriétés physico-chimiques

A l'état pur, les parabènes sont sous la forme d'une poudre cristalline incolore et inodore.



Figure 1 : Photographie de poudre de Methylparabène [27]

Les principales caractéristiques physico-chimiques des parabènes sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau II: Caractéristiques physico-chimiques des parabènes [28]

Caractéristiques	APHB	MeP	EtP	PrP	BuP	BzP
Poids moléculaire (g/mol)	138,12	152,15	254,38	180,21	194,23	228,24
Point de fusion (°C)	213	131	117	97	68,5	110
Point d'ébullition (°C)	250	275	297,5	285,14	300,26	-
Pression de vapeur à 25°C (Pa)	-	0,114	0,01239	0,04093	0,0334	-
Solubilité dans l'eau à 25°C (mg/L)	5000	2500	885	500	207	160
Log K _{ow}	-	1,96	2,47	3,04	3,57	3,61
pK _a	2,7	8,31	8,31	8,23	8,22	8,37

Les molécules de la famille des parabènes sont faiblement solubles dans l'eau. En revanche, ces molécules sont extrêmement solubles dans les solvants tels que les alcools, l'acétone et l'éther. La solubilité décroît lorsque la longueur de la chaîne alkyle s'allonge. Dans l'industrie agroalimentaire, les sels de sodium dérivés des parabènes sont préférentiellement utilisés en raison de leur meilleure solubilité dans l'eau [29].

Le coefficient de partage octanol-eau (log K_{ow}) augmente en fonction de l'accroissement de la longueur de la chaîne alkyle. Il permet d'évaluer l'accumulation possible des molécules dans les tissus vivants. Pour les parabènes, celle-ci paraît faible mais semble augmenter de façon proportionnelle avec la longueur de la chaîne alkyle.

Les valeurs de pK_a oscillent entre 8,22 et 8,37 selon les parabènes. Le pH de l'eau étant en général de l'ordre de 7, les parabènes se trouvent sous leur forme acide dans ce milieu.

La pression de vapeur saturante à 25°C largement inférieure à 100 Pa montre que les parabènes sont des composés très peu volatils.

Les points d'ébullition des parabènes sont assez élevés. Ceci montre une certaine stabilité des molécules. Les points de fusions différents pour chaque parabène permettent de les identifier.

Enfin, les parabènes sont utilisés en tant que conservateurs car ils présentent des propriétés antibactériennes et antifongiques. Leur mode d'action, encore incertain, passerait probablement par la dénaturation des membranes microbiennes et provoquerait ainsi des altérations protéiques [30]. Le spectre d'action des parabènes comprend les bactéries à Gram positif (comme celles du

genre *Staphylococcus*) ainsi que quelques bactéries à Gram négatif (comme *Pseudomonas aeruginosa*). Ils sont actifs également sur les levures et les moisissures. Leur activité est cependant faible sur les spores bactériennes et nulle sur les virus, les mycobactéries et les prions [1, 31]. C'est la raison pour laquelle ils sont utilisés le plus souvent en combinaison avec d'autres types de conservateurs.

3. Synthèse chimique

Les parabènes sont des composés dont la synthèse a débuté dans les années 1920. Ces molécules sont issues d'une synthèse chimique à partir de l'acide *p*-hydroxybenzoïque. Cet acide est lui-même un dérivé phénolique de l'acide benzoïque issu d'une synthèse industrielle. L'APHB est l'isomère en para de l'acide salicylique, préparé par réaction de Kolbe-Schmitt en présence de dioxyde de carbone et de phénolate de potassium suivie d'une isomérisation thermique. La position en para est orientée par l'utilisation du sel de potassium, d'où l'utilisation de potasse (KOH) dans la synthèse industrielle. La pression et la température influent sur les proportions finales d'APHB obtenues. Des conditions idéales de synthèse ont été déterminées pour une température de 140°C et sous 5 atm de pression [1, 32, 33]. Les parabènes résultent ensuite de l'estérification de l'acide *p*-hydroxybenzoïque.

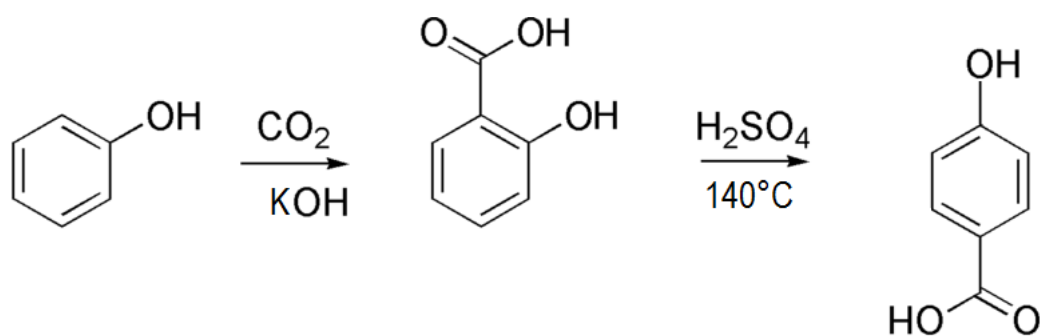


Figure 2 : Synthèse d'acide para-hydroxybenzoïque par la réaction de Kolbe-Schmitt d'après [32]

1. Toxicocinétique

a. Chez l'animal

Dans la littérature, quatre espèces animales (rat, chien, lapin et chat) ont permis l'étude toxicocinétique des différents parabènes lors d'une administration par voie orale [34-36] d'après [1].

La toxicocinétique des parabènes après ingestion semble être similaire chez ces différentes espèces. L'absorption des parabènes par la voie orale est rapide. Une fois ingérés, ils parcourent la voie digestive puis sont absorbés au niveau gastro-intestinal. Leur métabolisation intervient au niveau du foie, par effet de premier passage hépatique avant de rejoindre le compartiment sanguin [37]. L'hydrolyse des parabènes aboutit à des composés acides et alcools. Le métabolite commun à tous les parabènes est l'acide *p*-hydroxybenzoïque, retrouvé à plus de 95% dans les urines chez les différentes espèces animales. Celui-ci peut ensuite être conjugué avec la glycine, l'acide glucuronique ou le sulfate pour donner des composés faciles à éliminer pour l'organisme tels que l'acide *para*-hydroxyhippurique, le glucuronide *para*-hydroxybenzoïque ou encore le sulfate *para*-carboxyphényle [38]. L'élimination se fait essentiellement par voie urinaire (des traces de l'ordre de quelques % ont été retrouvées dans les fèces et la bile [36] d'après [1]) et est considérée comme totale au bout de 24 heures [34] d'après [1].

Lors d'une application cutanée, les parabènes traversent les différentes couches de la peau et sont métabolisés avant de rejoindre le compartiment sanguin. Là encore, le métabolite commun à tous les parabènes est l'acide *p*-hydroxybenzoïque, qui peut ensuite être conjugué et éliminé de la même manière que lors d'une absorption par voie orale [39, 40].

Le schéma suivant reprend les étapes toxicocinétiques définies par les différents tests effectués sur les animaux [41].

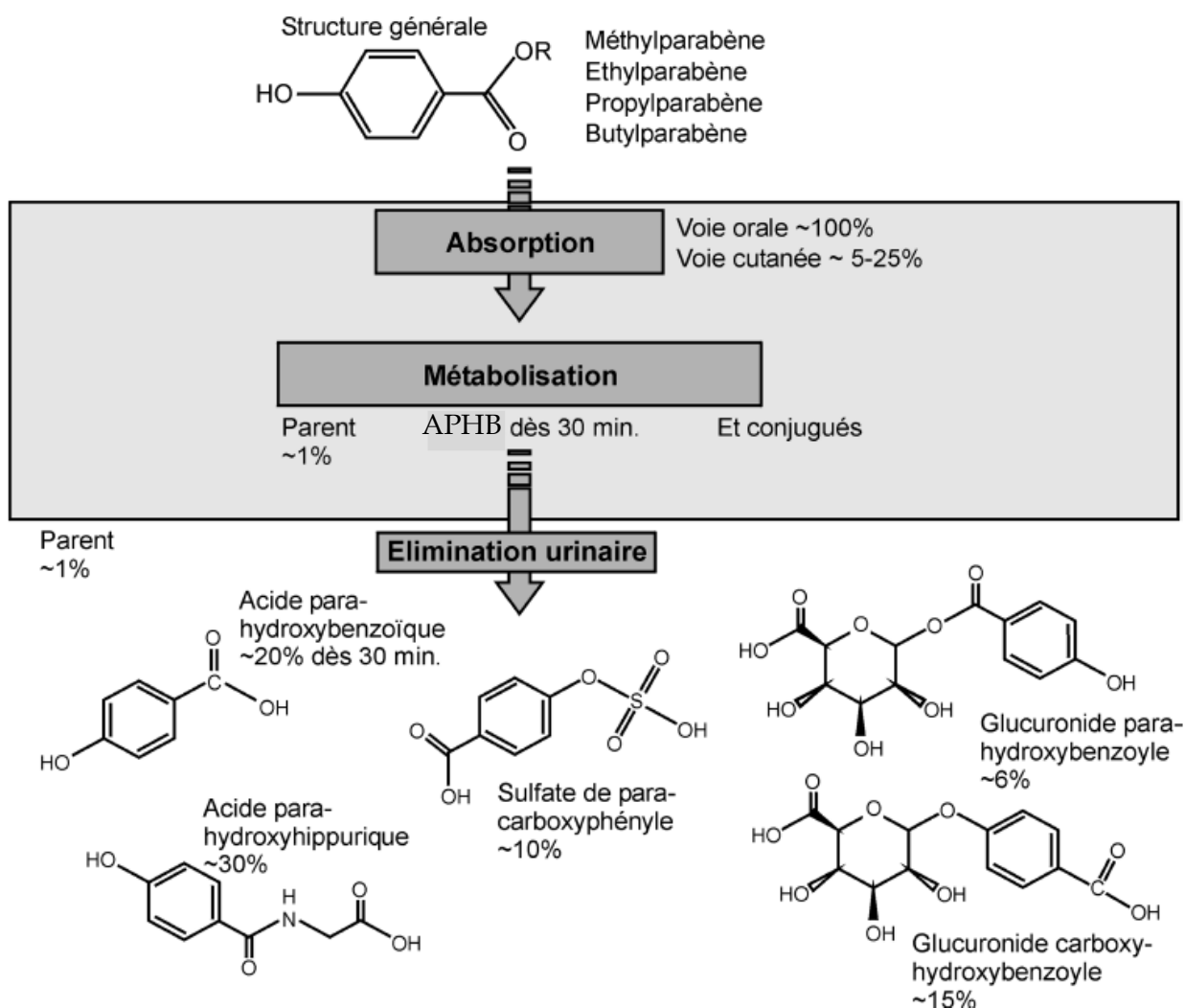


Figure 3: Schéma de toxicocinétique des parabènes établi d'après les tests sur l'animal [41]

Légende :

Parent : molécules non modifiées

APHB : acide *para*-hydroxybenzoïque

Ce schéma de métabolisme est confirmé par une étude française de 2012 [40]. Des rats ont été exposés au MeP, PrP et BuP par voie orale à une dose de 100mg/kg de pc. La concentration sanguine n'était plus quantifiable après 12 heures, avec une concentration maximale dans le sang 1 heure après administration, et une élimination quasi-totale par les urines. Les données obtenues montraient une grande biodisponibilité des parabènes absorbés par voie orale. Il a été établi que l'exposition systémique après une administration orale suivait l'ordre MeP>PrP>BuP. De la même

manière, chez les rats exposés par voie sous-cutanée ou par voie cutanée (100mg/kg), l'élimination quasi-totale était observée au bout de 24 heures en majorité par voie urinaire. Les résultats obtenus ont montré une grande biodisponibilité des parabènes absorbés par voie cutanée, toutefois moins importante que celle observée par voie orale. L'exposition systémique consécutive à une administration cutanée suivait l'ordre Mep>PrP>BuP. Cette étude a permis d'estimer, une fois adaptée à l'homme, une exposition aux parabènes allant de 0,5 à 9% de la dose appliquée (hypothèse la plus défavorable).

Les parabènes pourraient également se concentrer dans le liquide amniotique, selon une étude effectuée chez des rattes gestantes [42].

b. *In vitro*

Les études menées *in vitro* sur des hépatocytes de rats, ainsi que sur des cellules rénales [37, 43] d'après [1] ont déterminé que la métabolisation des parabènes se faisait par hydrolyse des groupements esters par des enzymes de type carboxylestérase, soit une biotransformation de phase I. Ce type d'enzyme agit fréquemment dans la détoxification de xénobiotiques par le foie. La vitesse d'hydrolyse des parabènes dans les microsomes hépatiques humains pourrait varier selon la longueur de la chaîne alkyle. En effet, plus elle est longue, plus le mécanisme serait lent. Le métabolisme serait également plus rapide dans les microsomes hépatiques de rats que chez les humains [44].

Les études menées *in vitro* sur des modèles de peau animale ou humaine, ont déterminé que la métabolisation des parabènes lors d'un apport cutané se faisait par le biais d'estérases suivant le même schéma de biotransformation de phase I que lors d'un apport par voie orale. Cependant, la détoxification des parabènes par voie cutanée semble moins rapide que celle par voie orale. En effet, la capacité d'absorption cutanée peut varier en fonction de la formulation du produit appliqué. Elle est plus lente et plus difficile lorsque la longueur de la chaîne alkyle augmente. L'absorption peut, en revanche, être facilitée si la formulation contient des agents de perméation [39, 40]. Les résultats des études *in vitro* peuvent donc être influencés par la présence de substances facilitatrices ou retardatrices dans le milieu.

En 2007, Wilkinson et al. [45] ont étudié l'absorption percutanée de MeP par des cellules de peau humaine. Cette étude a montré que la capacité d'absorption de MeP par les cellules de peau varie en fonction de la nature du milieu d'étude. L'absorption semble être facilitée en présence d'éthanol, ce que confirme Oliveira et al. en 2012 [46]. Nicoli et al. ont montré en revanche en 2008, que l'absorption cutanée des parabènes est freinée en présence de nicotinamide sur un modèle de peau de lapin [47].

Caon et al. [48] ont quant à eux montré en 2010, que les combinaisons de parabènes fréquemment retrouvées dans les formulations cosmétiques (MeP + EtP, ou MeP + PrP) avaient une capacité de pénétration cutanée inférieure à celle d'un parabène seul sur un modèle de peau de porc.

En 2007, Jewell et al. [49] ont réalisé une étude comparative entre l'absorption de parabènes par un modèle de peau humaine et un modèle de peau de miniporc (« minipig »). Cette étude a montré que le modèle miniporc était très semblable au modèle humain, et qu'il pourrait donc servir de modèle de référence pour des études cutanées. Cette étude a également relevé que le MeP est le parabène le plus rapidement absorbé et le plus rapidement hydrolysé. Enfin, le MeP et l'EtP seraient préférentiellement hydrolysés par des carboxylestérase hCE1, tandis que les parabènes à plus longue chaîne seraient quant à eux hydrolysés par des carboxylestérases hCE2.

Pazourekova et al. ont montré en 2013 [50], sur un modèle de type peau d'oreille de porc, que le MeP était plus facilement absorbé lorsque la formulation appliquée était une émulsion. L'absorption était également meilleure en présence d'agents facilitateurs, mais aussi lorsque l'échantillon de peau était endommagé.

c. Chez l'Homme

Dans la littérature, les quelques études réalisées chez l'Homme et explorant la voie orale aboutissent aux mêmes conclusions que celles faites chez l'animal. L'administration de parabènes donne lieu à une absorption rapide, une métabolisation par les estérases hépatiques et rénales, un court passage dans le sang avant d'être conjugués et éliminés par les urines. La demi-vie d'élimination des parabènes est d'environ douze heures. Le métabolite principal est également l'acide *p*-hydroxybenzoïque [51, 52] d'après [1].

Plus récemment, plusieurs études *ex vivo* ont mis en évidence la présence de métabolites des parabènes et éventuellement des composés parents dans le sérum, l'urine et le liquide séminal humain.

En 2008, Ye et al. [53] ont analysé des échantillons de sérum humain à l'aide de chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Ces sérums provenant d'hommes et de femmes collectés entre 1998 et 2003 avaient été achetés, les données d'exposition n'étaient donc pas connues. En moyenne 0,4 ng/mL de PrP libre a été détecté contre une moyenne de 8 ng/mL d'espèces conjuguées (soit 87%). Concernant les autres molécules, une moyenne de 42.4 ng/mL a été mesurée pour le MeP et 0.6 ng/mL pour l'EtP.

En 2009, la même équipe de chercheurs [54] a montré que les espèces conjuguées présentes dans le sérum étaient stables. En effet, elles ne subissaient pas d'hydrolyse supplémentaire, et ce à 37°C pendant 30 jours.

Wang et al. [55] ont étudié en 2011 la liaison à une protéine humaine, l'albumine, du BuP par le biais d'une modélisation moléculaire. Ce modèle montrait la capacité du BuP de se lier à l'albumine par les forces de Van der Waals et la création de ponts hydrogène tout en formant un complexe stable. D'après la modélisation moléculaire, une interaction hydrophobe pourrait exister entre le BuP et l'albumine.

En 2006, Ye et al. [56] ont mesuré les parabènes dans des échantillons d'urine et ont détecté 95% de MeP et 98% de PrP sous leur forme conjuguée.

En 2007, Ye et al. [57] ont étudié la stabilité des parabènes dans les urines humaines collectées chez quinze hommes et femmes aux Etats-Unis et dont l'exposition aux parabènes était inconnue. Les parabènes conjugués étaient stables dans les conditions de stockage suivantes : 24 heures à température ambiante, maximum 7 jours à 4°C et plus de 6 mois à -70°C. Lors d'un stockage à température ambiante de plus de 24 heures, les molécules conjuguées semblaient se dissocier pour donner des espèces libres.

Calafat et al. [58] ont évalué la présence de parabènes dans 2548 échantillons d'urines provenant d'hommes et de femmes aux Etats-Unis entre 2005 et 2006 (cohorte National Health and Nutrition Examination Survey NHANES). Le MeP et PrP (sous leurs formes conjuguées) ont été détectés

respectivement dans 99,1% et 92,7% des échantillons. Le BuP et le PrP étaient présents dans 47% et 42% des échantillons.

En 2012, Shirai et al. [59] ont mesuré la présence de parabènes dans les urines de 111 femmes enceintes au Japon. Les formes conjuguées des parabènes étaient prédominantes (en moyenne 83600 ng/L de MeP_{total} dans 108 échantillons) avec néanmoins un faible pourcentage de présence de formes libres (13,9% pour le MeP dans 95 échantillons).

En 2011, Frederiksen et al. [60] ont détecté la présence de parabènes dans des échantillons d'urine, de sérum et de liquide séminal humain lors d'une étude au Danemark. Les niveaux de parabènes retrouvés dans le sérum et le liquide séminal étaient inférieurs à ceux retrouvés dans les urines (avec par exemple pour le MeP une médiane de 1530 ng/L dans le sérum, de 990 ng/L dans le liquide séminal contre 17700 ng/L dans les urines dans 60 échantillons). Dans les urines, le MeP, EtP, PrP et BuP ont été détectés respectivement dans 98%, 80%, 98% et 83% des échantillons.

Enfin, Frederiksen et al. [61] ont mesuré la présence de parabènes dans les urines de 145 femmes ainsi que de leurs enfants (143 de 6 à 10 ans) au Danemark en 2013. Cette étude a permis de mettre en évidence une corrélation entre les quantités de parabènes mesurées dans les urines des mères par rapport à leurs enfants.

De nouvelles méthodes d'analyse ont été mises au point afin de mesurer les parabènes dans différents tissus et fluides biologiques humains.

C'est le cas de Ye et al. [62] qui, en 2008, ont élaboré une méthode afin d'analyser les parabènes présents dans le lait humain. Des quantités allant de 530 à 3000 ng/L de MeP_{total} avaient été mesurées, mais cela sur un faible nombre d'échantillons (4).

En 2010, Shanmugam et al. [63] ont mis au point une méthode permettant de mesurer les parabènes dans des tissus cancéreux mammaires humains par chromatographie gazeuse. Une quantité de 802 ng/g de MeP avait été mesurée en moyenne dans 10 échantillons.

En 2012, Vela-Soria et al. [64] ont quant à eux analysé du tissu placentaire humain afin d'y détecter des parabènes. Sur un échantillonnage égal à 50, une moyenne de 1,8 ng/g de MeP a été mesurée.

De fortes concentrations en parabènes libres ont été mesurées par Schlumpf et al. [65] en 2010 dans le lait humain, et par Sandanger et al. [66] en 2011 dans le plasma de femmes en post-ménopause.

Amenés par l'alimentation, les parabènes sont rapidement absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal et hydrolysés au niveau du foie et des reins. Amenés par voie cutanée, les parabènes sont plus ou moins rapidement absorbés et métabolisés par les estérases de la peau. Le métabolite majoritaire est l'acide *p*-hydroxybenzoïque, qui est alors conjugué puis éliminé principalement par voie urinaire. Au bout de 24 heures, les parabènes ingérés ou absorbés par voie cutanée sont considérés comme totalement éliminés de l'organisme.

2. Toxicodynamique

a. Etudes de toxicité aiguë

Les plus anciennes études de toxicité à court terme datent de 1956 et 1984 [67, 68] d'après [69]. Il a été prouvé que la toxicité aiguë des parabènes diminuait avec l'augmentation de la longueur de la chaîne alkyle. En effet, le temps d'hydrolyse serait plus important pour les parabènes à longue chaîne. Selon Matthews et al. [67], les symptômes consécutifs à l'administration d'une importante dose de parabènes ou de leurs sels étaient une rapide ataxie, une dépression du système nerveux central et s'achevaient par une mort rapide. Néanmoins, le rétablissement après une dose non létale était rapide.

En 2007, Yamamoto et al. [70] ont effectué des tests de toxicité aiguë sur des poissons âgés de 10 jours, les exposant à six concentrations de parabènes (BuP, i-BuP et BzP). Les concentrations létales pour 50% des poissons (DL₅₀) de type Medaka (*Oryzias latipes*) ont été de 2,9 mg/L pour le BuP, de 4,6 mg/L pour l'iso-BuP et de 0,73 mg/L pour le BzP.

En 2010, Barse et al. [71] ont établi une DL₅₀ chez des poissons de type Carpe (*Cyprinus carpio*) pour le MeP.

En 2011, Yamamoto et al. [72], ont effectué des tests de toxicité aiguë (96 heures d'exposition) similaires à ceux de 2007. Cette fois, sept parabènes ont été testés sur la même espèce de poisson (Medaka). Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau III : DL₅₀ et DL₁₀₀ mesurées par diverses études chez différents animaux

Type et référence	Voie	MeP	EtP	PrP	i-PrP	BuP	i-BuP	BzP	Sels
DL₅₀ chez <i>Oryzias latipes</i> , (mg/L) [70]	Orale/cutanée	-	-	-	-	2,9	4,6	0,73	-
DL₅₀ chez <i>Oryzias latipes</i> , (mg/L) [72]	Orale/cutanée	63	14	4,9	4,5	3,1	4,6 d'après [70]	0,73 d'après [70]	-
DL₅₀ chez <i>Cyprinus carpio</i> mg/L [71]	Orale/cutanée	120	-	-	-	-	-	-	-
DL₅₀ chez la souris, (mg/kg) [67]	Orale	>8000	-	6322	-	13200	-	-	950 à 3700
DL₅₀ chez le rat (mg/kg) [68]	Orale	2100	4300	>8000	-	-	-	-	-
DL₁₀₀ chez le lapin (mg/kg) [1]	Orale	3000	4000	6000	-	-	-	-	-
DL₁₀₀ chez le chien (mg/kg) [1]	Orale	3000	5000	4000	-	-	-	-	-

Les dernières études ont été réalisées afin de mesurer le potentiel toxique des parabènes en milieu aquatique. Aucune étude de toxicité aiguë n'a été recensée depuis 2004 sur des animaux plus physiologiquement proches de l'Homme.

b. Etudes de toxicité subchronique

Les quelques études existantes concernant des tests à court terme ou subchroniques ont été conduites sur des rats, des souris, et des lapins [68, 73, 74] d'après [1]. Lors de ces études, aucune toxicité particulière n'a été observée, hormis une légère prise de poids à partir de plusieurs semaines d'exposition [73] d'après [1]. Les effets toxiques ont été observés à très hautes doses (>2% de l'alimentation). Cette fois, des pertes de poids [73, 74] d'après [1], des atrophies tissulaires et nécroses hépatiques ont été recensées et aux plus hautes doses les animaux sont morts [74] d'après [1].

Une étude de toxicité subchronique a été réalisée par Hoberman et al. [75] en 2008 durant une période de huit semaines sur des rats. Ceux-ci ont été exposés au MeP et au BuP dans leur nourriture à des doses allant de 0 à 10000 parties par million (ppm) à partir de leur 22^{ème} jour de vie. Les résultats n'ont pas montré de modification du poids des organes, de l'histologie des tissus d'organes reproductifs, de la production de sperme ni de la mobilité, de la morphologie et du taux d'hormones reproductives. La conclusion a été que ni le MeP, ni le BuP ne modifiait les fonctions ou les organes reproducteurs même à des expositions par voie orale correspondant à des doses de 1,14 mg/kg de pc/j pour le MeP et de 1,09 mg/kg pc/j pour le BuP. Cette étude a été réalisée par un consortium industriel et avait pour but de reproduire l'étude menée par Oishi et al. [4] selon les Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL).

En 2010, Barse et al. [71] ont étudié le comportement de carpes exposées à une forte dose de MeP (4,2 ppm dans l'eau) durant 26 jours. Celles-ci sont devenues léthargiques à la fin de l'expérience, avec une réponse ralentie aux stimuli.

c. Etudes de Toxicité chronique / Cancérogénicité

Les études disponibles n'ont montré aucune toxicité liée à l'administration orale de parabènes à long terme [67, 68] d'après [69]. De plus, aucun indice de cancérogénicité des parabènes n'a été mis en évidence [67, 74] d'après [69].

En 2007 [70] et en 2011 [72], Yamamoto et al. ont réalisé des études de toxicité subchronique sur de petits crustacés (*Daphnia magna*). Les deux études ont été conduites sur 21 jours et les concentrations à partir desquelles aucun effet n'est observé (DSEO) ont été soit mesurées soit évaluées. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau IV : DSEO mesurées ou estimées par Yamamoto et al. en 2007 et 2011 sur des Daphnies [70, 72]

Parabène testé	DSEO chez <i>Daphnia magna</i> , 2007 (mg/L) [70]	DSEO chez <i>Daphnia magna</i> , 2011 (mg/L) [72]
MeP	-	2.4
EtP	-	[1.6]
PrP	-	[1.1]
i-PrP	-	[1.2]
BuP	0.80	0.80 d'après [70]
i-BuP	0.64	0.64 d'après [70]
BzP	0.84	0.84 d'après [70]

[concentration] : concentration estimée

d. Etudes de Génotoxicité

En 2004, les études recensées par l'EFSA avaient montré que les parabènes pouvaient induire des aberrations chromosomiques sur des cellules de poumon de hamster chinois. En revanche, le MeP ne produisait pas d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur des cellules embryonniques humaines de poumon ni sur des cellules de moelle épinière de souris et de rats [17].

En 2008, Tayama et al. [76] ont montré que le PrP et le BuP pouvaient causer des dommages sur l'ADN, détectables par des tests spécifiques, sous la forme d'aberrations chromosomiques. Ces effets étaient observés à de fortes doses (0,75 mM et 1 mM). Depuis, aucune étude ne s'est penchée sur la génotoxicité des parabènes.

e. Etudes de Tératogénicité / Toxicité reproductive

En 2009, Shaw et al. [77] ont réalisé un test en deux temps chez la souris. Dans la première expérience, l'exposition au BuP s'est faite par voie sous-cutanée à des doses allant de 0.05 à 35 mg/animal/jour, sur des souris inséminées et entre le premier et le 4^{ème} jour de gestation. Aucune modification de la taille de la descendance, du nombre de souriceaux ou de leur poids n'a été observée. Dans la seconde expérience, des doses de 35 et 40 mg de PrP ont été administrées par voie sous-cutanée chez des souris inséminées et sacrifiées au 6^{ème} jour de gestation. Il a été observé que l'administration de PrP jusqu'à la dose de 40 mg n'avait pas d'impact sur le nombre de sites d'implantation utérins.

f. Etudes de Cytotoxicité

Les résultats de plusieurs anciennes études sont contradictoires. Les principales observations de toxicité induites par les parabènes concernent des effets de prolifération dans les cellules d'estomac de souris [17].

En revanche, les données concernant les modifications histologiques dues aux parabènes sont assez récentes. En 2010, Barse et al. [71] a observé des modification histologiques chez la carpe commune (*Cyprinus carpio*) exposée au MeP pendant 26 jours par le biais de l'eau. A haute dose d'exposition (4.2 ppm, dose la plus importante testée dans cette étude), une dégénération histologique, des vacuolisations et des nécroses ont été observées dans le foie des poissons. Des modifications des tissus testiculaires de type fibrose et atrophie de l'épithélium germinale ont également été relevées. En conséquence, une diminution du nombre de spermatozoïdes a été remarquée.

Les cellules de la lignée MCF-7 ont été souvent utilisées afin de déterminer l'effet prolifératif des parabènes [3].

En 2012, Dagher et al. [78] se sont servis de ces cellules comme modèle de cellules épithéliales du sein cancéreuses afin d'évaluer le devenir des parabènes et ses biotransformations. Pour cela, ils ont évalué la toxicité des parabènes envers ces cellules en les mettant en contact prolongé (1, 3 et 18 heures) à différentes concentrations (2,5 à 1000 mol/L). Le MeP s'est montré non toxique pour les cellules MCF-7 aussi bien après 1 heure qu'après 18 heures d'exposition et sa concentration n'a pas

varié durant l'expérience montrant une absence de métabolisme. Le BuP et le BzP en revanche ont montré une cytotoxicité à 25 mol/L au bout d'1 heure d'exposition.

En 2012 également, Khanal et al. [79] ont étudié la cytotoxicité des parabènes sur des cultures cellulaires de type HepG2 (cellules hépatiques humaines, utilisées comme modèles *in vitro* pour l'étude de l'induction enzymatique). Pour cela, les cellules ont été exposées aux différents parabènes durant 24 heures et leur viabilité a été mesurée. Les résultats ont montré que le BuP était le parabène le plus cytotoxique, entraînant des fragmentations de l'ADN. En revanche, l'acide para-hydroxybenzoïque n'a montré aucune toxicité envers les cellules, et ce même jusqu'à la plus forte dose de 1 mmol/L. Le MeP s'est montré très légèrement toxique avec une viabilité de 90% au bout de 24 heures. Le PrP en revanche a entraîné une viabilité d'environ 20% seulement après le même temps d'exposition.

g. Activité œstrogénique

Un certain nombre d'anciennes études de l'activité œstrogénique des parabènes *in vitro* et *in vivo* indiquent que ceux-ci pourraient mimer l'activité des œstrogènes [2, 3] [4, 5]. Les résultats montrent que les parabènes possèdent une activité œstrogénique, bien que plus faible que celle du 17 β -œstradiol. En outre, l'activité serait fonction de la longueur de la chaîne alkyle des parabènes.

In vitro

En 2005, Gomez et al. [80] ont étudié les effets œstrogéniques des parabènes sur des lignées cellulaires de type HeLa (cellules cancéreuses humaines). Les parabènes ont montré des propriétés œstrogéniques dans l'ordre BuP>PrP>EtP. Ces parabènes activaient aussi bien les récepteurs aux œstrogènes ER α que ER β . Le MeP et l'EtP n'ont pas entraîné de réponse œstrogénique avant l'exposition à une concentration de 10⁻⁵ mol/L.

En 2006, Terasaka et al. [81] ont réalisé un test de double hybridation sur des levures ainsi qu'un test par puce à ADN afin d'évaluer l'activité œstrogénique des parabènes et d'étudier les relations entre leurs structures et leur activité. Le MeP, l'EtP, le PrP et le BuP ont montré une activité œstrogénique, cette activité étant corrélée positivement à l'augmentation de la longueur de la chaîne alkyle. Tout comme Gomez et al. [80], ils ont montré qu'une relation forte existait entre

l'expression des gènes dépendants des œstrogènes et ceux induits par le PrP (comparativement au MeP ou à l'EtP).

En 2007, Vanparys et al. [82] ont utilisé les cellules CHO-K1, cellules d'ovaires de hamster chinois, afin d'étudier les mécanismes œstrogéniques de plusieurs composés chimiques. Cette étude a montré une prolifération dans les cellules CHO-K1 suite à l'exposition au MeP (100 μ M), à l'EtP (10 μ M), au PrP (10 μ M) et au BuP (10 μ M). L'activité de prolifération serait médiée par les récepteurs aux œstrogènes et serait proportionnelle à la longueur de la chaîne alkyle.

Pugazhendi et al. [83], ont étudié en 2007 l'expression de nombreux gènes dans les cellules MCF-7 après 7 jours d'exposition au MeP, au BuP et à l'œstradiol. Les résultats ont montré que certains gènes étaient régulés positivement ou négativement de la même manière par les parabènes et l'œstradiol. Cependant, les gènes ont été régulés différemment selon le traitement des cellules. Des différences entre parabènes ont été notées. En effet, les parabènes n'auraient pas tous les mêmes capacités de régulation. Le même constat est fait par Salder et al. en 2009 [84]. Parmi les gènes régulés par l'œstradiol, 39% le sont également par le MeP et 27% par le BuP. Certains gènes ont été régulés de la même façon par l'œstradiol et les deux parabènes tandis que d'autres ne sont régulés que par l'œstradiol, le MeP et le BuP.

En 2009, Terasaki [85] et al. ont réalisé un test de double hybridation sur des cellules de levures dans lesquelles des récepteurs aux œstrogènes (hER α et medER α) et leurs coactivateurs avaient été introduits. Cet essai avait pour but de déterminer l'activité agoniste aux récepteurs œstrogéniques des parabènes. L'évaluation de l'affinité aux récepteurs a été réalisée par un test d'immunosorption de type ELISA. Les 5 parabènes testés (PrP, i-PrP, BuP, i-BuP et BzP) ont montré une activité œstrogénique (activité relative de $2,0 \times 10^{-5}$ à $2,0 \times 10^{-4}$), l'i-BuP ayant la plus forte activité et la meilleure affinité pour les récepteurs. Cette expérience a pu mettre en évidence que les récepteurs œstrogéniques de poisson type Medaka (medER α) sont beaucoup plus sensibles aux parabènes que les récepteurs humains. De ce fait, l'activité œstrogénique des parabènes observée sur les modèles type poisson est plus importante que celle observée chez les modèles type humain.

Un test d'affinité pour les récepteurs aux œstrogènes réalisé par Vo et al. en 2010 [86] a montré une affinité décroissante dans le sens i-BuP>BuP>i-PrP=PrP>EtP. Cependant, leur affinité restait bien inférieure à celle du 17 β -œstradiol pour les mêmes récepteurs.

En 2012, Jeung et al. [87] ont étudié l'action combinée d'i-BuP et de bisphénol A sur l'expression de calbindine-D9k (CaBP-9k) dans des cellules pituitaires de rat (GH3). 24 heures après administration, un effet dose-dépendant a été observé pour les molécules administrées séparément, et un effet de synergie a pu être identifié lors d'une administration combinée. L'activité de luciférase était nettement augmentée, correspondant à un indicateur de l'activation de réponse œstrogénique. En 2011, Vo et al. [88] avaient déjà mis en évidence l'augmentation de transcription du gène calbindine-D9k (gène biomarqueur œstrogénique) par les parabènes proportionnellement à la longueur de leur chaîne alkyle.

Enfin, en 2012, Hu et al. [89] ont démontré une activité œstrogénique du BzP par la réalisation d'un essai de mobilisation de coactivateurs des récepteurs hER α . Cette activité a pu être observée à partir de $1,0 \times 10^{-8}$ M de BzP.

In vivo

En 2005, Alslev et al. [90] ont étudié l'activité œstrogénique du BuP sur la Truite Arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) juvénile. Les truites ont été exposées par voie orale tous les 2 jours pendant 10 jours à des doses allant de 4 à 74 mg/kg/2j dans une mixture alimentaire, et par voie cutanée dans l'eau à des doses allant de 35 à 201 g/L pendant 12 jours. La concentration en vitellogénine plasmatique, lipoprotéine dont la production a lieu dans le foie en présence d'œstrogènes, a été mesurée à la fin de l'expérience. Une augmentation de la concentration en vitellogénine a été observée à partir de l'exposition orale au BuP à la dose de 9 mg/kg/2j. L'augmentation de la concentration de cette protéine a eu lieu lors de l'exposition dans l'eau à partir de la concentration de 201 g/L. Une corrélation positive entre concentration en vitellogénine et exposition au BuP a été relevée. De plus, après l'exposition par voie orale par le biais de la nourriture et à la fin de l'expérience, le BuP a montré une tendance à l'accumulation dans le foie des poissons.

Yamamoto et al. [70], en 2007 ont conduit un test de mesure de vitellogénine chez des poissons mâles de type Medaka âgés de 2 mois et demi, en les exposant à des concentrations de 8 à 1000 μ g/L de BuP et de 4 à 500 μ g/L d'i-BuP et de BzP. La concentration en vitellogénine a commencé à augmenter à partir de l'exposition à des doses de 200 μ g/L de BuP, de 100 μ g/L d'i-BuP et de 100 μ g/L de BzP.

En 2011, Yamamoto et al. [72] ont poursuivi ce type d'expérience. Ils ont effectué un test de mesure de vitellogénine chez des mâles Medaka âgés de 3 mois et exposés durant 14 jours au MeP (40 à

25000 µg/L). Cette fois, la concentration en vitellogénine a commencé à augmenter à partir d'une dose d'exposition de 780 µg/L de MeP. La concentration plasmatique en vitellogénine chez le mâle a commencé à être similaire à celle des femelles témoins à partir de 24000 µg/L pour le MeP, de 630 µg/L pour le BuP, de 500 µg/L pour l'i-BuP et de 500 µg/L pour le BzP. Un test par puce à ADN a montré que la plus faible dose d'exposition au MeP (10 µg/L) entraîne la régulation positive de 13 gènes dont des gènes de réponse aux œstrogènes, signifiant que l'interaction déclenche la transcription des gènes, et la régulation négative de 10 gènes empêchant la transcription de ces gènes.

En 2006, Mikula et al. [91] ont étudié le potentiel œstrogénique du PrP sur des Poissons-zèbres (*Danio rerio*) juvéniles, en les exposant à 3 concentrations différentes dans l'eau. Après 20 jours d'exposition, une diminution de la concentration en vitellogénine a été remarquée. Les résultats de cette étude suggèrent une activité anti-œstrogénique du PrP *in vivo*. En 2009 [92], cette équipe de chercheurs a réalisé une seconde étude *in vivo*, exposant la même espèce de poissons par voie orale à 3 concentrations de PrP (500, 1000, et 2000 mg/kg) pendant 45 jours. A la fin de l'expérience, aucune augmentation de la concentration en vitellogénine n'a été observée. En revanche, une augmentation du nombre de femelles, c'est-à-dire un changement de sexe-ratio favorable aux femelles a été remarqué dans le groupe exposé à 500 mg/kg/j de PrP.

Barse et al. [71] ont montré en 2010 que l'exposition de Carpes communes (*Cyprinus carpio*) au MeP (de 0,84 mg/L à 4,14 mg/L dans l'eau) pendant 28 jours avait entraîné une augmentation de l'induction de vitellogénine.

Dans le cadre de leurs travaux présentés dans la partie de toxicité reproductive, Shaw et al. 2009 [77] ont également réalisé un test utérotrophique un modèle de type souris. Ces souris avaient été ovariectomisées et des doses de 0,735 à 35 mg de BuP leur ont été administrées par voie sous-cutanée pendant 3 jours. Elles ont été sacrifiées le 4^{ème} jour et le poids de leur utérus a été enregistré. Aucune modification du poids des utérus n'a été constatée et ce pour toutes les doses testées. En comparaison, l'administration de 17β-œstradiol entraîne une augmentation du poids de l'utérus chez la souris.

Un autre test utérotrophique a été mené sur des souris ovariectomisées, par Koda et al. en 2005 [93]. Les résultats ont montré une augmentation du poids de l'utérus des souris après une exposition à l'i-BuP (100, 250 et 625 mg/kg de pc/j) par voie sous-cutanée durant 3 jours

successifs. Cette augmentation était observée à partir d'une exposition à l'i-BuP égale à 230 mg/kg/j.

Vo et al. [86] ont étudié en 2010 les effets œstrogéniques des parabènes administrés par voie orale sur des ratte en période pré-pubérale. Pendant 21 jours, elles ont été exposées par voie alimentaire à du MeP, de l'EtP, du PrP, de l-i-BuP, de l'i-PrP, et du BuP à des concentrations allant de 62,5 à 1000 mg/kg de pc/j. Un retard de l'ouverture vaginale a été observé avec le MeP et l'i-PrP, tandis qu'avec les contrôles positifs traités par ethinylœstradiol, la date d'ouverture vaginale a été accélérée. De plus, à des doses d'exposition de 1000 mg/kg de pc/j au MeP et à l'i-PrP, une diminution du nombre de cycles sexuels a été constatée. A la même dose d'exposition, une baisse du poids des ovaires a été remarquée. Une augmentation du poids des glandes surrénales a été constatée suite à l'exposition à 1000 mg/kg de pc/j de MeP, d'EtP et d'i-PrP. Le poids des reins avait diminué après une exposition à de hautes doses de MeP et de BuP (1000 mg/kg de pc/j). Le poids du foie a également été modifié, et ce après exposition à toutes les doses de BuP. En conséquence, des modifications histologiques dans les organes reproducteurs femelles ont pu être observées. Parmi elles, une hypertrophie du myomètre a pu être détectée suite à l'exposition à de hautes doses de PrP et d'i-PrP (1000 mg/kg de pc/j), et pour toutes les doses de BuP et d'i-BuP. Une diminution de la concentration en œstradiol suite à l'exposition à 1000 mg/kg de pc/j de MeP et d'i-PrP a pu être observée. Enfin une diminution en thyroxine dans le sérum a été mesurée suite à l'exposition à 1000 mg/kg de pc/j de MeP et à 62,2 mg/kg de pc/j de PrP et d'i-PrP.

En 2013, Hu et al. [89], conjointement au test *in vitro*, ont réalisé un test utérotrophique sur des ratte immatures. Le BzP avait été administré par voie intragastrique. Une augmentation du poids de l'utérus des ratte a été observée dès l'administration de 0,16mg/kg de poids corporel de BzP.

Quelques travaux scientifiques ont consisté à établir la synthèse des données disponibles concernant l'activité œstrogénique des parabènes. Ces travaux ont été publiés en 2005 [94] et en 2010 [39, 95].

Une synthèse des données disponibles sur les interactions entre parabènes et fonctions mitochondriales a été établie par Tavares et al. [96] en 2008. Enfin, une synthèse des bioessais *in vitro* et des techniques disponibles a été rédigée par Conolly et al. [97] en 2011.

Le tableau suivant résume les résultats obtenus dans les différentes études concernant l'activité œstrogénique des parabènes.

Tableau V : Tableau résumant les résultats de l'activité œstrogénique des parabènes

Parabène	Résultats <i>in vitro</i>	Résultats <i>in vivo</i>
Methylparabène	+ (cellules MCF-7 humaines) [83]	+ (test vitellogénine Medaka) [72]
	+ (double hybridation levures) [81]	+ (test pubertaire souris) [86]
	- (double hybridation levures) [85]	+ (test vitellogénine Carpes) [71]
	+ (cellules CHO-K1) [82]	
	+ (cellules GH3 rat) [88]	
Ethylparabène	+ (cellules MCF-7 humaines) [83]	- (test pubertaire souris) [86]
	+ (cellules HeLa humaines) [80]	
	+ (double hybridation levures) [81]	
	- (double hybridation levures) [85]	
	+ (cellules CHO-K1) [82]	
Propylparabène	+ (cellules MCF-7 humaines) [83]	+ (Poisson zèbre) antagoniste[91]
	+ (cellules HeLa humaines) [80]	- (test pubertaire souris) [86]
	+ (double hybridation levures) [81]	
	+ (double hybridation levures) [85]	
	+ (cellules CHO-K1) [82]	
Butylparabène	+ (cellules MCF-7 humaines) [83]	+ (test vitellogénine Truites) [90]
	+ (cellules HeLa humaines) [80]	+ (test vitellogénine Medaka) [70, 72]
	+ (double hybridation levures) [81]	- (test utérotrrophique souris) [77]
	+ (double hybridation levures) [85]	- (test pubertaire souris) [86]
	+ (cellules CHO-K1) [82]	
Isopropylparabène	+ (double hybridation levures) [85]	+ (test vitellogénine Medaka) [72]
	+ (cellules GH3 rat) [88]	+ (test pubertaire souris) [86]
Isobutylparabène	+ (double hybridation levures) [85]	+ (test vitellogénine Medaka) [70, 72]
	+ (cellules GH3 rat) [87]	+ (test utérotrrophique souris) [93]
	+ (cellules GH3 rat) [88]	- (test pubertaire souris) [86]
Benzylparabène	+ (double hybridation levures) [85]	+ (test vitellogénine Medaka) [70, 72]
Acide p-hydroxybenzoïque	+ (cellules MCF-7 humaines) [83]	

+ : positif ; - : négatif

h. Activité anti-androgénique

De récentes études *in vitro* ont montré la capacité des parabènes à se lier aux récepteurs androgéniques.

En 2005, Satoh et al. [98] ont étudié l'activité agoniste des parabènes sur les récepteurs aux androgènes. Les résultats ont montré qu'aucun des parabènes testés n'avait d'activité agoniste pour ces récepteurs. En revanche, une diminution de la fluorescence de la testostérone marquée, a montré leur activité antagoniste. Les tests d'affinité de liaison ont montré que le PrP, l'i-PrP, le BuP et l'i-BuP inhibaient 40% de liaisons de la testostérone aux récepteurs. Le MeP et l'EtP n'ont montré aucune affinité pour les récepteurs.

Chen et al. [99] ont réalisé en 2007 un test *in vitro* d'activité transcriptionnelle par les récepteurs aux androgènes afin d'évaluer l'activité androgénique / antiandrogénique des parabènes. Cette étude a été réalisée sur une lignée de cellules transfectées stables qui ne possèdent pas d'enzymes pour métaboliser les stéroïdes. Le MeP, le PrP et le BuP à la concentration de 10 µmol/L ont inhibé l'activité transcriptionnelle induite par la testostérone, tandis que l'acide *p*-hydroxybenzoïque n'a montré aucun effet. Aucune cytotoxicité, ni prolifération cellulaire n'a été observée lors de ces travaux. Cette étude montre que les parabènes, et surtout le BuP possèdent des propriétés anti-androgéniques. Ce sont à ce jour les seuls travaux ayant étudié cette activité des parabènes.

En 2010, Kim et al. [100] ont montré par un test de liaison que les i-BuP, BuP et PrP avaient une affinité pour les récepteurs aux androgènes dans l'ordre d'affinité croissant PrP<BuP<i-BuP.

i. Neurotoxicité

Très peu d'études ont été menées concernant la neurotoxicité des parabènes. Les quelques travaux qu'il est possible de trouver ne mettent pas en évidence une neurotoxicité due aux parabènes [101-103] et al. d'après [1].

En 2009, Kawaguchi et al. [104] ont exposé des rattes gestantes à de l'i-BuP sous forme de capsules sous-cutanées. La descendance a été exposée via le placenta et le lait maternel et a été testée sur son comportement émotionnel. Les résultats suggèrent que les rats mâles sont plus affectés par

l'exposition précoce à l'i-BuP. Celui-ci entraînerait de l'anxiété à l'âge adulte et des troubles de la capacité d'apprentissage.

En 2013, Ali et al. [105] ont exposé des rattes gestantes à des doses de BuP de 200 mg/kg de poids corporel par voie orale et vois sous-cutanée. Les effets observés ont été des désordres du développement neuronal sur la descendance, similaires à ceux observés chez des modèles autistes de rats. Aucune étude n'a cependant pu confirmer ces résultats à ce jour.

j. Toxicité de contact

Peu de publications illustrent la toxicité de contact des parabènes dans la littérature. En effet, il arrive que ceux-ci entraînent des irritations de la peau ou des dermatites allergiques consécutives à l'application cutanée de formulations contenant des parabènes [1, 106]. Mais ce sont de manière générale des conservateurs plutôt bien tolérés.

k. Observations chez l'Homme

Ces dernières années, quelques études épidémiologiques ont été menées aux Etats-Unis, au Japon et en France.

En 2010, Meeker et al. [107] ont réalisé une étude épidémiologique sur des hommes de 18 à 55 ans consultant un centre de fertilité aux Etats-Unis, recherchant un lien entre les taux urinaires en parabènes et les marqueurs de « bonne santé reproductive masculine » (selon les auteurs ; taux d'hormones dans le sérum, dommage de l'ADN des cellules spermatiques). Malgré une présence constante de métabolites de parabènes dans les urines, aucune relation statistiquement valable n'a pu être faite entre les taux hormonaux ou la qualité du sperme et la présence de parabènes urinaires.

En 2011, Philipat et al. [108] ont étudié les relations entre l'exposition prénatale aux parabènes (phénols et phtalates) et la croissance fœtale sur les nouveau-nés de sexe masculin en France. L'étude cas-témoin s'est basée sur deux cohortes françaises menées entre 2002 et 2006. Les concentrations de métabolites de parabènes urinaires ont été mesurées chez la mère (191 femmes) entre la 6^{ème} et la 30^{ème} semaine de grossesse. Le poids, la taille et la circonférence crâniale a été relevée chez les nouveau-nés de sexe masculin. Aucune relation entre les concentrations de

métabolites de parabènes urinaires et les mesures effectuées chez les nouveau-nés n'a pu être établie lors de cette étude.

Shirai et al. [59] ont étudié en 2012 les relations possibles entre les taux de parabènes urinaires (libres et conjugués) et des malformations chez les nouveau-nés de sexe masculin typiques des perturbateurs endocriniens. Les taux en parabènes urinaires ont été relevés chez 111 femmes enceintes au Japon. La présence constante de parabènes urinaires a démontré une exposition permanente à ces molécules. Les parabènes libres retrouvés dans les urines ont suggéré une exposition par voie orale et cutanée. La mesure de la distance ano-génitale chez les nouveau-nés de sexe masculin n'a pas permis de mettre en évidence une activité de type perturbateur endocrinien des parabènes dans cette étude.

En 2012, Savage et al. [109] ont exploité les données obtenues par la cohorte NAHNES entre 2005 et 2006 [58], et les ont comparées avec les taux d'immunoglobulines E chez 860 enfants. Cette étude a permis d'établir une relation entre la sensibilisation allergique chez les enfants et les niveaux d'exposition aux parabènes. L'exposition répétée aux parabènes entraînerait une sensibilisation allergique surtout chez les garçons et par aéro-allergènes. Cependant, aucune corrélation entre parabènes et sensibilisation allergique alimentaire n'a pu être établie.

Enfin, en 2013, Kang et al. [110] ont analysé la présence de parabènes (MeP, EtP, PrP et BuP) dans les urines de 46 femmes enceintes ainsi que chez leurs nouveaux-nés moins de 48 heures après l'accouchement. Le but de cette étude était de faire un lien entre niveaux de parabènes et présence de marqueurs de stress oxydant (cortisol libre, malonaldéhyde et 8-hydroxydeoxyguanosine). Les résultats ont montré une corrélation positive entre les concentrations en parabènes urinaires et les concentrations en marqueurs de stress oxydant, celui-ci étant un facteur d'inflammation, de mutagenèse, et aurait un rôle dans certains cancers et maladies dégénératives.

1. Autres

En 2004, Ji et al. [111] ont étudié l'effet du PrP sur les canaux sodium voltage-dépendant et les événements d'ischémie-reperfusion du myocarde, sur des cardiomyocytes de rat adulte. Les résultats ont montré que le PrP à la dose de 500µM pouvait inhiber l'activation des canaux sodium voltage-dépendant. A la même dose, le PrP diminue le nombre de mort cellulaire suite à une ischémie-reperfusion du myocarde. Cette étude montre la possible corrélation entre l'inhibition

des canaux sodium voltage-dépendant par le PrP et une cardioprotection envers une ischémie-reperfusion du myocarde.

En 2006, Handa et al. [112] ont démontré que le MeP pouvait aggraver les conséquences de l'exposition de la peau aux ultraviolets. Ce qui n'est pas sans poser problème, car le MeP est souvent employé dans les formulations cosmétiques de type protection solaire.

En 2007, Prusakiewicz et al. [113] ont étudié les effets des parabènes sur des fractions cytosoliques de peau humaine, des cellules intactes et des keratinocytes normaux humains. Le potentiel d'inhibition d'enzymes responsables de la sulfatation des hormones stéroïdes, les sulfotransférases, a été proportionnel à la longueur de la chaîne alkyle (le BuP montrant le plus d'inhibition). Ces enzymes jouent un rôle majeur dans la clairance rénale des hormones stéroïdes. Selon les auteurs, une inhibition de leur action en viendrait à retarder l'élimination des hormones et à les accumuler dans le sang circulant. Ce mécanisme pourrait alors jouer dans la fonction de perturbateur endocrinien des parabènes. Le MeP, l'EtP et l'APHB n'ont montré qu'une très faible capacité voire aucune à inhiber les sulfotransférases.

En 2012, Taxvig et al. [114] ont réalisé des tests *in vitro* de transactivation des récepteurs PPAR γ d'adipocytes par différents polluants environnementaux, dont les parabènes. Les résultats ont montré que le BuP avait la capacité de stimuler l'adipogenèse des cellules et entraînait un relargage de leptine, adiponectine et résistine qui sont des protéines produites par les cellules adipeuses. Le BuP a également montré sa capacité à activer les récepteurs PPAR γ , et pourrait, selon les auteurs, être un médiateur de l'effet adipogénique. Ces deux effets, relargage de protéines et activation des récepteurs PPAR γ , pourraient interférer avec la voie de développement de l'obésité. C'est, à ce jour la seule étude *in vitro* qui montre un tel effet.

Ces études sont toutefois isolées et ne permettent pas de confirmer les différents effets observés.

Depuis 2004, différentes études *in vitro* et *in vivo* ont été menées sur les parabènes et leurs différentes toxicités. Certains domaines ont été peu explorés tels que la génotoxicité, tandis que d'autres ont fait l'objet de plusieurs études successives comme pour les études sur l'Homme.

L'activité œstrogénique est le thème du plus grand nombre d'études publiées depuis 2004. Selon ces études, les parabènes possèderaient la capacité de stimuler l'activité œstrogénique par un effet agoniste sur les récepteurs aux œstrogènes. Cette capacité serait accrue avec l'augmentation de la longueur de la chaîne alkyle. Cet effet a été prouvé *in vitro*, mais les effets *in vivo* ne sont pour l'instant pas évidents.

Récemment, des travaux conduits notamment sur des poissons, ont mis en évidence la capacité des parabènes à exercer une activité anti-androgénique, par un effet antagoniste sur les récepteurs aux androgènes. Cette activité serait elle aussi proportionnelle à la longueur de la chaîne alkyle.

D'autres études ont été réalisées, traitant de troubles neurologiques, de lien avec l'obésité, d'influence comportementale. Ces études restent cependant isolées et leurs observations n'ont pas été confirmés.

Les résultats obtenus *in vivo* semblent difficiles à extrapoler chez l'Homme, car les espèces testées, souvent des poissons, sont assez éloignées de notre fonctionnement physiologique. Par ailleurs, les études cliniques conduites chez l'Homme en utilisant des marqueurs biologiques, n'ont pas confirmé les résultats des études chez l'animal.

IV. USAGE ET REJET DANS L'ENVIRONNEMENT

1. Sources de contamination directe

La synthèse de l'acide *p*-hydroxybenzoïque et des parabènes a commencé dans les années 20. Ces molécules étaient employées pour leur vertu antibactérienne et antifongique dans les formulations pharmaceutiques. Leur utilisation en tant qu'additifs alimentaires date des années 60 [1]. Aujourd'hui, les parabènes sont utilisés en majorité dans l'industrie cosmétique. On les retrouve également dans l'industrie pharmaceutique en tant que conservateurs et plastifiants dans les médicaments, dans l'industrie agroalimentaire, mais également dans l'industrie du tabac et dans l'industrie chimique pour la formulations de certains vernis et colles [28]. Ashland Inc. (Etats-Unis), Triveni Chemicals (Inde), Ueno Fine Chemicals Industry Ltd. (Japon) et Elly Chemical Industry Co. Ltd. (Chine), comptent parmi les principales industries synthétisant et commercialisant les parabènes.

Les parabènes appartiennent à la catégorie des produits chimiques à faible volume de production avec une production pouvant varier de 10 à 1000 tonnes/an selon la molécule [106]. Peterson *et al.* ont estimé en 2007 et en Europe, une production de 500 tonnes de MeP, de 1000 tonnes d'APHB, de 50 tonnes d'EtP, de 10 tonnes de PrP et de 10 tonnes de BuP [28]. La suppression du PrP de la liste des additifs alimentaires autorisés, ainsi que la diminution de fréquence d'utilisation de parabènes dans les formulations cosmétiques ont certainement modifié ces données de production depuis 2007 en Europe. En outre, Eriksson *et al.* ont observé une diminution de produits contenant des parabènes commercialisés au Danemark entre 2000 et 2004 [106]. En revanche, en 2013, Guo *et al.* ont démontré la présence de MeP et PrP dans 40% de produits cosmétiques testés aux Etats-Unis et du BuP dans 20% (sur un total de 170 produits dont 41 rincés) [115].

Les rejets de ces industries de production constituent une source de contamination directe dans l'environnement. Cependant, les rejets réels n'ont pas été mesurés à l'heure actuelle. Certaines études montrent une présence plus importante de parabènes dans des zones côtières ou de rivière à proximité d'industries [116-120].

2. Sources de contamination indirecte

L'utilisation de produits contenant des parabènes engendre une contamination indirecte de l'environnement. En effet, les parabènes utilisés dans les cosmétiques et produits de soins corporels (gels douche, shampoings, dentifrices, etc.) se retrouvent quotidiennement dans les eaux usées domestiques. En revanche, les parabènes incorporés aux médicaments et aliments sont rapidement et presque entièrement métabolisés dans le corps humain. Comme il a pu être démontré précédemment, l'élimination se fait essentiellement dans les urines sous forme de parabènes conjugués [40].

Les rejets totaux de parabènes (air et eau) ont été évalués par Peterson *et al.* pour l'année 2007 en Europe. Ceux-ci s'élevaient à 0,3% de la production pour l'APHB, et à 2% pour les MeP, EtP, PrP et BuP chacun. Selon l'estimation d'Eriksson *et al.*, 3,4 tonnes de parabènes ont été rejetés par le biais de déchets solides au Danemark durant l'année 2000 [106].

3. Introduction dans l'environnement

a. Les stations d'épuration (STEP)

Influents de STEP

Plusieurs auteurs [116, 120-122] ont noté des différences de concentration en fonction de la nature des rejets (domestiques, industriels ou hospitaliers) et de la taille des agglomérations. Comme le montre la figure 4, les MeP et PrP sont les molécules les plus fréquemment détectées dans les influents de STEP (avec des concentrations allant jusqu'à 459000 ng/L pour le MeP et jusqu'à 129000 ng/L pour le PrP et une concentration moyenne de 5957 ng/L pour le MeP et de 2238 ng/L pour le PrP). Ce sont par ailleurs les molécules les plus fréquemment utilisées dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique [1]. Les données utilisées afin de réaliser la figure 4 sont regroupées dans le tableau disponible en Annexe 1.

Concentrations moyennes en parabènes dans les influents de STEP

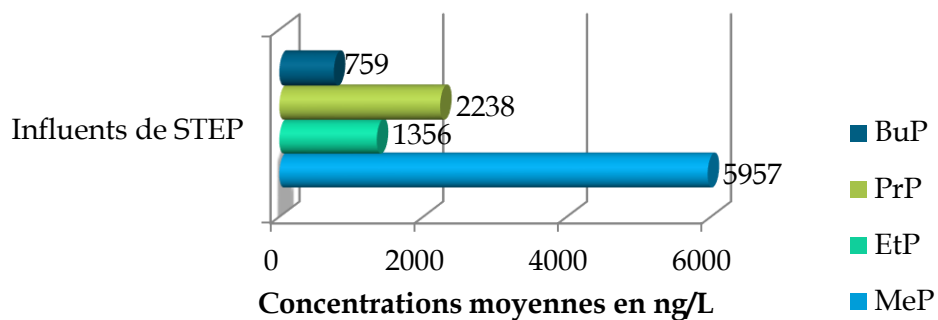


Figure 4 : Concentrations moyennes en parabènes mesurées dans les influents de STEP

Certaines études ont souligné un lien entre la concentration en parabènes dans les influents de STEP et la saison. En effet, les périodes sèches seraient plus propices à de fortes concentrations en parabènes. Ceci peut s'expliquer par une utilisation plus répandue de produits cosmétiques comme les écrans solaires à cette période, mais aussi par le fait qu'en période humide ou pluvieuse les concentrations sont diluées par les précipitations [123-125]. Les concentrations en parabènes dans les influents de STEP varient également selon le nombre d'habitants raccordés à la STEP.

Enfin, des études ont mis en évidence des variations de concentrations en parabènes selon l'heure et le jour de prélèvement. En effet, les eaux grises arrivant dans les STEP aux heures habituelles de toilette des ménages correspondent à une hausse des concentrations en parabènes. De la même manière, les concentrations en parabènes dans les influents de STEP sont plus importantes et régulières les jours de la semaine (lundi à vendredi) que les week-ends [116, 119, 126].

Effluents de STEP

Plusieurs auteurs ont montré la présence de parabènes dans les rejets de STEP [125, 127, 128]. Les résultats des concentrations mesurées dans les effluents de STEP de différents pays sont réunis dans la figure 5. Selon ces résultats, le MeP et le PrP sont les parabènes présents en plus fortes concentrations et les plus fréquemment détectés en sortie de STEP (avec une moyenne de 30 ng/L et de 20 ng/L pour le MeP et le PrP respectivement). Les données utilisées afin de réaliser la figure 5 sont regroupées dans le tableau disponible en Annexe 2.

Concentrations moyennes en parabènes dans les effluents de STEP

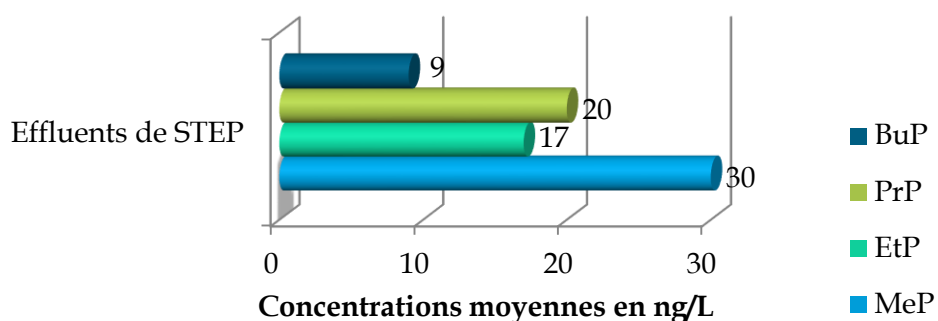


Figure 5 : Concentrations moyennes en parabènes mesurées dans les effluents de STEP

L'introduction de parabènes dans l'environnement par le biais des STEP se fait par le rejet d'eau traitée contenant encore des molécules n'ayant pas été éliminées par le traitement. Le tableau VI regroupe les données concernant l'abattement des molécules de la famille des parabènes selon différents types de traitement dans les STEP. Ces molécules sont relativement bien éliminées par les traitements en station d'épuration comme le montrent les pourcentages d'élimination en général supérieurs à 98% [123, 127, 129]. Cependant, les parabènes qui n'ont pas été éliminés sont rejetés par le biais de l'eau traitée dans les eaux continentales.

Tableau VI : Efficacité de traitement de différentes STEP

Lieu, Date	Type de traitement	n	% de suppression							Ref
			MeP	EtP	PrP	BuP	BzP	i-PrP	i-BuP	
Espagne 2010	Traitement par boues activées	11	99,4	99,5	99,7	>98,4	-	-	>96,2	[127]
Suisse 2006	Traitement par boues activées ± filtration sable	7	96,1	98,5	99,5	99,5	-	-	-	[123]
Danemark 2010	Traitement par boues activées ± filtration sable	2	98,7	98,1	99,2	95,1	>99	-	-	[121]
Canada 2004	Non documenté	8	91,9	90	98,6	91	-	-	-	[130]
Chine 2008	Traitement par boues activées	4	99,6	99,4	98,6	98,9	-	-	-	[119]
	Traitement par boues activées et bioréacteur	4	99,2	99,4	98,2	98	-	-	-	
Angleterre 2007	Traitement par boues activées	20	99,8	99,7	99,2	>99	-	-	-	[125]
	Traitement par lits à filtration	20	98,2	93,6	94,1	>99	-	-	-	
Chine 2010	Non documenté	4	98,7	99,4	99,4	-	-	-	-	[129]
	Non documenté	4	73,4	81,5	94,3	-	93,7	-	-	
Tunisie 2010	Traitement par boues activées	3	73,6	>99	88,1	91,7	93,2	-	-	[131]
Allemagne 2010	Non documenté	4	>99	>99	>99	>99	-	-	-	[132]
Espagne 2009	Non documenté	3	-	-	99,5	-	-	-	-	[133]
Etats-Unis 2002	Coagulation-floculation-sédimentation	4	95,2	-	-	-	-	-	-	[124]
Espagne 2006	Traitement par boues activées	4	>99	>99	85,6	>99	-	-	-	[122]
Etats-Unis 2007	Traitement boues activées et UV	2	-	-	99,7	-	-	-	97,3	[134]
	Traitement boues activées et chloration	1	-	-	>99	-	-	-	>99	
	Traitement boues activées et chloramination	1	-	-	66,7	-	-	-	38	
Espagne 2009	Non documenté	1	-	-	>99	>99	-	-	-	[135]
Espagne 2011	Non documenté	3	98,4	99,5	99,5	96,4	-	>99	-	[120]
Espagne 2009	Traitement boues activées	4	97,8	85,2	95,1	-	86,3	-	-	[136]
Etats-Unis 2007	Nitrification/dénitrification et UV	8	>97	-	-	-	-	-	-	[27]

Certains traitements seraient plus efficaces que d'autres. En effet, les traitements par boues activées semblent plus efficaces que ceux à lits de filtration [125] et que les traitements par le chlore [70].

Des contaminations ponctuelles peuvent également avoir lieu lors d'épisodes de fortes pluies. Les débordements d'eaux usées non traitées ne sont pas réellement fréquents, mais peuvent survenir [123, 137]. De la même manière, des fuites peuvent donner lieu à la contamination de l'environnement. Ces fuites peuvent survenir lors du traitement de l'eau dans les fosses septiques ou les systèmes d'assainissements non collectifs préalables à l'arrivée des eaux usées dans les STEP [126, 138].

Boues de STEP

Des concentrations en parabènes ont été mesurées dans les boues de STEP [139-141]. Les résultats sont présentés dans le tableau VII.

En moyenne, les concentrations en parabènes mesurées sont de l'ordre de 10 ng/g de boue humide. 50 à 60% des boues sont utilisées par la suite pour l'épandage des terres agricoles. Les boues de STEP représentent seulement 2% du total des boues d'épandage [142].

Les parabènes contenus dans ces boues pourraient contaminer les cultures et les eaux souterraines. Cependant, des résultats de cultures suite à l'épandage de biosolides n'ont pas montré la présence de parabènes dans les produits récoltés [141].

Tableau VII : Concentrations mesurées dans les boues de STEP

Parabènes	Site	n	Moyenne	%>LOQ	Etendue	Référence
Methylparabène	Boues de 3 STEP (Espagne)	38		95	<1,7-26,2 ng/g	[139]
	Boues de 1 STEP (Chine)	4			0-10 ng/g sec	[119]
	Boues de 1 STEP (Chine)	5	31,75 ng/g			[140]
	Boues de 1 STEP (Canada)	15	7,14 ng/g sec			[141]
	Boues (Corée)	40	60,5 ng/g	100	4,31-540	[143]
Ethylparabène	Boues de 3 STEP (Espagne)	38		74	<1,1-35,2 ng/g	[139]
	Boues (Corée)	40	0,193 ng/g	67,5	LOD-2,12 ng/g	[142]
Propylparabène	Boues de 1 STEP (Chine)	4			0-10 ng/g sec	[119]
	Boues de 1 STEP (Chine)	5	10,05 ng/g			[140]
	Boues (Corée)	40	2,01	90	LOD-32,5 ng/g	[142]
Butylparabène	Boues (Corée)	40	0,075 ng/g	30	LOD-1,36	[142]

Sauf indication contraire, les concentrations sont exprimées en poids de matière humide.

b. Sols

Les parabènes sont des conservateurs utilisés dans la nourriture et les médicaments pour animaux. De la même manière que chez l'Homme, les molécules sont facilement et rapidement métabolisées chez l'animal [1]. Des métabolites se retrouvent donc dans les déchets animaux et peuvent contaminer les sols. Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant les lixiviats de décharges.

L'enfouissement de déchets contenant encore des parabènes pourrait contribuer à la contamination des sols. La lixiviation pourrait alors entraîner des infiltrations d'eau contenant des parabènes dans les eaux souterraines.

Quelques études ont montré la présence de parabènes dans des échantillons de terres agricoles [144-146]. Le MeP et l'EtP y étaient détectés dans tous les échantillons à des concentrations de l'ordre du ng/g.

c. Autres sources

Les parabènes étant des composés très peu volatils, la provenance aérienne de ces contaminants représente une très faible source de contamination.

La figure 6 schématise les voies de contamination possibles des eaux par les parabènes.

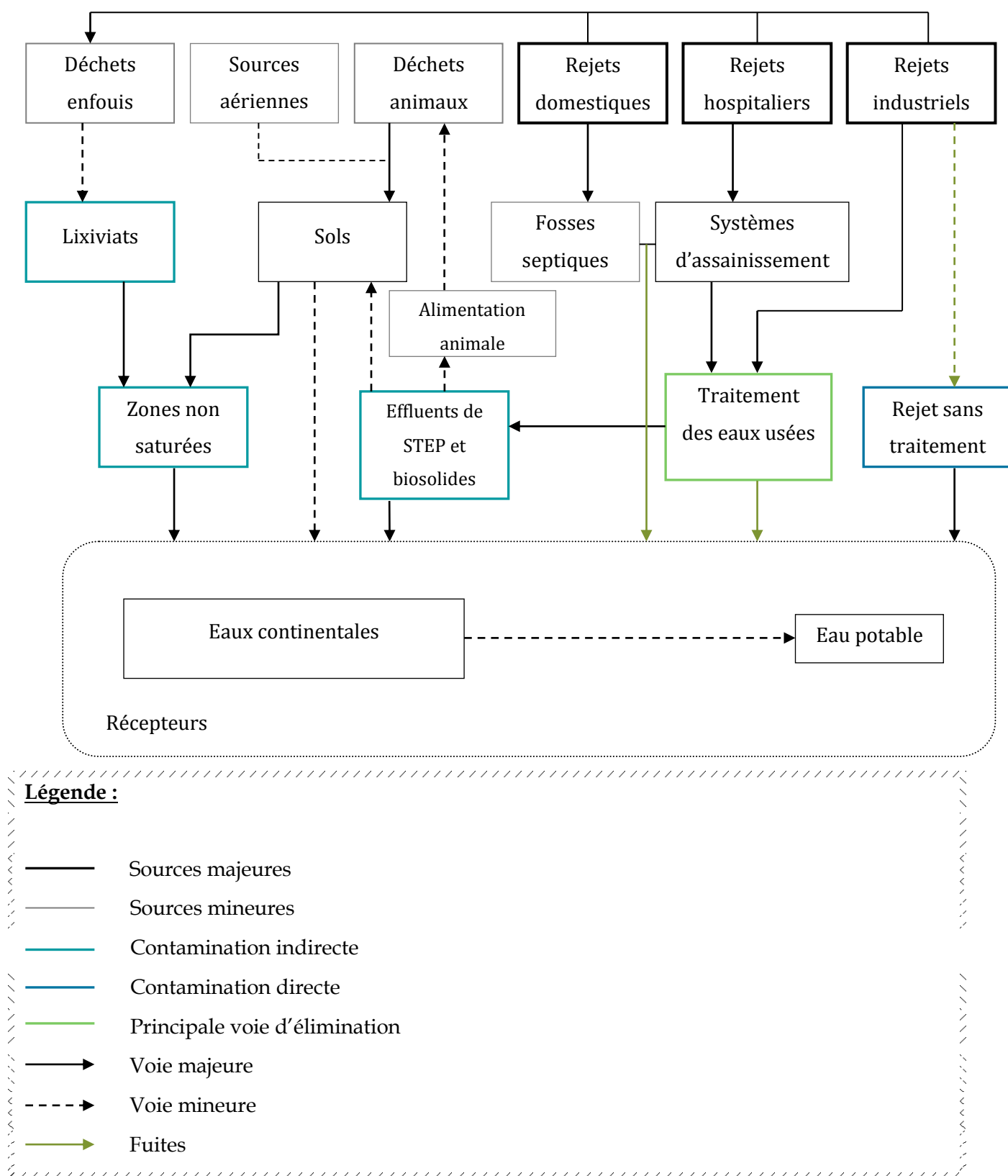


Figure 6 : Possibles voies de contamination par les parabènes d'après [138]

1. Dégradation

a. Dans l'eau

Dégradation biotique et abiotique

Les MeP, EtP, et PrP sont rapidement biodégradables [28, 147]. Le temps de demi-vie de biodégradation du BuP est de 13,5 heures environ. Celui du BzP est d'environ 14h et celui de l'i-BuP de 15h [28, 148, 149].

Comme les parabènes sont des esters, l'hydrolyse est plus facile et rapide en milieu alcalin. Elle a lieu dans les premières 24 heures [147]. En revanche, une résistance du BzP à l'hydrolyse a été observée en solution aqueuse par Lin et al [150].

Photodégradation

La photolyse pour les MeP, EtP, PrP, BuP, i-BuP et i-PrP est légère. En revanche, elle est importante pour le BzP en raison du cycle aromatique [149, 151]. Le temps de demi-vie a été évalué par Yamamoto et al. par un test à la lumière du soleil. Il a été évalué à 350 heures pour le BuP et l'i-BuP, et à 13 heures pour le BzP [149]. Selon Bledzka et al., la photolyse directe du BuP est efficace, mais la réaction est très lente [152]. La photolyse directe aurait lieu préférentiellement en milieu acide [153].

b. Dans l'air

Le temps de demi-vie des parabènes dans l'air a été mesuré par Peterson et al. Celui-ci est d'environ 10 heures pour les MeP, EtP, PrP et BuP [28].

c. Dans le biote

Selon les études de toxicocinétique réalisées chez l'animal, les parabènes sont rapidement absorbés, métabolisés et éliminés presque totalement dans les urines si l'exposition se fait par voie orale. Le principal métabolite est l'acide *p*-hydroxybenzoïque. Il est retrouvé sous sa forme libre dans les urines, mais aussi conjugué à la glycine, à l'acide glucuronique et au sulfate [1, 40].

d. Par les micro-organismes

Une expérience ayant mis en évidence des bactéries dégradant le MeP et le PrP a montré qu'il ne se formait aucun produit de dégradation en présence des bactéries. Celles-ci utiliseraient les parabènes comme source de carbone [154]. Eriksson et al. a montré en 2009 que les bactéries présentes sur le biofilm d'un système de réutilisation des eaux grises étaient capables de dégrader les parabènes [147]. Ceci expliquerait la forte élimination des parabènes dans les STEP au niveau du traitement secondaire par boues activées.

2. Sorption

Yamamoto et al. ont étudié en 2007 la sorption des parabènes sur les sédiments. Ils ont mis en évidence que le coefficient de sorption variait en fonction du pH de l'eau et du type de sédiments. Ils ont également déterminé que plus le pH de l'eau était alcalin, plus le coefficient de sorption diminuait [149].

La présence de parabènes de l'ordre du ng/g dans les sols montre que ces molécules sont capables de s'y adsorber également. La sorption de ces molécules dans les sols serait liée à la teneur en carbone organique du milieu et à l'hydrophobicité des molécules [145, 149].

Bazin et al. ont étudié en 2010 la persistance des parabènes dans le sol. Les molécules persistent une quinzaine de jours dans le sol, mais leur capacité de persistance augmente proportionnellement à la longueur de la chaîne alkyle [155].

3. Répartition spatiale et temporelle dans les eaux

Selon une unique étude, il semble que les parabènes soient préférentiellement présents dans la phase solide en suspension [137].

En 2008, Peng et al. ont observé des variations de concentrations en parabènes en fonction du débit d'une rivière en Chine. Ce débit variait en fonction des saisons. Les concentrations en parabènes dans l'eau semblaient plus importantes lors de périodes d'étiage (Octobre à Mars) [156]. Cette variation saisonnière a également été relevée par Loraine et al. en 2006 [124].

4. Bioaccumulation et bioconcentration

Selon l'Environmental Protection Agency (EPA), la bioconcentration définit l'imprégnation et la rétention d'une substance par un organisme aquatique en intégrant l'exposition par l'eau. La bioaccumulation, elle, définit l'imprégnation et la rétention d'une substance par un organisme aquatique en intégrant l'ensemble des modes d'exposition (eau, alimentation, sédiments).

Le facteur de bioconcentration (FBC) permet d'évaluer l'accumulation dans les tissus par un rapport entre la concentration d'une molécule dans un organisme vivant et celle mesurée dans son environnement. Ce facteur de bioconcentration a été calculé ou évalué pour les principaux parabènes par différents auteurs. Les résultats sont présentés dans le tableau 8. En revanche les facteurs de bioaccumulation des parabènes ne sont pas documentés.

Tableau VIII : Facteur de bioconcentration estimé ou calculé selon différents auteurs

Espèce	FBC des Parabènes					Référence
	MeP	EtP	PrP	BuP	BzP	
<i>Oryzias latipes</i>	-	-	-	440	750	[70]
• (logiciel)	6,4	16	44	110	110	[155]
• (logiciel)	3,2	9,1	112	38	-	[28]

Même si les résultats ne sont pas identiques selon les auteurs, on observe globalement que le facteur de bioconcentration est proportionnel à la longueur de la chaîne alkyle. Les parabènes à chaîne longue peuvent donc se concentrer plus facilement dans les organes.

De la même manière, la bioaccumulation des parabènes est proportionnelle à la longueur de la chaîne alkyle comme le montrent les données précédemment citées concernant les coefficients de partage octanol-eau. Du PrP et du MeP ont été retrouvés au niveau du foie, des muscles, des testicules, du cerveau et des tissus branchiaux de poissons [71].

La toxicité aiguë des parabènes pour les organismes aquatiques diminue avec l'augmentation de la longueur de la chaîne alkyle. En effet, le temps d'hydrolyse est plus important pour les parabènes à longue chaîne [70-72].

Il apparaît donc que les parabènes peuvent être dégradés rapidement dans les milieux aqueux et préférentiellement si le pH est alcalin. En revanche, la photolyse est plus efficace en milieu acide, mais n'a d'effet important que sur le BzP. Les temps de demi-vie des parabènes supérieurs à 10 heures lors d'une biodégradation, d'une dégradation par la lumière ou dans l'air montrent qu'ils sont des composés légèrement persistants dans l'environnement.

Les micro-organismes présents dans les boues de STEP utiliseraient les parabènes comme source de carbone sans engendrer de produits de dégradation.

La sorption des parabènes dans les sédiments et les sols dépend de la teneur en carbone organique de ces derniers et de l'hydrophobicité des molécules. Plus la chaîne alkyle sera longue, plus les composés vont s'adsorber facilement aux matrices solides et plus ils vont se concentrer dans les tissus du biote.

VI. TRAITEMENT ET DEVENIR DES PARABENES

Dans les STEP, l'épuration se fait selon trois niveaux de traitement :

- Les traitements primaires concernent uniquement les opérations mécaniques (relèvement, dégrillage, dessablage, dégraissage, décantation) et sont obligatoires.
- Les traitements secondaires sont soit des traitements biologiques par le biais de micro-organismes, soit des traitements physico-chimiques par le biais de réactifs et sont également obligatoires.
- Les traitements tertiaires, plus poussés, permettent d'éliminer l'azote, le phosphore, mais aussi les polluants résiduels. Ceux-ci sont facultatifs, et assez coûteux.

Les eaux sont ensuite rejetées en milieu naturel. Il a été établi que seulement 3% des volumes d'eau traités ne subissaient qu'un traitement primaire, et plus de 75% un traitement tertiaire supplémentaire. Les rejets directs sans traitement représentent quant à eux moins de 0,5% des volumes d'eau traités [157].

1. Biodegradation

a. Traitement biologique

Le traitement biologique le plus souvent étudié est celui par boues activées. Ce traitement est très efficace concernant l'élimination des parabènes dans les STEP [126, 158].

Principe : micro-organismes hétérotrophes qui dégradent la matière organique, aidés par l'ajout d'oxygène [157].

Un test en laboratoire a montré que les parabènes les plus fréquemment détectés en entrée de STEP, MeP et PrP, étaient éliminés à au moins 99% par les boues activées, en deux et quatre jours respectivement [127]. De plus, le traitement par boues activées est plus efficace que le traitement par le chlore [70].

b. Charbon actif

Principe : adsorption en surface de substances organiques dissoutes [157].

L'adsorption des molécules sur charbon actif est efficace si les molécules à éliminer sont faiblement solubles dans l'eau et si elles ont un fort coefficient de partage octanol-eau. C'est le cas des parabènes et surtout ceux possédant une longue chaîne alkyle. Hernandez-Leal et al. ont réalisé des expériences en laboratoire afin de vérifier l'efficacité de ce type de traitement sur les micropolluants. Le charbon actif en granulé et en poudre s'est montré efficace pour l'élimination des parabènes (>90%). L'adsorption physique des filtres à charbon actif tend à diminuer avec le temps, leur efficacité diminue alors. Les produits de dégradation n'ont pas été étudiés lors de cette expérience [159].

c. Filtration

Principe : élimination de matières organiques solubles sur un milieu granulaire fin [157].

La filtration lente sur sable, utilisé comme traitement tertiaire dans certaines STEP a montré une meilleure élimination des parabènes. La formation, dans ce système, d'un biofilm capable d'une biodégradation significative de composés organiques pourrait expliquer cette élimination, et ce sans l'apparition de produits de dégradation [121, 123].

2. Oxydation

Principe : élimination de matières organiques par l'utilisation d'un oxydant [157].

a. Chlore

En 2006, une expérience a été réalisée par Canosa et al. afin d'observer la réaction des parabènes en présence de faibles quantités de chlore libre, équivalentes à celles présentes dans l'eau du robinet [160]. La réaction de chloration a été très rapide et ce, même en présence de faibles concentrations de chlore. La chloration se produit au niveau du carbone en *ortho* du cycle, celui en *para* étant

bloqué par le groupement ester. La réaction a lieu plus facilement à pH alcalin (entre 7,3 et 8,0) en présence d'acide hypochloreux.

La chloration a lieu rapidement mais est transitoire. Les composés subissent une deuxième chloration et deviennent des composés dichlorés qui présentent une résistance à d'autres substitutions par le chlore et à des réactions de clivage du cycle aromatique même lors de la présence de relatives hautes concentrations de chlore [160]. Terasaki et al. ont observé en 2012 que la présence de produits chlorés est importante en début de réaction. La présence de produits dichlorés est nulle en début de réaction mais s'accroît par la suite [137]. Les molécules se combinent donc rapidement à deux atomes de chlore.

Le tableau IX montre que des parabènes chlorés peuvent être détectés dans différentes matrices, et notamment dans les rejets de STEP.

Tableau IX : Concentrations en dérivés chlorés de parabènes mesurées dans différentes matrices

Parabènes	Matrice	n	Moyenne	%>LOQ	Etendue	Référence
ClMeP	Influent de STEP	11	40 ng/L	100	12-61 ng/L	[127]
	Effluent de STEP	11	1,2 ng/L	18	<0,3-6,9 ng/L	[127]
ClBzP	Eau de piscine	6	<10 ng/L	0	<10 ng/L	[161]
Cl₂MeP	Influent de STEP	11	46 ng/L	100	8,0-90 ng/L	[127]
	Effluent de STEP	11	2,6 ng/L	45	<0,9-12 ng/L	[127]
	Eau de piscine	6	<10 ng/L	0	<10 ng/L	[161]
	Eau de rivière	4	4,33 ng/L	25	<5,6-6,1 ng/L	[137]
	Influent de STEP	2		100	2100-2300 ng/L	[137]
Cl₂EtP	Influent de STEP	2		100	170-410 ng/L	[137]
Cl₂PrP	Eau de rivière	4		25	<10-28 ng/L	[137]
Cl₂ i-PrP	Eau de piscine	6	25 ng/L	16,7		[161]

La présence de brome dans l'eau du robinet intervient dans la réaction des parabènes avec le chlore. La réaction de bromation est beaucoup plus favorable que la réaction de chloration (surtout à 38°C). Les espèces bromées sont donc suspectées d'être les principaux produits de dégradation des parabènes dans l'eau chlorée du robinet, surtout celle préparée à partir des aquifères des

régions côtières contenant du brome [160]. Cependant, la présence de tels composés n'a pour l'instant pas été étudiée dans les eaux.

b. Dioxyde de chlore

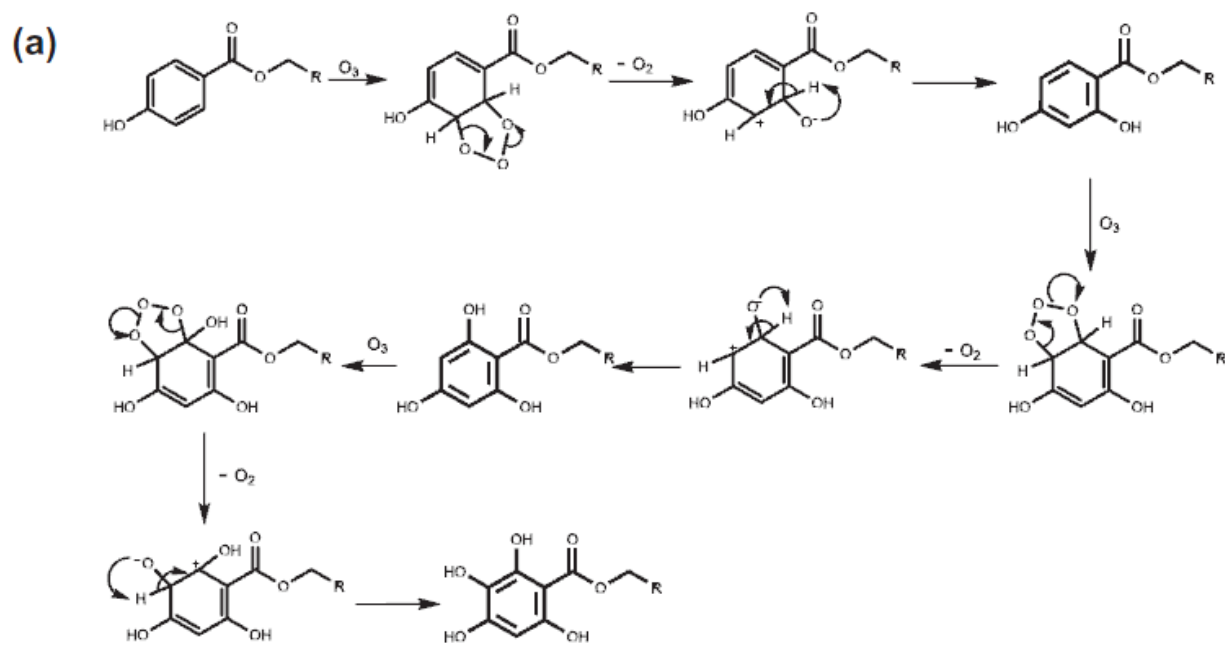
Andersen et al. ont observé en 2007, que le traitement de l'eau contenant des parabènes par le dioxyde de chlore (ClO_2) démontrait une bonne efficacité d'élimination (entre 96 et 99% selon le type de parabène) mais entraînait par ailleurs la formation de chloroforme. Les concentrations en chloroforme mesurées étaient de l'ordre du $\mu\text{g/L}$ [126].

c. Ozone

L'ozone (O_3) est un agent oxydant de type sélectif. La principale réaction ayant lieu lors de la mise en présence de parabènes et d'ozone, est l'hydroxylation du cycle aromatique et de la chaîne ester. En raison de la nature électrophile de l'ozone, cette molécule ne peut réagir qu'avec le cycle aromatique des parabènes. La décomposition de l'ozone dans l'eau engendre la formation de radicaux hydroxyles ($\cdot\text{OH}$). Ces radicaux sont les seules espèces capables de réagir avec la chaîne ester des parabènes [162].

L'hydroxylation du cycle aromatique produit une série de composés hydroxylés générés par une réaction directe avec l'ozone ou un radical hydroxyle (Figure 8). Les deux principaux produits de dégradation identifiés sont l'hydroquinone et l'acide *p*-hydroxybenzoïque (Figure 9). La réactivité des parabènes vis-à-vis de l'ozone est dans l'ordre croissant $\text{MeP} < \text{EtP} < \text{PrP} < \text{BuP}$ [162].

Le traitement par l'ozone s'est avéré plus efficace que celui par irradiation UV [163]. Après vingt minutes d'ozonation, Hernandez-Leal et al. ont observé une élimination de plus de 99% des parabènes présents en début de réaction [159].



(a) : Hydroxylation du cycle aromatique par l'ozone.

(b) : Hydroxylation du cycle aromatique par le radical hydroxyle.

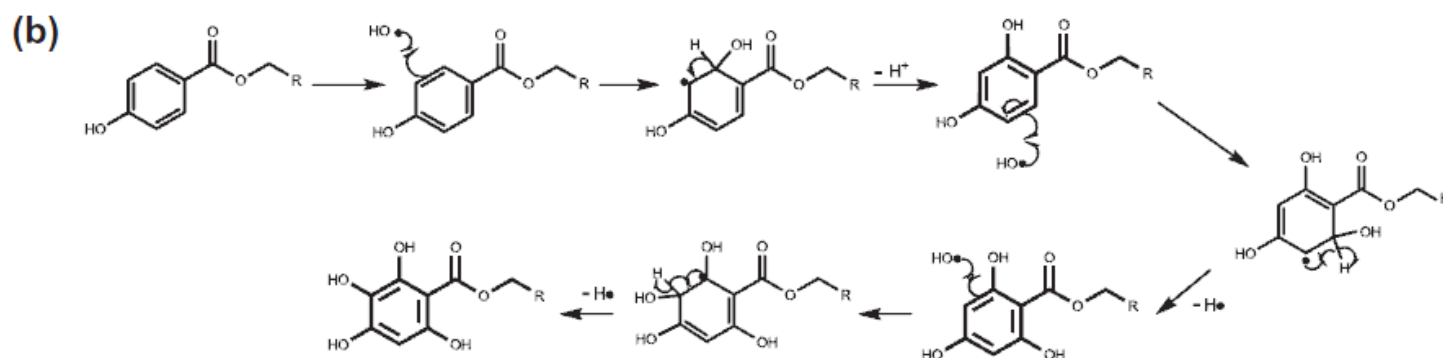


Figure 7 : Schéma d'hydroxylation du cycle aromatique par l'ozone et le radical hydroxyle d'après [162]

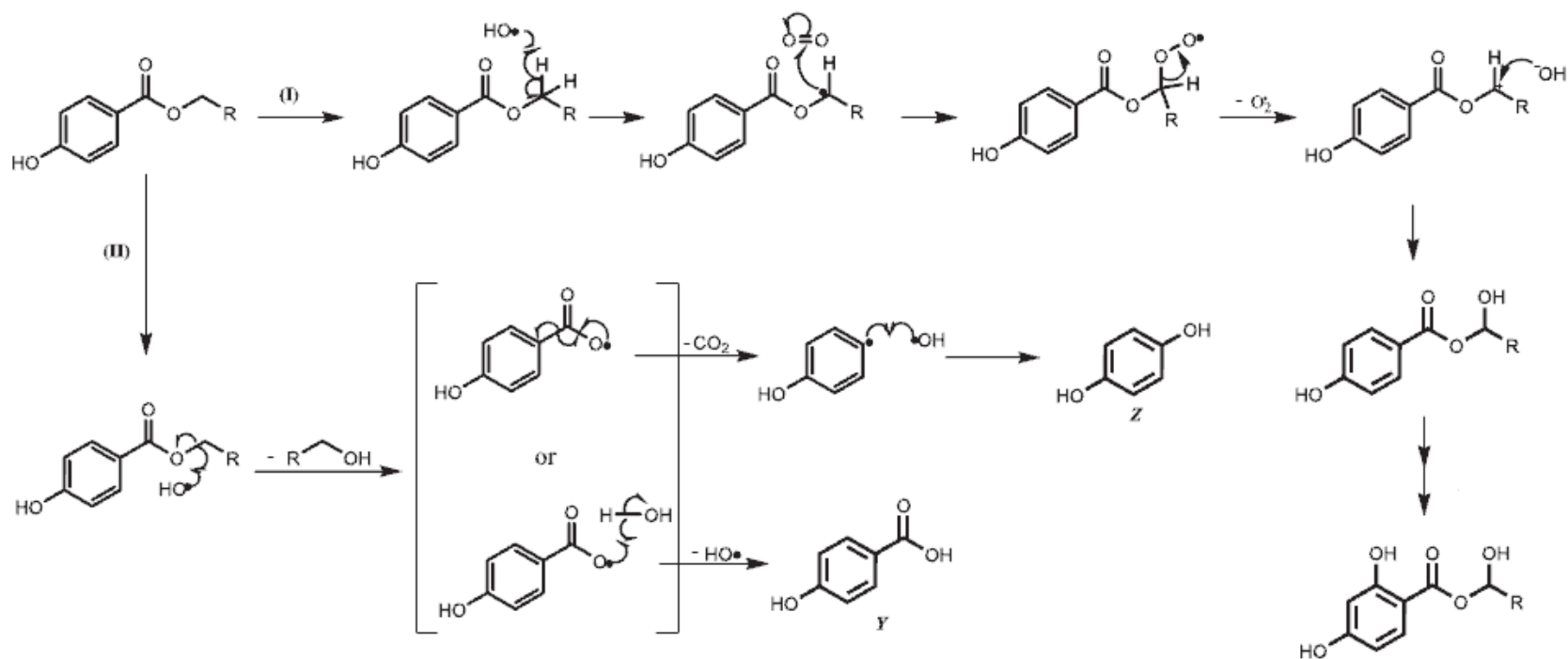


Figure 8 : Schéma de réaction par action du radical hydroxyle sur la chaîne ester et formation de produits de réaction d'après [162]

(I) : Réaction du radical hydroxyle sur la chaîne ester

(II) : Réaction de formation de produits de dégradation (Y : acide *para*-hydroxybenzoïque, Z : hydroquinone)

d. Ultraviolets

L'irradiation a surtout été étudiée pour le BuP et le BzP. La dégradation est due principalement à la réaction avec l'oxygène singulet [151, 153]. En 2009, Bledzka et al. ont montré que la photolyse du BuP à 254 nm était efficace mais très lente (99% d'élimination après 1,5 heure de traitement). La réaction serait encore plus lente en solution alcaline. Dans le cas de la photolyse, les radicaux libres n'interviendraient pas dans la réaction [164].

Le traitement par irradiation peut être réalisé uniquement par des ultraviolets (UV), mais des catalyseurs peuvent intervenir dans la réaction. Ces catalyseurs sont généralement le dioxyde de titane (TiO_2) ou l'eau oxygénée (H_2O_2). On parle alors de procédés d'oxydation avancé. Des radicaux libres sont formés consécutivement à l'oxydation.

En 2010, Bledzka et al. ont étudié le système $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$ pour la décomposition du BuP. Ce système semble efficient et rapide pour l'élimination de ce parabène. La dégradation ne générerait quasiment aucun sous-produits. En revanche, la composition de l'eau pourrait influencer le rendement de réaction. Dans cette expérience, l'oxydation a été accélérée sous conditions naturelles [151, 152].

En 2011, Lin et al. ont étudié le système TiO_2/UV pour la décomposition du BzP. La réaction photocatalytique a été plus rapide et efficace par rapport à l'hydrolyse ou à la photolyse directe. Ils ont observé la formation de nombreux produits de dégradation de nature acide due à la diminution du pH de la solution au cours de l'expérience. En fin de réaction, une minéralisation totale du BzP a été observée [150].

e. Chloramination

Trenholm et al. ont mis en évidence en 2008, que le traitement tertiaire par chloramination était beaucoup moins efficace que celui par irradiation UV ou par chloration [134]. Les produits de dégradation n'ont cependant pas été étudiés.

Le traitement par boues activées se montre très efficace pour l'élimination des parabènes dans les eaux usées brutes. L'association à d'autres traitements (secondaires et tertiaires) améliore l'efficacité d'élimination de ces composés. Lors des traitements oxydatifs, l'ozone est plus efficace que le chlore. Mais dans les deux cas, des produits de dégradation se forment, notamment des composés chlorés qui semblent persistants. La photolyse est efficace, mais la cinétique de réaction est très lente. Les procédés d'oxydation avancés (systèmes $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$ et TiO_2/UV) sont plus rapides et efficaces, mais n'ont été étudiés que sur le BuP et le BzP.

La formation de parabènes chlorés intervient également rapidement lors du contact de produits en contenant avec l'eau du robinet. Des réactions entre les parabènes et du brome pouvant être contenu dans l'eau, ont lieu préférentiellement avec cette molécule, plutôt qu'avec le chlore. Les produits de dégradations bromés pourraient posséder une persistance et une toxicité plus importante que les produits chlorés.

VII. CONCENTRATIONS EN PARABÈNES MESUREES DANS L'ENVIRONNEMENT

1. Concentrations mesurées dans les eaux continentales

La présence de parabènes dans les eaux continentales s'explique surtout par les rejets de STEP ainsi que les rejets industriels. La fréquente utilisation de MeP et de PrP, le plus souvent en mélange, dans les formulations cosmétiques permet d'expliquer une fréquence de détection plus élevée pour ces composés. Une seule étude a recherché la présence d'acide *p*-hydroxybenzoïque dans l'eau de rivière [136]. D'autres études devraient être menées afin d'évaluer l'occurrence dans l'environnement de cette molécule, qui est le métabolite commun des parabènes.

Des analyses réalisées en plusieurs endroits dans une même rivière peuvent montrer des variations importantes de teneur en parabènes. L'observation de ces fortes teneurs a pu être reliée à la présence de rejets de STEP ou d'activités industrielles [14, 123, 125, 165].

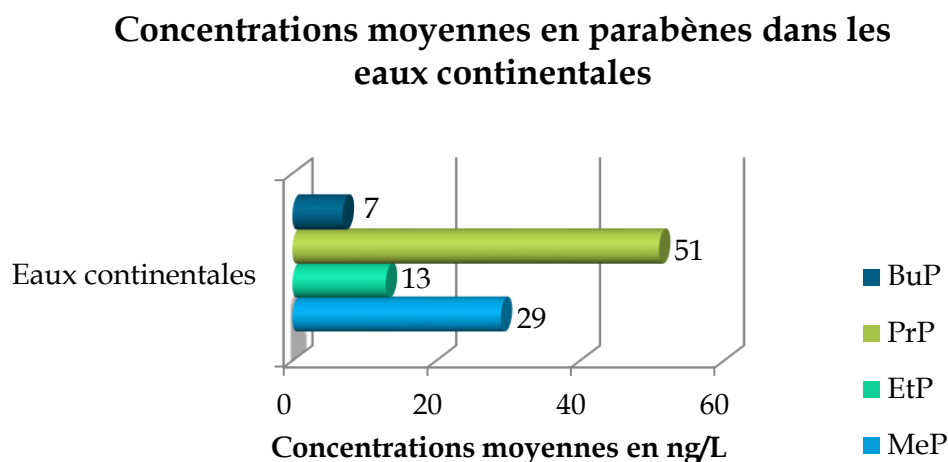


Figure 9 : Concentrations moyennes en parabènes mesurées dans les eaux continentales

Les données utilisées afin de réaliser la figure 7 sont regroupées dans le tableau disponible en Annexe 3.

2. Concentrations mesurées dans les sédiments

L'occurrence des parabènes dans les sédiments a fait l'objet d'un petit nombre d'études. Les concentrations les plus élevées ont été observées pour le MeP (45,5 ng/g), l'EtP (5,10 ng/g) et le PrP (64,5 ng/g). Les fréquences de détection sont plus élevées par rapport à la fraction dissoute, cependant le faible nombre de résultats ne permet pas de mettre en évidence une différence significative. La fréquence de détection des MeP, EtP et PrP est plus importante que pour les autres parabènes recherchés.

Concentrations moyennes en parabènes dans les sédiments

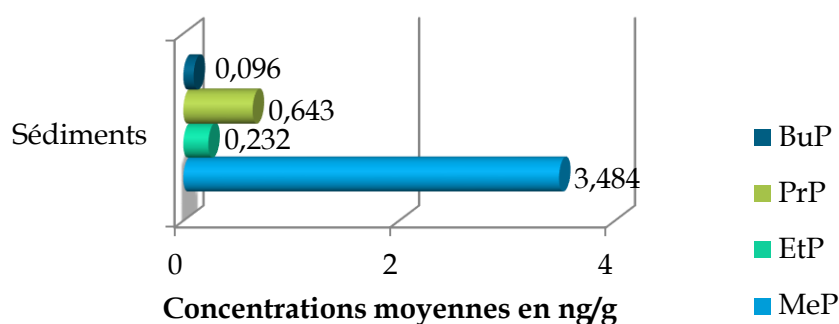


Figure 10 : Concentrations moyennes en parabènes mesurées dans les sédiments

Les données utilisées afin de réaliser la figure 8 sont regroupées dans le tableau disponible en Annexe 4.

3. Concentrations mesurées dans les eaux potables et conditionnées

Un nombre très faible de publications s'est intéressé à la mesure de la présence de parabènes dans les eaux potables et conditionnées. La majorité des études n'a détecté de parabènes ni dans l'eau du robinet, ni dans les eaux embouteillées [124, 144]. Tandis que Blanco et al. ont mis en évidence en 2009, la présence de MeP (40 ng/L) et d'APHB (57 ng/L) dans l'eau du robinet en Espagne [136]. Casas Feirrer et al. ont, quant à eux, détecté 17 ng/L de MeP dans plusieurs échantillons d'eau du robinet en Espagne en 2011 [166].

Aucune donnée n'est disponible quant au comportement des parabènes en filière de potabilisation. Seules des données concernant l'irradiation Ultraviolets (UV) du BuP montrent que les doses d'irradiation appliquées généralement à la potabilisation de l'eau sont trop faible pour permettre la décomposition du BuP [164].

4. Concentrations mesurées dans le biote aquatique

Une publication a montré la présence de parabènes dans la chair de poissons pêchés en mer aux Philippines [167]. Les parabènes les plus fréquemment mesurés ont été le MeP et le PrP à des concentrations allant de 0,011 ng/g à plus de 3600 ng/g. Les poissons vivant dans les fonds marins présentaient des teneurs en parabènes supérieures à celles des poissons des eaux de surface. Une autre étude a également montré la présence de parabènes dans la chair de poissons provenant de la même baie. Des concentrations allant jusqu'à 3450 ng/g de chair ont été mesurées. De telles concentrations pourraient être expliquées par un rejet direct d'eau polluée dans la baie provenant d'industries [168]. Ce sont actuellement les seules données concernant les concentrations en parabènes retrouvées au niveau des populations aquatiques.

5. Concentrations mesurées dans d'autres milieux

a. Concentrations mesurées dans les eaux de baignade

La présence de parabènes dans les eaux de piscines a été faiblement étudiée. Les différents travaux disponibles montrent que le BuP est détecté dans l'eau à des concentrations très variables (13,7-77,5 ng/L) [133, 135, 144, 161]. Nunez et al. ont montré que du BuP et du BzP pouvaient être détectés à de fortes concentrations suite à la mise en présence de produits solaires dans l'eau de piscine [144]. Terasaki et al. ont montré en 2008 que des parabènes chlorés et dichlorés pouvaient être détectés dans l'eau de piscine de l'ordre de la dizaine de ng/L [161]. Ces travaux effectuaient des mesures sur un faible nombre d'échantillons à chaque fois. Cependant, la présence de ces parabènes dans l'eau de baignade a été attribuée aux cosmétiques portés par les baigneurs [161].

b. Concentrations mesurées dans les précipitations

Actuellement, aucune donnée n'est disponible concernant la détection de parabènes dans les précipitations.

c. Concentrations atmosphériques

Des mesures de concentrations en parabènes ont été effectuées dans l'air extérieur et dans différents commerces en 2010 en Espagne [169]. Des concentrations plus élevées ont été relevées pour le MeP, allant de 2,4 ng/m³ en extérieur suburbain à 313,5 ng/m³ dans un salon de coiffure. La contamination est plus importante lors de l'utilisation en lieu clos d'un grand nombre de produits contenant des parabènes comme les produits utilisés dans les salons de coiffure.

d. Concentrations mesurées dans les eaux saumâtres et marines

Jonkers et al. ont étudié en 2009 la présence de parabènes dans différentes zones maritimes au Portugal. Du MeP et du PrP ont été détectés à des concentrations moyennes de 10 et 2 ng/L respectivement [170]. Bien que des parabènes aient été détectés dans la chair de poissons aux Philippines, la teneur en parabènes dans l'eau de la baie n'a pas été évaluée lors de ces études [167, 168]. La mer constitue certainement le lieu final de rejets contenant des parabènes.

La contamination des eaux continentales par les parabènes est bien réelle, mais reste peu documentée. Les composés ayant une chaîne alkyle longue sont moins fréquemment détectés dans les eaux. Cette faible fréquence de détection peut être expliquée par l'utilisation moins courante de ces molécules dans les formulations ainsi que leur capacité de sorption dans les sédiments et d'accumulation dans les tissus. Les valeurs moyennes retrouvées dans la plupart des études sont de l'ordre de 25 ng/L pour le MeP et de 22 ng/L pour le PrP. Certaines études ont signalé des valeurs extrêmes de 5000 ng/L pour le MeP, 5500 ng/L pour le PrP et de 830 ng/L pour l'EtP.

Les études menées sur d'autres milieux sont encore trop peu nombreuses pour établir des constats.

VIII. METHODES ANALYTIQUES EN MATRICE AQUEUSE

Depuis les premières études tentant de détecter les parabènes dans l'eau, un travail de recherche considérable a été effectué et les méthodes analytiques se sont affinées. Les moyens de détection se sont eux aussi considérablement améliorés.

De nombreuses expériences ont mis en œuvre une technique de séparation pour plusieurs micropolluants à la fois. Les méthodes d'analyses développées spécifiquement pour les parabènes dans l'eau sont plus rares [122, 136]. Le graphique suivant regroupe les méthodes d'analyses décrites dans 37 publications.

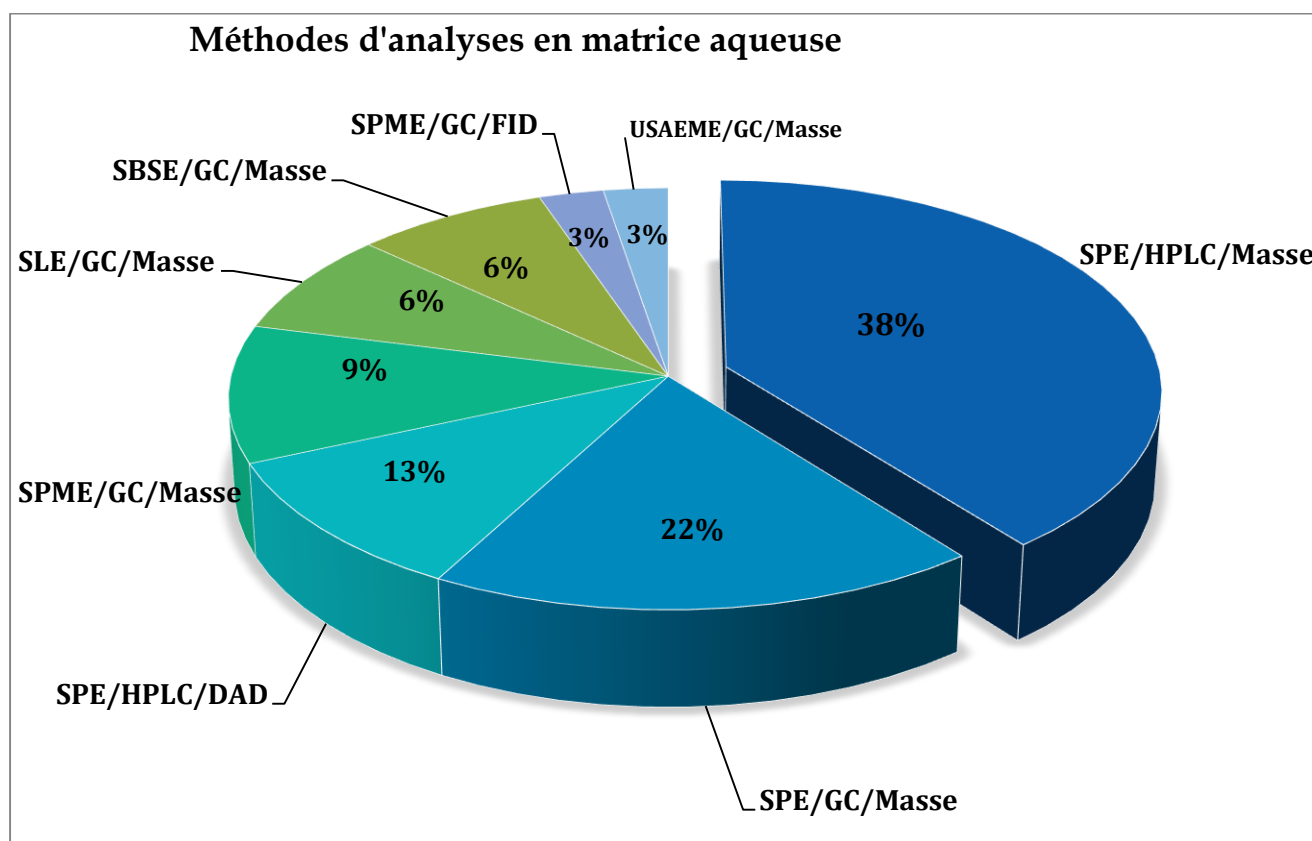


Figure 11 : Répartition des méthodes d'analyses des parabènes dans l'eau

[14, 72, 115-118, 120, 122, 126, 127, 129-134, 137, 140, 150, 156, 159-161, 166, 170-179]

<u>Légende :</u>	
DAD :	Détecteur à barrettes de diodes
FID :	Détecteur à ionisation de flamme
GC :	Chromatographie gazeuse
HPLC :	Chromatographie liquide à haute performance
SBSE :	Extraction en phase solide sur barreau d'agitation
SLE :	Extraction en phase liquide
SPE :	Extraction en phase solide
SPME :	Microextraction en phase solide
USAEME :	Microextraction emulsification assistée par ultrasons

L'extraction en phase solide suivie d'une séparation par chromatographie liquide et détection par spectrophotomètre de masse semble être la méthode la plus couramment employée pour analyser les parabènes dans l'eau. La séparation par chromatographie gazeuse nécessite une dérivation préalable et les rendements de réaction sont plus faibles.

La recherche précise de perturbateurs endocriniens en matrice aqueuse évolue constamment, parallèlement aux évolutions de l'innovation technique et des constats réalisés grâce aux travaux de recherche.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les différentes publications étudiées ont permis de constater que plus la longueur de la chaîne alkyle des parabènes augmente :

- plus leur solubilité diminue
- plus leur capacité d'accumulation dans les tissus augmente
- plus leur hydrolyse est longue
- plus leur absorption cutanée est lente et difficile
- plus leur toxicité aiguë diminue
- plus leur activité oestrogénique augmente
- plus leur activité anti-androgénique augmente
- plus leur persistance dans l'environnement est grande

Ce sont donc les parabènes à chaîne dite longue (PrP, BuP, BzP) qui sont susceptibles de causer le plus d'effets nocifs, tant pour les êtres humains que pour l'environnement. Le MeP, bien que particulièrement présent en milieu aquatique, ne semble pas préoccupant pour la santé humaine. En effet, celui-ci est très rapidement et entièrement métabolisé après ingestion car son hydrolyse est facile et cette molécule possède une faible capacité d'absorption. Les résultats des études toxicologiques sont assez inégaux concernant le MeP. Dans certaines études, il s'avère que celui-ci a un fort pouvoir œstrogénique, alors que dans d'autres, il est celui entraînant le moins d'effet. Globalement, les études montrent *in vitro*, que les parabènes possèdent une activité œstrogénique. Quelques études *in vivo* viennent conforter cette conclusion, mais leurs résultats ne sont pas extrapolables chez l'Homme. Les effets restent toutefois très inférieurs comparés aux effets de l'œstradiol.

Les trois mécanismes pouvant agir en synergie dans le comportement de perturbateur endocrinien mis en évidence par ces études sont :

- l'action d'agonistes aux récepteurs œstrogéniques
- l'action d'antagonistes aux récepteurs androgéniques
- l'action d'inhibition des sulfotransférases (mécanisme indirect agissant sur les enzymes nécessaires à la régulation de l'action des œstrogènes).

Si le premier de ces mécanismes est maintenant identifié, d'autres études futures pourront peut-être confirmer les deux autres, ainsi que leur action en synergie.

Le nombre d'études épidémiologiques disponibles a augmenté ces dernières années. Elles n'ont cependant pas permis de mettre en évidence un lien entre l'exposition aux parabènes et une infertilité chez l'homme, une modification de la distance ano-génitale chez le nouveau-né de sexe masculin, une modification du poids ou de la taille du nouveau-né et une sensibilisation allergique par l'alimentation chez les enfants.

Les parabènes peuvent être introduits dans l'environnement par plusieurs biais, mais les voies principales sont le rejet direct en milieu aquatique et le rejet après traitement en STEP. Même si ces molécules sont très bien neutralisées par différents traitements, il en reste une partie faible mais non négligeable qui est rejetée dans l'environnement.

Les parabènes sont retrouvés fréquemment (avec une détection quasi systématique) dans les milieux aquatiques. Les parabènes détectés en plus grande quantité sont le MeP et le PrP, et ce, aussi bien en amont et aval des STEP que dans les eaux continentales. Ceci peut être expliqué par leur utilisation plus courante dans les produits de soins corporels et autres produits industriels. Quelques données montrent également que ces parabènes sont détectés dans les sédiments et dans les boues de STEP. Malgré un fort pourcentage d'abattement suite aux traitements de STEP, des parabènes ou sous-produits de désinfection se trouvent rejetés dans le milieu naturel (mers, rivières, lacs...). Certaines études ayant analysé des rejets aux abords d'industries présentent des résultats inquiétants quant aux quantités pouvant être déversées dans l'environnement. Les produits de dégradation issus des STEP sont encore peu la cible des études. La réaction entre parabènes et chlore produit des dérivés dichlorés possédant une activité œstrogénique moindre, mais plus persistants dans l'environnement. Les dérivés bromés, potentiellement plus dangereux pour la santé, n'ont pas encore été réellement étudiés. Il existe aussi une lacune évidente sur les données dans l'eau potable.

La détection de substances telles que les parabènes en milieu aquatique est plutôt récente. D'abord considérées comme issues des produits de soins corporels et analysées dans leur globalité, ces molécules sont maintenant analysées individuellement. La détection des parabènes dans l'eau a bénéficié des progrès des méthodes de recherche et des techniques chromatographiques. Celles-ci sont par ailleurs en constante évolution.

La quantité de parabènes utilisés dans les produits de soins corporels a certainement diminué depuis ces deux ou trois dernières années. En effet, les industriels ayant bien compris l'enjeu commercial de l'éviction des substances soupçonnées d'être des perturbateurs endocriniens dans les produits cosmétiques, ont progressivement retiré du marché les formulations à base de parabènes pour les remplacer par des formulations au packaging évocateur pour le consommateur : « **sans parabènes** ».

L'idée est intéressante, mais celle d'avoir des produits sans conservateurs ne l'est pas vraiment ... Alors ils sont remplacés par d'anciens conservateurs jadis retirés pour des effets allergisants (comme le Methylisothiazolinone : regardez vos produits « sans parabènes » ils en contiennent quasiment tous !), ou d'autres conservateurs de substitution dont les effets sont encore plus méconnus que ceux des parabènes. La meilleure alternative reste les procédés mécaniques, parfois coûteux et difficiles à mettre en place.

Les perturbateurs endocriniens constituent bien une nouvelle catégorie de risque dont les parabènes font partie, et qui met à mal les principes fondamentaux de la toxicologie. Dans cette étude, les parabènes ont été ciblés. Mais comment agissent-ils en présence d'autres composés ayant un mode d'action similaire ? Combien de combinaisons d'effets existe-t-il ? C'est toute la question de ce que l'on appelle « l'effet cocktail », et sur ce point, la Recherche n'en est qu'à son balbutiement...

BIBLIOGRAPHIE

1. SONI, M.G., I.G. CARABIN, and G.A. BURDOCK. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food and Chemical Toxicology*, 2005, 43(7), p. 985-1015.
2. DARBRE, P.D., et al. Concentrations of parabens in human breast tumours. *Journal of Applied Toxicology*, 2004, 24(1), p. 5-13.
3. ROUTLEDGE, E.J., et al. Some Alkyl Hydroxy Benzoate Preservatives (Parabens) Are Estrogenic. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1998, 153(1), p. 12-19.
4. OISHI, S. Effects of butylparaben on the male reproductive system in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 2001, 17(1), p. 31-39.
5. OISHI, S. Effects of propyl paraben on the male reproductive system. *Food and Chemical Toxicology*, 2002, 40(12), p. 1807-1813.
6. EFSA. [en ligne]. Disponible sur : www.efsa.europa.eu. (2012)
7. WWF, Perturbateurs Endocriniens et Biodiversité. 2011. p. 24.
8. FOUCART, S. Débat sur la définition des perturbateurs endocriniens. *Le Monde Sciences et Technologies*, 2013.
9. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors [en ligne]. Disponible sur : http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/.
10. EFSA. *EFSA Journal*, 2010, 8(11), p. 1932.
11. ANSES, Perturbateurs Endocriniens : Synthèse et étude des auditions, Rapport d'appui scientifique et technique. 2013.
12. ANSES. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.anses.fr/fr/content/perturbateurs-endocriniens-1>. (2013)
13. CANCER-ENVIRONNEMENT. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.cancer-environnement.fr/274-Perturbateurs-endocriniens.ce.aspx>. (2013)
14. KASPRZYK-HORDERN, B., R.M. DINSDALE, and A.J. GUWY. The occurrence of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs in surface water in South Wales, UK. *Water Research*, 2008, 42(13), p. 3498-3518.
15. PARLEMENT EUROPEEN and CONSEIL, Directive 95/2/CE du 20 février 1995 concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants. 1995, Office des publications officielles des Communautés européennes: *Journal officiel*. p. 56.
16. PARLEMENT EUROPEEN and CONSEIL, Règlement N°1333/2008 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2008 sur les additifs alimentaires. 2008, Office des publications officielles des Communautés européennes. p. 16.
17. EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a Request from the Commission related to para hydroxybenzoates (E214-219). *The EFSA Journal*, 2004, 83, p. 1-26.

18. PARLEMENT EUROPEEN and CONSEIL, Directive 2006/52/CE modifiant la Directive 95/2CE concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants. 2006: Journal Officiel. p. 13.
19. JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants, W.F.A. Series, Editor. 2006, World Health Organization: Rome.
20. CONSEIL, Directive 76/768/CEE du 27 juillet 1976 concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques. 1976: Journal Officiel. p. 169.
21. WU, C. and J.W. MCGINITY. Influence of methylparaben as a solid-state plasticizer on the physicochemical properties of Eudragit® RS PO hot-melt extrudates. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2003, 56(1), p. 95-100.
22. ANSM. [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-et-Parabenes-Point-d-information>. (2013)
23. PARLEMENT EUROPEEN and CONSEIL, Directive 2000/60/CE du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau. 2000, Office des publications officielles des Communautés européennes. p. 72.
24. Arrêté du 22 juin 2007 relatif à la collecte, au transport et au traitement des eaux usées des agglomérations d'assainissement ainsi qu'à la surveillance de leur fonctionnement et de leur efficacité, et aux dispositifs d'assainissement non collectif recevant une charge brute de pollution organique supérieure à 1,2 kg/j de DBO5 [en ligne]. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr>. (2013)
25. OCDE. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/seriesontestingandassessmenttestingforendocrinedisrupters.htm>. (2013)
26. PNRPE. Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens [en ligne]. Disponible sur : <http://www.pnrpe.fr/>. (2013)
27. OPPENHEIMER, J., et al. Characterizing the passage of personal care products through wastewater treatment processes. Water Research, 2007, 79(13), p. 2564-2577.
28. PETERSON, G., D. RASMUSSEN, and K. GUSTAVSON, Study on enhancing the endocrine disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals. 2007, DHI Water and Environment. p. 252.
29. RADOVAN, C., et al. Electrochemical Sensing and Assessment of Parabens in Hydro- Alcoholic Solutions and Water Using a Boron-Doped Diamond Electrode. Sensors, 2008, 8(7), p. 4330-4349.
30. NGUYEN, T., et al. The effects of parabens on the mechanosensitive channels of E. coli. European Biophysics Journal, 2005, 34(5), p. 389-395.
31. DUBERTRET, L. [en ligne]. Disponible sur : www.therapeutique-dermatologique.org. (2012)
32. LINDSEY, A.S. and H. JESKEY. The Kolbe-Schmitt reaction. Chemical Reviews, 1957, 57, p. 583-620.
33. SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.societechimiquedefrance.fr/produit-du-jour/parabenes.html>. (2012)

34. TASUKAMOTO, H. and S. TERADE. Metabolic fate of p-hydroxybenzoic acid and its derivatives in rabbits. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1964, 12(XLVII), p. 765-769.
35. JONES, P.S., et al. Hydroxybenzoic acid esters as preservatives III : the physiological disposition of p-hydroxybenzoic acid and its esters. *Journal of American Pharmaceutical Association*, 1956, 45, p. 265-273.
36. PHILLIPS, J.C., C.S. TOPP, and S.D. GANGOLLI. The metabolism of ethyl and n-propyl-p-hydroxybenzoate ("parabens") in male cats. *Toxicology letters*, 1978, 2, p. 237-242.
37. BANDO, H., et al. Effects of metabolism on percutaneous penetration of lipophilic drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1997, 86, p. 759-761.
38. DERACHE, R. and J. GOURDON. Metabolism of a food preservative : p-hydroxybenzoic acid and its esters. *Food and Cosmetic Toxicology*, 1963, 1, p. 189-195.
39. BOBERG, J., et al. Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reproductive Toxicology*, 2010, 30(2), p. 301-312.
40. AUBERT, N., T. AMELLER, and J.-J. LEGRAND. Systemic exposure to parabens: Pharmacokinetics, tissue distribution, excretion balance and plasma metabolites of [14C]-methyl-, propyl- and butylparaben in rats after oral, topical or subcutaneous administration. *Food and Chemical Toxicology*, 2012, 50(3-4), p. 445-454.
41. INSERM, Reproduction et Environnement. 2011, INSERM. p. 43.
42. FREDERIKSEN, H., et al. Higher Levels of Ethyl Paraben and Butyl Paraben in Rat Amniotic Fluid than in Maternal Plasma after Subcutaneous Administration. *Toxicological Sciences*, 2008, 106(2), p. 376-383.
43. NAKAGAWA, Y. and P. MOLDEUS. Mechanism of p-hydroxybenzoate ester-induced mitochondrial dysfunction and cytotoxicity in isolated rat hepatocytes. *Biochemical Pharmacology*, 1998, 55, p. 1907-1914.
44. HARVILLE, H.M., R. VOORMAN, and J.J. PRUSAKIEWICZ. Comparison of paraben stability in human and rat skin. *Drug Metab Lett*, 2007, 1(1), p. 17-21.
45. WILKINSON, R., et al. The effect of in vitro receptor media choice on the percutaneous absorption of methyl paraben. *Toxicology*, 2007, 240(3), p. 178-179.
46. OLIVEIRA, G., J. HADGRAFT, and M.E. LANE. The influence of volatile solvents on transport across model membranes and human skin. *International Journal of Pharmaceutics*, 2012, 435(1), p. 38-49.
47. NICOLI, S., et al. Association of nicotinamide with parabens: Effect on solubility, partition and transdermal permeation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2008, 69(2), p. 613-621.
48. CAON, T., et al. Evaluation of the transdermal permeation of different paraben combinations through a pig ear skin model. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, 391(1-2), p. 1-6.
49. JEWELL, C., et al. Hydrolysis of a series of parabens by skin microsomes and cytosol from human and minipigs and in whole skin in short-term culture. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2007, 225(2), p. 221-228.

50. PAŽOUREKOVÁ, S., et al. Dermal absorption and hydrolysis of methylparaben in different vehicles through intact and damaged skin: Using a pig-ear model in vitro. *Food and Chemical Toxicology*, 2013, 59(0), p. 754-765.
51. SABALITSCHKA, T. and R. NEUFELD-CRZELLITER. Behavior of p-hydroxybenzoic acid in human body. *Arzneimittel-Forsch*, 1954, 4, p. 575-579.
52. HEIM, F. Silzber. *Physik-Med. Soz*, 1960, 81, p. 14.
53. YE, X., et al. Automated on-line column-switching HPLC-MS/MS method for measuring environmental phenols and parabens in serum. *Talanta*, 2008, 76(4), p. 865-871.
54. YE, X., et al. Stability of the conjugated species of environmental phenols and parabens in human serum. *Environment International*, 2009, 35(8), p. 1160-1163.
55. WANG, Q., et al. Study of interaction of butyl p-hydroxybenzoate with human serum albumin by molecular modeling and multi-spectroscopic method. *Journal of Luminescence*, 2011, 131(2), p. 206-211.
56. YE, X., et al. Parabens as urinary biomarkers of exposure in humans. *Environ Health Perspect*, 2006, 114(12), p. 1843-1846.
57. YE, X., et al. Temporal stability of the conjugated species of bisphenol A, parabens, and other environmental phenols in human urine. *J Expos Sci Environ Epidemiol*, 2007, 17(6), p. 567-572.
58. CALAFAT, A.M., et al. Urinary Concentrations of Four Parabens in the U.S. Population: NHANES 2005–2006. *Environ Health Perspect*, 2010, 118(5).
59. SHIRAI, S., et al. Urinary Excretion of Parabens in Pregnant Japanese Women. *Reproductive Toxicology*, (0).
60. FREDERIKSEN, H., N. JORGENSEN, and A.-M. ANDERSSON. Parabens in urine, serum and seminal plasma from healthy Danish men determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *J Expos Sci Environ Epidemiol*, 2011, 21(3), p. 262-271.
61. FREDERIKSEN, H., et al. Urinary excretion of phthalate metabolites, phenols and parabens in rural and urban Danish mother-child pairs. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2013, 216(6), p. 772-783.
62. YE, X., et al. Automated on-line column-switching HPLC-MS/MS method with peak focusing for measuring parabens, triclosan, and other environmental phenols in human milk. *Analytica Chimica Acta*, 2008, 622(1–2), p. 150-156.
63. SHANMUGAM, G., et al. GC-MS method for the determination of paraben preservatives in the human breast cancerous tissue. *Microchemical Journal*, 2010, 96(2), p. 391-396.
64. VELA-SORIA, F., et al. A multiclass method for endocrine disrupting chemical residue analysis in human placental tissue samples by UHPLC-MS/MS. *Analytical Methods*, 2011, 3(9), p. 2073-2081.
65. SCHLUMPF, M., et al. Exposure patterns of UV filters, fragrances, parabens, phthalates, organochlor pesticides, PBDEs, and PCBs in human milk: Correlation of UV filters with use of cosmetics. *Chemosphere*, 2010, 81(10), p. 1171-1183.

66. SANDANGER, T.M., et al. Plasma concentrations of parabens in postmenopausal women and self-reported use of personal care products: the NOWAC postgenome study. *CORD Conference Proceedings*, 2011, 21(6), p. 595-600.
67. MATTHEWS, C., et al. p-Hydroxybenzoic acid esters as preservatives II : Acute and chronic toxicity in dogs, rats, and mice. *Journal of American Pharmaceutical Association*, 1956, 45, p. 260-267.
68. ELDER, R.L. Final report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben and butylparaben. *Journal of the American College of Toxicology*, 1984, 3, p. 147-209.
69. JECFA, Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers, and thickening agents, W.F.A. Series, Editor. 1974, World Health Organization: Geneva.
70. YAMAMOTO, H., et al. Preliminary ecological risk assessment of butylparaben and benzylparaben -1. Removal efficiency in wastewater treatment, acute/chronic toxicity for aquatic organisms, and effects on medaka gene expression. *Environmental sciences : an international journal of environmental physiology and toxicology*, 2007, 14 Suppl, p. 73-87.
71. BARSE, A., et al. Vitellogenin Induction and Histo-metabolic Changes Following Exposure of *Cyprinus carpio* to Methyl Paraben. *Asian-Australasian Association of Animal Production Societies*, 2010, 23(12), p. 1557-1565.
72. YAMAMOTO, H., et al. Aquatic toxicity and ecological risk assessment of seven parabens: Individual and additive approach. *Science of The Total Environment*, 2011, 410-411(0), p. 102-111.
73. SADO, I. Synergistic toxicity of official permissible preservative food additives. *Japanese Journal of Hygiene*, 1973, 28.
74. INAI, K., et al. Tumorigenicity study of butyl and isobutyl p-hydroxybenzoates administered orally to mice. *Food and Chemical Toxicology*, 1985, 23, p. 575-578.
75. HOBERMAN, A.M., et al. Lack of effect of butylparaben and methylparaben on the reproductive system in male rats. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 2008, 83(2), p. 123-133.
76. TAYAMA, S., Y. NAKAGAWA, and K. TAYAMA. Genotoxic effects of environmental estrogen-like compounds in CHO-K1 cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2008, 649(1-2), p. 114-125.
77. SHAW, J. and D. DECATANZARO. Estrogenicity of parabens revisited: Impact of parabens on early pregnancy and an uterotrophic assay in mice. *Reproductive Toxicology*, 2009, 28(1), p. 26-31.
78. DAGHER, Z., et al. p-Hydroxybenzoate esters metabolism in MCF7 breast cancer cells. *Food and Chemical Toxicology*, (0).
79. KHANAL, T., et al. Protective role of metabolism by intestinal microflora in butyl paraben-induced toxicity in HepG2 cell cultures. *Toxicology Letters*, 2012, 213(2), p. 174-183.
80. GOMEZ, E., et al. Estrogenic activity of cosmetic components in reporter cell lines: parabens, UV screens, and musks. *J Toxicol Environ Health A*, 2005, 68(4), p. 239-251.

81. TERASAKA, S., et al. Expression profiling of estrogen-responsive genes in breast cancer cells treated with alkylphenols, chlorinated phenols, parabens, or bis- and benzoylphenols for evaluation of estrogenic activity. *Toxicology Letters*, 2006, 163(2), p. 130-141.
82. VANPARYS, C., et al. Flow cytometric cell cycle analysis allows for rapid screening of estrogenicity in MCF-7 breast cancer cells. *Toxicology in vitro*, 2006, 20(7), p. 1238-1248.
83. PUGAZHENDHI, D., A.J. SADLER, and P.D. DARBRE. Comparison of the global gene expression profiles produced by methylparaben, n-butylparaben and 17 β -oestradiol in MCF7 human breast cancer cells. *Journal of Applied Toxicology*, 2007, 27(1), p. 67-77.
84. SADLER, A.J., D. PUGAZHENDHI, and P.D. DARBRE. Use of global gene expression patterns in mechanistic studies of oestrogen action in MCF7 human breast cancer cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2009, 114(1-2), p. 21-32.
85. TERASAKI, M., et al. Evaluation of estrogenic activity of parabens and their chlorinated derivatives by using the yeast two-hybrid assay and the enzyme-linked immunosorbent assay. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2009, 28(1), p. 204-208.
86. VO, T.T.B., et al. Potential estrogenic effect(s) of parabens at the prepubertal stage of a postnatal female rat model. *Reproductive Toxicology*, 2010, 29(3), p. 306-316.
87. JEUNG, E.-B. and E.-M. JUNG. Synergistic effects of bisphenol A and paraben on the induction of Calbindin-D9k gene. *Toxicology Letters*, 2012, 211, Supplement(0), p. S89.
88. VO, T.T.B., et al. Estrogen receptor α is involved in the induction of Calbindin-D9k and progesterone receptor by parabens in GH3 cells: A biomarker gene for screening xenoestrogens. *Steroids*, 2011, 76(7), p. 675-681.
89. HU, Y., et al. The estrogenic effects of benzylparaben at low doses based on uterotrophic assay in immature SD rats. *Food and Chemical Toxicology*, 2013, 53(0), p. 69-74.
90. ALSLEV, B., B. KORSGAARD, and P. BJERREGAARD. Estrogenicity of butylparaben in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* exposed via food and water. *Aquatic Toxicology*, 2005, 72(4), p. 295-304.
91. MIKULA, P., et al. Evaluation of xenoestrogenic potential of propylparaben in zebrafish (*Danio rerio*). *Neuro Endocrinol Lett*, 2006, 27 Suppl 2, p. 104-107.
92. MIKULA, P., et al. Influence of propylparaben on vitellogenesis and sex ratio in juvenile Zebrafish (*Danio rerio*). *Acta Vet*, 2009, 78, p. 319-326.
93. KODA, T., et al. Uterotrophic effects of benzophenone derivatives and a p-hydroxybenzoate used in ultraviolet screens. *Environmental Research*, 2005, 98(1), p. 40-45.
94. GOLDEN, R., J. GANDY, and G. VOLLMER. A Review of the Endocrine Activity of Parabens and Implications for Potential Risks to Human Health. *Critical Reviews in Toxicology*, 2005, 35(5), p. 435-458.
95. WITORSCH, R.J. and J.A. THOMAS. Personal care products and endocrine disruption: A critical review of the literature. *Critical Reviews in Toxicology*, 2010, 40(S3), p. 1-30.
96. TAVARES, R.S., et al. Parabens in male infertility—Is there a mitochondrial connection? *Reproductive Toxicology*, 2009, 27(1), p. 1-7.

97. CONNOLLY, L., E. ROPSTAD, and S. VERHAEGEN. In vitro bioassays for the study of endocrine-disrupting food additives and contaminants. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2011, 30(2), p. 227-238.
98. SATOH, K., et al. Androgenic and antiandrogenic effects of alkylphenols and parabens assessed using the reporter gene assay with stably transfected CHO-K1 cells (AR-EcoScreen System). *Journal of Health Science*, 2005, 51(5), p. 557-568.
99. CHEN, J., et al. Antiandrogenic properties of parabens and other phenolic containing small molecules in personal care products. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2007, 221(3), p. 278-284.
100. KIM, T.S., et al. In vitro study of Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) endocrine disruptor screening and testing methods- establishment of a recombinant rat androgen receptor (rrAR) binding assay. *The Journal of Toxicological Sciences*, 2010, 35(2), p. 239-243.
101. ROWLINGSON, J.C. Toxicology of local anesthetic additives. *Regulatory Anesthesiology*, 1993, 18.
102. ADAMS, H.J., A.R. MASTRI, and D. CHARRON. Morphological effects of subarachnoid methyl paraben on rabbit spinal cord. *Pharmacology Research Communication*, 1977, 9, p. 547-551.
103. MIZUNO, K., S. OGAWA, and S. ITOH. Suppressive effect of methyl paraben on the evoked compound action potentials in excised rabbit cervical vagus nerve. *Matsui*, 1994, 43, p. 1008-1014.
104. KAWAGUCHI, M., et al. Maternal isobutyl-paraben exposure alters anxiety and passive avoidance test performance in adult male rats. *Neuroscience Research*, 2009, 65(2), p. 136-140.
105. ALI, E.H.A. and A.H.M. ELGOLY. Combined prenatal and postnatal butyl paraben exposure produces autism-like symptoms in offspring: Comparison with valproic acid autistic model. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2013, 111(0), p. 102-110.
106. ERIKSSON, E., H.R. ANDERSEN, and A. LEDIN. Substance flow analysis of parabens in Denmark complemented with a survey of presence and frequency in various commodities. *Journal of Hazardous Materials*, 2008, 156(1-3), p. 240-259.
107. MEEKER, J.D., et al. Urinary Concentrations of Parabens and Serum Hormone Levels, Semen Quality Parameters, and Sperm DNA Damage. *Environ Health Perspect*, 2010, 119(2).
108. PHILIPPAT, C., et al. Exposure to Phthalates and Phenols during Pregnancy and Offspring Size at Birth. *Environ Health Perspect*, 2011, 120(3).
109. SAVAGE, J.H., et al. Urinary levels of triclosan and parabens are associated with aeroallergen and food sensitization. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012, 130(2), p. 453-460.e457.
110. KANG, S., et al. Urinary paraben concentrations among pregnant women and their matching newborn infants of Korea, and the association with oxidative stress biomarkers. *Science of The Total Environment*, 2013, 461-462(0), p. 214-221.
111. JI, X., et al. Propyl paraben inhibits voltage-dependent sodium channels and protects cardiomyocytes from ischemia-reperfusion injury. *Life Sciences*, 2004, 74(24), p. 3043-3052.
112. HANDA, O., et al. Methylparaben potentiates UV-induced damage of skin keratinocytes. *Toxicology*, 2006, 227(1-2), p. 62-72.

113. PRUSAKIEWICZ, J.J., et al. Parabens inhibit human skin estrogen sulfotransferase activity: Possible link to paraben estrogenic effects. *Toxicology*, 2007, 232(3), p. 248-256.
114. TAXVIG, C., et al. Differential effects of environmental chemicals and food contaminants on adipogenesis, biomarker release and PPAR γ activation. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2012, 361(1-2), p. 106-115.
115. GUO, Y. and K. KANNAN. A Survey of Phthalates and Parabens in Personal Care Products from the United States and Its Implications for Human Exposure. *Environmental Science & Technology*, 2013, 47(24), p. 14442-14449.
116. TEERLINK, J., et al. Variability of trace organic chemical concentrations in raw wastewater at three distinct sewershed scales. *Water Research*, 2012, 46(10), p. 3261-3271.
117. JONKERS, N., et al. Mass flows of endocrine disruptors in the Glatt River during varying weather conditions. *Environmental Pollution*, 2009, 157(3), p. 714-723.
118. KUSK, K.O., et al. Endocrine potency of wastewater: Contents of endocrine disrupting chemicals and effects measured by in vivo and in vitro assays. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2011, 30(2), p. 413-426.
119. YU, Y., et al. Occurrence and behavior of pharmaceuticals, steroid hormones, and endocrine-disrupting personal care products in wastewater and the recipient river water of the Pearl River Delta, South China. *Journal of Environmental Monitoring*, 2011, 13(4), p. 871-878.
120. RAMÍREZ, N., F. BORRULL, and R.M. MARCÉ. Simultaneous determination of parabens and synthetic musks in water by stir-bar sorptive extraction and thermal desorption-gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Separation Science*, 2012, 35(4), p. 580-588.
121. KUSK, K.O., et al. Endocrine potency of wastewater: Contents of endocrine disrupting chemicals and effects measured by in vivo and in vitro assays. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2011, 30(2), p. 413-426.
122. CANOSA, P., et al. Optimisation of a solid-phase microextraction method for the determination of parabens in water samples at the low ng per litre level. *Journal of Chromatography A*, 2006, 1124(1-2), p. 3-10.
123. JONKERS, N., et al. Mass flows of endocrine disruptors in the Glatt River during varying weather conditions. *Environmental Pollution*, 2009, 157(3), p. 714-723.
124. LORAINE, G.A. and M.E. PETTIGROVE. Seasonal variation in concentrations of pharmaceuticals and personal care products in drinking water and reclaimed wastewater in southern california. *Environmental Science and Technology*, 2006, 40(3), p. 687-695.
125. KASPRZYK-HORDERN, B., R.M. DINSDALE, and A.J. GUWY. The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. *Water Research*, 2009, 43(2), p. 363-380.
126. ANDERSEN, H.R., et al. Estrogenic personal care products in a greywater reuse system. *Water Science and Technology*, 2007, 56, p. 45-49.
127. GONZÁLEZ-MARIÑO, I., et al. Evaluation of the occurrence and biodegradation of parabens and halogenated by-products in wastewater by accurate-mass liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight-mass spectrometry (LC-QTOF-MS). *Water Research*, 2011, 45(20), p. 6770-6780.

128. YE, X., et al. Occurrence and removal of endocrine-disrupting chemicals in wastewater treatment plants in the Three Gorges Reservoir area, Chongqing, China. *Journal of Environmental Monitoring*, 2012.
129. YU, K., B. LI, and T. ZHANG. Direct rapid analysis of multiple PPCPs in municipal wastewater using ultrahigh performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry without SPE pre-concentration. *Analytica Chimica Acta*, 2012(0).
130. LEE, H.B., T.E. PEART, and M.L. SVOBODA. Determination of endocrine-disrupting phenols, acidic pharmaceuticals, and personal-care products in sewage by solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of chromatography. A*, 2005, 1094(1-2), p. 122-129.
131. HASSINE, A., et al. Activité estrogénique et détection des parabènes dans trois stations d'épuration du Sahel tunisien. *Eur. j. water qual.*, 2011, 42(2), p. 91-103.
132. GONZÁLEZ-MARIÑO, I., et al. Fully automated determination of parabens, triclosan and methyl triclosan in wastewater by microextraction by packed sorbents and gas chromatography-mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 2011, 684(1-2), p. 59-66.
133. REGUEIRO, J., et al. Trace analysis of parabens, triclosan and related chlorophenols in water by headspace solid-phase microextraction with in situ derivatization and gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 2009, 1216(23), p. 4693-4702.
134. TRENHOLM, R.A., et al. Determination of household chemicals using gas chromatography and liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 2008, 1190(1-2), p. 253-262.
135. REGUEIRO, J., et al. Ultrasound-assisted emulsification-microextraction of phenolic preservatives in water. *Talanta*, 2009, 79(5), p. 1387-1397.
136. BLANCO, E., et al. Combination of off-line solid-phase extraction and on-column sample stacking for sensitive determination of parabens and p-hydroxybenzoic acid in waters by non-aqueous capillary electrophoresis. *Analytica Chimica Acta*, 2009, 647(1), p. 104-111.
137. TERASAKI, M., Y. TAKEMURA, and M. MAKINO. Paraben-chlorinated derivatives in river waters. *Environmental Chemistry Letters*, 2012, p. 1-6.
138. LAPWORTH, D.J., et al. Emerging organic contaminants in groundwater: A review of sources, fate and occurrence. *Environmental Pollution*, 2012, 163(0), p. 287-303.
139. ALBERO, B., et al. Occurrence and analysis of parabens in municipal sewage sludge from wastewater treatment plants in Madrid (Spain). *Journal of Hazardous Materials*, 2012(0).
140. YU, Y., et al. Determination of pharmaceuticals, steroid hormones, and endocrine-disrupting personal care products in sewage sludge by ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2011, 399(2), p. 891-902.
141. SABOURIN, L., et al. Uptake of pharmaceuticals, hormones and parabens into vegetables grown in soil fertilized with municipal biosolids. *Science of The Total Environment*, 2012, 431(0), p. 233-236.
142. DUDKOWSKI, A. L'épandage agricole des boues de stations d'épuration d'eaux usées urbaines [en ligne]. Disponible sur : <http://www.inra.fr/dpenv/lesboues.htm>.

143. LIAO, C., et al. Parabens in Sediment and Sewage Sludge from the United States, Japan, and Korea: Spatial Distribution and Temporal Trends. *Environmental Science & Technology*, 2013, 47(19), p. 10895-10902.
144. NÚÑEZ, L., et al. Determination of parabens in environmental solid samples by ultrasonic-assisted extraction and liquid chromatography with triple quadrupole mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 2008, 1214(1-2), p. 178-182.
145. FERREIRA, A.M.C., M. MÖDER, and M.E.F. LAESPADA. Stir bar sorptive extraction of parabens, triclosan and methyl triclosan from soil, sediment and sludge with in situ derivatization and determination by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 2011, 1218(25), p. 3837-3844.
146. ALBERO, B., et al. Determination of selected organic contaminants in soil by pressurized liquid extraction and gas chromatography tandem mass spectrometry with in situ derivatization. *Journal of Chromatography A*, 2012, 1248(0), p. 9-17.
147. ERIKSSON, E., et al. Greywater pollution variability and loadings. *Ecological Engineering*, 2009, 35(5), p. 661-669.
148. SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE. Parabènes [en ligne]. Disponible sur : <http://www.societechimiquedefrance.fr/produit-du-jour/parabenes.html>. (2012)
149. YAMAMOTO, H., et al. Preliminary ecological risk assessment of butylparaben and benzylparaben -2. Fate and partitioning in aquatic environments. *Environmental sciences : an international journal of environmental physiology and toxicology*, 2007, 14 Suppl, p. 97-105.
150. LIN, Y., et al. Study of benzylparaben photocatalytic degradation by TiO₂. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2011, 104(3-4), p. 353-360.
151. BŁĘDZKA, D., et al. Photodegradation of n-butylparaben in natural water from Sulejow reservoir. *Ecological Chemistry and Engineering*, 2012, 19(1), p. 9.
152. BŁĘDZKA, D., et al. Photodegradation and advanced oxidation of endocrine disruptors in aqueous solutions. *Catalysis Today*, 2010, 151, p. 125-130.
153. GMUREK, M., J.S. MILLER, and S. LEDAKOWICZ. Kinetics of the photosensitized degradation of benzyl 4-hydroxybenzoate in homogeneous aqueous solution under visible-light irradiation. *Chemical Engineering Journal*, 2012(0).
154. AMIN, A., et al. Degradation of parabens by *Pseudomonas beteli* and *Burkholderia latens*. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2010, 75(2), p. 206-212.
155. BAZIN, I., et al., Hydroxy Benzoate Preservatives (Parabens) in the Environment: Data for Environmental Toxicity Assessment
Xenobiotics in the Urban Water Cycle, D. Fatta-Kassinos, K. Bester, and K. Kümmerer, Editors. 2010, Springer Netherlands. p. 245-257.
156. PENG, X., et al. Occurrence of steroid estrogens, endocrine-disrupting phenols, and acid pharmaceutical residues in urban riverine water of the Pearl River Delta, South China. *Science of The Total Environment*, 2008, 397(1-3), p. 158-166.
157. DURABLE, C.G.A.D. L'essentiel sur l'eau et l'assainissement [en ligne]. Disponible sur : <http://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/>. (2013)
158. PUYOL, D., et al. Cosmetic wastewater treatment by upflow anaerobic sludge blanket reactor. *Journal of Hazardous Materials*, 2011, 185(2-3), p. 1059-1065.

159. HERNÁNDEZ-LEAL, L., et al. Removal of micropollutants from aerobically treated grey water via ozone and activated carbon. *Water Research*, 2011, 45(9), p. 2887-2896.
160. CANOSA, P., et al. Formation of halogenated by-products of parabens in chlorinated water. *Analytica Chimica Acta*, 2006, 575(1), p. 106-113.
161. TERASAKI, M. and M. MAKINO. Determination of chlorinated by-products of parabens in swimming pool water. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 2008, 88(13), p. 911-922.
162. TAY, K.S., N.A. RAHMAN, and M.R.B. ABAS. Ozonation of parabens in aqueous solution: Kinetics and mechanism of degradation. *Chemosphere*, 2010, 81(11), p. 1446-1453.
163. ESPLUGAS, S., et al. Ozonation and advanced oxidation technologies to remove endocrine disrupting chemicals (EDCs) and pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in water effluents. *Journal of Hazardous Materials*, 2007, 149(3), p. 631-642.
164. BŁĘDZKA, D., D. GRYGLIK, and J.S. MILLER. Photodegradation of butylparaben in aqueous solutions by 254 nm irradiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2009, 203(2-3), p. 131-136.
165. RAMASWAMY, B.R., et al. GC-MS analysis and ecotoxicological risk assessment of triclosan, carbamazepine and parabens in Indian rivers. *Journal of Hazardous Materials*, 2011, 186(2-3), p. 1586-1593.
166. CASAS FERREIRA, A.M., M. MODER, and M.E. FERNANDEZ LAESPADA. GC-MS determination of parabens, triclosan and methyl triclosan in water by in situ derivatisation and stir-bar sorptive extraction. *Anal Bioanal Chem*, 2011, 399(2), p. 945-953.
167. RAMASWAMY, B.R., et al. Determination of preservative and antimicrobial compounds in fish from Manila Bay, Philippines using ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, and assessment of human dietary exposure. *Journal of Hazardous Materials*, 2011, 192(3), p. 1739-1745.
168. KIM, J.-W., et al. Multiresidue analytical method for the determination of antimicrobials, preservatives, benzotriazole UV stabilizers, flame retardants and plasticizers in fish using ultra high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 2011, 1218(22), p. 3511-3520.
169. RAMÍREZ, N., R.M. MARCÉ, and F. BORRULL. Development of a thermal desorption-gas chromatography-mass spectrometry method for determining personal care products in air. *Journal of Chromatography A*, 2010, 1217(26), p. 4430-4438.
170. JONKERS, N., et al. Occurrence and sources of selected phenolic endocrine disruptors in Ria de Aveiro, Portugal. *Environmental Science and Pollution Research*, 2010, 17(4), p. 834-843.
171. GRACIA-LOR, E., et al. Multi-class determination of personal care products and pharmaceuticals in environmental and wastewater samples by ultra-high performance liquid-chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta*, 2012(0).
172. GEARA-MATTA, D., et al., Occurrence of endocrine disruptors in wastewater from combined sewers in Paris and Beirut : what about parabens ?, in *12nd International Conference on Urban Drainage (ICUD)*. 2011: Porto Alegre : Brésil (2011).

173. TAY, K.S., N.A. RAHMAN, and M.R. ABAS. Removal of selected endocrine disrupting chemicals and personal care products in surface waters and secondary wastewater by ozonation. *Water Environ Res*, 2011, 83(8), p. 684-691.
174. SHAABAN, H. and T. GÓRECKI. Fast ultrahigh performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of 25 emerging contaminants in surface water and wastewater samples using. *Talanta*, 2012(0).
175. LÓPEZ-DARIAS, J., et al. Utilization of a benzyl functionalized polymeric ionic liquid for the sensitive determination of polycyclic aromatic hydrocarbons; parabens and alkylphenols in waters using solid-phase microextraction coupled to gas chromatography–flame ionization detection. *Journal of Chromatography A*, 2010, 1217(46), p. 7189-7197.
176. RAMASWAMY, B.R., et al. Determination of preservative and antimicrobial compounds in fish from Manila Bay, Philippines using ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, and assessment of human dietary exposure. *Journal of Hazardous Materials*, 2011, 192(3), p. 1739-1745.
177. BENIJTS, T., W. LAMBERT, and A. DE LEENHEER. Analysis of Multiple Endocrine Disruptors in Environmental Waters via Wide-Spectrum Solid-Phase Extraction and Dual-Polarity Ionization LC-Ion Trap-MS/MS. *Analytical Chemistry*, 2003, 76(3), p. 704-711.
178. VILLAVARDE-DE-SAA, E., et al. In-sample acetylation-non-porous membrane-assisted liquid-liquid extraction for the determination of parabens and triclosan in water samples. *Anal Bioanal Chem*, 2010, 397(6), p. 2559-2568.
179. SARAJI, M. and S. MIRMAHDIEH. Single-drop microextraction followed by in-syringe derivatization and GC-MS detection for the determination of parabens in water and cosmetic products. *Journal of Separation Science*, 2009, 32(7), p. 988-995.
180. GEARA-MATTA, D., et al. Occurrence of endocrine disruptors in wastewater from combined sewers in Paris and Beirut : what about parabens ? , 2011.
181. STUART, M., et al. Review of risk from potential emerging contaminants in UK groundwater. *Science of The Total Environment*, 2012, 416(0), p. 1-21.
182. KINANI, S., et al. Bioanalytical characterisation of multiple endocrine- and dioxin-like activities in sediments from reference and impacted small rivers. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*, 2010, 158(1), p. 74-83.

ANNEXES

Annexe 1 : Concentrations en parabènes mesurées dans les influents de STEP	I
Annexe 2 : Concentrations en parabènes mesurées dans les effluents de STEP	VII
Annexe 3 : Concentrations en parabènes mesurées dans les eaux continentales	XIII
Annexe 4 : Concentrations en parabènes mesurées dans les sédiments	XIX

ANNEXE 1

Concentrations en parabènes mesurées dans les influents de STEP

Parabènes	Site	n	Moyenne	%>LOQ	Etendue	Référence
Methylparabène	3 STEP (Espagne)	22	4200 ng/L	100	290-10000 ng/L	[127]
	1 STEP (Angleterre)	10	2819 ng/L	100	661-15646 ng/L	[125]
	1 STEP (Angleterre)	10	11601 ng/L	100	4550-30688 ng/L	[125]
	5 STEP (France)	36	14,47 ng/L	100	2,24-29,87 ng/L	[180]
	1 STEP (Liban)	36		100	2,86-10,55 ng/L	[180]
	3 STEP (Etats-Unis)		14762 ng/L	100	25-459000 ng/L	[116]
	8 STEP (Suisse)	49	742 ng/L	100	65-9880 ng/L	[123]
	5 STEP (Etats-Unis)	23	32300 ng/L	100	12500-79600 ng/L	[124]
	2 STEP (Chine)	8	843,9 ng/L			[129]
	2 STEP (Danemark)	2	16892 ng/L			[121]
	1 STEP (Espagne)	8	1675 ng/L	100		[122]
	1 STEP (Chine)	4	1193,9ng/L	100		[119]
	1 STEP industrielle (Chine)	4	1002,2 ng/L	100		[119]
	5 STEP (Allemagne)	4	5810 ng/L	100		[132]
	8 STEP (Canada)	8	620 ng/L*	100	100-1470 ng/L	[130]
	3 STEP (Espagne)	9			<0,3-696 ng/L	[120]
	3 STEP industrielles (Espagne)	9			<0,3-14243 ng/L	[120]
	1 STEP (Espagne)	8	1891,5 ng/L			[136]
	1 STEP (Danemark)	43	6900 ng/L	100		[126]
	1 Effluent hospitalier (Espagne)	16	1004,5 ng/L	100	65-2400 ng/L	[122]
	8 STEP (Etats-Unis)	8	2950 ng/L	100		[27]

Parabènes	Site	n	Moyenne	%>LOQ	Etendue	Référence
Ethylparabène	3 STEP (Espagne)	3	198,6 ng/L			[133]
	3 STEP (Espagne)	22	880 ng/L	100	250-1600 ng/L	[127]
	1 STEP (Angleterre)	10	589 ng/L	100	192-1918 ng/L	[125]
	1 STEP (Angleterre)	10	2002 ng/L	100	715-3312 ng/L	[125]
	5 STEP (France)	36	3,56 ng/L	100	2,42-6,49 ng/L	[180]
	1 STEP (Liban)	36		100	203-1129 ng/L	[180]
	8 STEP (Suisse)	49	129 ng/L	100	2,2-719 ng/L	[123]
	2 STEP (Chine)	8	156 ng/L			[129]
	2 STEP (Danemark)	2	9856 ng/L			[121]
	1 STEP (Espagne)	8	131 ng/L	100		[122]
	1 STEP (Chine)	4	166,2 ng/L			[119]
	1 STEP industrielle (Chine)	4	156,2 ng/L	100		[119]
	5 STEP (Allemagne)	4	1130 ng/L	100		[132]
	8 STEP (Canada)	8	100 ng/L*	100	20-270 ng/L	[130]
	3 STEP (Espagne)	9			<0,17-48 ng/L	[120]
	3 STEP industrielles (Espagne)	9			<0,17-5927 ng/L	[120]
	1 STEP (Espagne)	8	194,5 ng/L			[136]
	1 STEP (Danemark)	43	3000 ng/L	100		[126]
	1 Effluent hospitalier (Espagne)	16	39 ng/L	50	<LOD-100 ng/L	[122]
Propylparabène	3 STEP (Espagne)	3	2640 ng/L			[133]
	3 STEP (Espagne)	22	1400 ng/L	100	520-2800 ng/L	[127]

Parabènes	Site	n	Moyenne	%>LOQ	Etendue	Référence
	1 STEP (Angleterre)	10	598 ng/L	92	<2-1703 ng/L	[125]
	1 STEP (Angleterre)	10	3090 ng/L	100	820-8286 ng/L	[125]
	5 STEP (France)	36	3,34 ng/L	100	2,49-5,05 ng/L	[180]
	1 STEP (Liban)	36		100	575-1456 ng/L	[180]
	3 STEP (Etats-Unis)		3481,23 ng/L	100	5-129000 ng/L	[116]
	8 STEP (Suisse)	49	430 ng/L	100	43-1540 ng/L	[123]
	2 STEP (Chine)	8	389,55 ng/L			[129]
	2 STEP (Danemark)	2	15368 ng/L			[121]
	1 STEP (Espagne)	8	520 ng/L	100		[122]
	1 STEP (Chine)	4	499,7 ng/L	100		[119]
	1 STEP industrielle (Chine)	4	579,2 ng/L	100		[119]
	5 STEP (Allemagne)	4	2060 ng/L	100		[132]
	8 STEP (Canada)	8	730 ng/L*	100	200-2430 ng/L	[130]
	3 STEP (Etats-Unis)	3		100	760-2000 ng/L	[134]
	1 STEP (Espagne)	1	2784 ng/L	100	2784 ng/L	[135]
	3 STEP (Espagne)	9			<0,2-5,3 ng/L	[120]
	3 STEP industrielles (Espagne)	9			<0,2-23593 ng/L	[120]
	1 STEP (Espagne)	8	830 ng/L			[136]
	1 STEP (Danemark)	43	3600 ng/L	100		[126]
	1 Effluent hospitalier (Espagne)	16	797,5 ng/L	100	180-1220 ng/L	[122]
	1 STEP (Espagne)		502 ng/L		439-565 ng/L	[166]

Parabènes	Site	n	Moyenne	%>LOQ	Etendue	Référence
Butylparabène	3 STEP (Espagne)	3	344 ng/L			[133]
	3 STEP (Espagne)	22	140 ng/L	100	39-270 ng/L	[127]
	1 STEP (Angleterre)	10	50 ng/L	58	<2-114 ng/L	[125]
	1 STEP (Angleterre)	10	723 ng/L	100	274-1595 ng/L	[125]
	5 STEP (France)	36	891,5 ng/L	100	398-1646 ng/L	[180]
	1 STEP (Liban)	36		67	<LOQ-240 ng/L	[180]
	8 STEP (Suisse)	49	211 ng/L	100	9,7-864 ng/L	[123]
	2 STEP (Danemark)	2	5062 ng/L			[121]
	1 STEP (Espagne)	8	53 ng/L	100		[122]
	1 STEP (Chine)	4	26,8 ng/L	100		[119]
	1 STEP industrielle (Chine)	4	14,9 ng/L	100		[119]
	5 STEP (Allemagne)	4	290 ng/L			[132]
	8 STEP (Canada)	8	110 ng/L	100	20-260 ng/L	[130]
	1 STEP (Espagne)	1	318 ng/L	100	318 ng/L	[135]
	3 STEP (Espagne)	9			20,1-52 ng/L	[120]
	3 STEP industrielles (Espagne)	9			<0,03-681 ng/L	[120]
	1 STEP (Espagne)	8	<6,2 ng/L		<6,2 ng/L	[136]
	1 STEP (Danemark)	43	1700 ng/L			[126]
	1 Effluent hospitalier (Espagne)	16	4,75 ng/L	25	<LOD-19 ng/L	[122]
	Benzylparabène 8 STEP (Suisse)	49	0,2 ng/L		<0,2-4,1 ng/L	[123]
	2 STEP (Chine)	8	52,75 ng/L			[129]

Parabènes	Site	n	Moyenne	%>LOQ	Etendue	Référence
	2 STEP (Danemark)	2	12,95 ng/L	100		[121]
	1 STEP (Espagne)	8	655 ng/L			[136]
Isopropylparabène	3 STEP (Espagne)	22	2,1 ng/L	45	<1,6-5,6 ng/L	[127]
	3 STEP (Espagne)	9	<0,03 ng/L	0	<0,03 ng/L	[120]
	3 STEP industrielles (Espagne)	9	<0,03 ng/L	0	<0,03 ng/L	[120]
Isobutylparabène	3 STEP (Espagne)	22	57 ng/L	100	13-110 ng/L	[127]
	5 STEP (France)	36	153 ng/L	100	87-347 ng/L	[180]
	1 STEP (Liban)	36		67	<LOQ-90 ng/L	[180]
	3 STEP (Etats-Unis)	3		100	83-390 ng/L	[134]
	1 STEP (Danemark)	43	700 ng/L			[126]
Acide <i>p</i>-Hydroxybenzoïque	1 STEP (Espagne)	8	4585,5 ng/L			[136]

* : médiane

ANNEXE 2

Concentrations en parabènes mesurées dans les effluents de STEP

Parabènes	Site	n	Moyenne	%>LOQ	Etendue	Référence
Methylparabène	3 STEP (Espagne)	22	25 ng/L	100	6,1-50 ng/L	[127]
	4 STEP (Portugal)	8	21 ng/L	100	13-31 ng/L	[170]
	2 STEP (Angleterre)	40	29,5 ng/L	60	<0,3-155 ng/L	[125]
	7 STEP (Suisse)	98	11 ng/L	100	4,6-423 ng/L	[123]
	1 STEP (Danemark)	43	38 ng/L			[126]
	2 STEP (Chine)	8	10,55 ng/L			[129]
	2 STEP (Danemark)	2	143,5 ng/L			[121]
	1 STEP (Chine)	4	5,1 ng/L	100		[119]
	1 STEP industrielle (Chine)	4	7,6 ng/L	100		[119]
	5 STEP (Allemagne)	4	<0,22 ng/L	0		[132]
	8 STEP (Canada)	8	50 ng/L*	88	20-30 ng/L	[130]
	3 STEP (Espagne)	9	<0,3 ng/L	0	<0,3 ng/L	[120]
	3 STEP industrielles (Espagne)	12			<0,3-328 ng/L	[120]
	1 STEP (Espagne)	11	<30 ng/L	100	<30-66 ng/L	[171]
	1 STEP (Espagne)	8	59,75 ng/L			[136]
	1 STEP (Danemark)	43	38 ng/L			[126]
	1 STEP (Belgique)	2	2,1 ng/L	100		[177]
	1 STEP industrielle (Belgique)	3	33,9 ng/L	100		[177]
Ethylparabène	3 STEP (Espagne)	22	4,0 ng/L	73	<1,4-9,8 ng/L	[127]
	4 STEP (Portugal)	8	2,0 ng/L		<0,3-6,6 ng/L	[170]
	2 STEP (Angleterre)	40	21 ng/L	50	<0,6-69 ng/L	[125]

Parabènes	Site	n	Moyenne	%>LOQ	Etendue	Référence
	7 STEP (Suisse)	98	0,2 ng/L		<0,3-17 ng/L	[123]
	1 STEP (Danemark)	43	11 ng/L			[126]
	2 STEP (Danemark)	2	145,95 ng/L			[121]
	1 STEP (Chine)	4	1,0 ng/L			[119]
	1 STEP industrielle (Chine)	4	0,9 ng/L			[119]
	5 STEP (Allemagne)	4	<0,24 ng/L	0	<0,24 ng/L	[132]
	8 STEP (Canada)	8	<10 ng/L*	0	<10 ng/L	[130]
	1 STEP (Espagne)	1	<16,4 ng/L	0	<16,4 ng/L	[135]
	3 STEP (Espagne)	9	<0,17 ng/L	0	<0,17 ng/L	[120]
	3 STEP industrielles (Espagne)	12			<0,17-5,9 ng/L	[120]
	1 STEP (Espagne)	11	<16 ng/L	0	<16 ng/L	[171]
	1 STEP (Espagne)	8	15 ng/L			[136]
	1 STEP (Danemark)	43	11 ng/L			[126]
Propylparabène	1 STEP (Espagne)	3	14,0 ng/L			[133]
	3 STEP (Espagne)	22	4,8 ng/L	36	<1,3-21 ng/L	[127]
	4 STEP (Portugal)	8	7,4 ng/L		<0,5-21 ng/L	[170]
	2 STEP (Angleterre)	40	30,5 ng/L	72	<1-95 ng/L	[125]
	7 STEP (Suisse)	98	1,3 ng/L		<0,5-28 ng/L	[123]
	1 STEP (Danemark)	43	23 ng/L			[126]
	5 STEP (Etats-Unis)	23	2005 ng/L	67	520-3830 ng/L	[124]
	2 STEP (Chine)	8	3,45 ng/L			[129]

Parabènes	Site	n	Moyenne	%>LOQ	Etendue	Référence
	2 STEP (Danemark)	2	140,45 ng/L			[121]
	1 STEP (Espagne)	8	64 ng/L	25		[122]
	1 STEP (Chine)	4	7,2 ng/L	100		[119]
	1 STEP industrielle (Chine)	4	10,6 ng/L	100		[119]
	5 STEP (Allemagne)	4	<0,11 ng/L	0	<0,11 ng/L	[132]
	8 STEP (Canada)	8	10 ng/L*	75	<10-40 ng/L	[130]
	3 STEP (Etats-Unis)	4		25	<0,25-3,7 ng/L	[134]
	3 STEP (Espagne)	9	<0,2 ng/L	0	<0,2 ng/L	[120]
	3 STEP industrielles (Espagne)	12			<0,2-15 ng/L	[120]
	1 STEP (Espagne)	11	<15 ng/L	0	<15 ng/L	[171]
	1 STEP (Espagne)	8	22 ng/L			[136]
	1 STEP (Danemark)	43	23 ng/L			[126]
	1 STEP (Belgique)	2	3,1 ng/L	100		[177]
	1 STEP industrielle (Belgique)	3	6,1 ng/L	100		[177]
Butylparabène	3 STEP (Espagne)	22	<2,2 ng/L	0	<2,2 ng/L	[127]
	4 STEP (Portugal)	8	1,1 ng/L		<0,2-3,9 ng/L	[170]
	2 STEP (Angleterre)	40	0 ng/L	4	<1-2 ng/L	[125]
	7 STEP (Suisse)	98	0,3 ng/L		<0,2-12 ng/L	[123]
	1 STEP (Danemark)	43	<26 ng/L	0	<26 ng/L	[126]
	2 STEP (Danemark)	2	277,3 ng/L			[121]
	1 STEP (Chine)	4	0,3 ng/L			[119]

Parabènes	Site	n	Moyenne	%>LOQ	Etendue	Référence
	1 STEP industrielle (Chine)	4	0,3 ng/L			[119]
	5 STEP (Allemagne)	4	<0,13 ng/L	0	<0,13 ng/L	[132]
	8 STEP (Canada)	8	<10 ng/L*	25	<10 ng/L	[130]
	3 STEP (Espagne)	9	<0,03 ng/L	0	<0,03 ng/L	[120]
	3 STEP industrielles (Espagne)	12			<0,03-42 ng/L	[120]
	1 STEP (Espagne)	8	44,6 ng/L			[136]
	1 STEP (Danemark)	43	<26 ng/L	0	<26 ng/L	[126]
Benzylparabène	4 STEP (Portugal)	8	<0,2 ng/L	0	<0,2 ng/L	[170]
	7 STEP (Suisse)	98	0,1 ng/L	100	0,2-16 ng/L	[123]
	2 STEP (Danemark)	2	<1,85 ng/L	0	<1,85 ng/L	[121]
	1 STEP (Espagne)	8	45 ng/L			[136]
Isopropylparabène	3 STEP (Espagne)	22	<1,6 ng/L	0	<1,6 ng/L	[127]
	5 STEP (Allemagne)	4	<0,07 ng/L	0	<0,07 ng/L	[132]
	3 STEP (Espagne)	9	<0,03 ng/L	0	<0,03 ng/L	[120]
Isobutylparabène	3 STEP (Espagne)	22	<2,2 ng/L	0	<2,2 ng/L	[127]
	1 STEP (Danemark)	43	<18 ng/L	0	<18 ng/L	[126]
	5 STEP (Allemagne)	4	<0,09 ng/L	0	<0,09 ng/L	[132]
	3 STEP (Etats-Unis)	4		25	<0,25-3,6 ng/L	[134]
	3 STEP industrielles (Espagne)	12	<0,03 ng/L	0	<0,03 ng/L	[120]
Acide p-hydroxybenzoïque	1 STEP (Espagne)	8	54,5 ng/L			[136]

* : médiane

Concentrations en parabènes mesurées
dans les eaux continentales

Parabènes	Site	n	Moyenne	%>LOQ	Etendue	Référence
Methylparabène	Rivière en zone urbaine (Japon)	19		100	25-676 ng/L	[72]
	Rivière (Japon)	4		75	2,1-5,4 ng/L	[137]
	Rivière en zone urbaine (Portugal)	14	13 ng/L		5,9-28 ng/L	[170]
	Rivière (Portugal)	12	10 ng/L		<1,6-45 ng/L	[170]
	Rivière (Portugal)	5	8,8 ng/L		3,3-16 ng/L	[170]
	Rivière (Angleterre)	120	16,16 ng/L	73	<0,3-150 ng/L	[14]
	Rivière (Angleterre)	80	34,25 ng/L	70	<0,3-400 ng/L	[14]
	Rivière (Angleterre)	40	26,5 ng/L	62	<0,3-150 ng/L	[125]
	Rivière (Angleterre)	40	31.5 ng/L	70	<0,3-305 ng/L	[125]
	Rivière (Suisse)	42	5,0 ng/L*		3,1-17 ng/L	[123]
	Eaux de surface (Inde)	56	13.68 ng/L			[165]
	Rivière en zone urbaine (Chine)	8	82 ng/L*	60	<LOQ-1062 ng/L	[156]
	Rivière en zone urbaine (Chine)	10	12 ng/L*	90	<LOQ-213 ng/L	[156]
	Eaux de surface (Chine)	26	9,7 ng/L		0,9-66,1 ng/L	[140]
	Eaux souterraines (Angleterre)	44	5000 ng/L	100		[181]
	Rivière (Espagne)	3	<16,4 ng/L	0	<16,4 ng/L	[135]
	Rivière (Espagne)	9			<0,3-3,0 ng/L	[120]
	Eaux de surface (Espagne)	11	30 ng/L*	100	6-208 ng/L	[171]
	Rivière (Colombie)	51	68,5 ng/L*	96	17-537 ng/L	[171]
	Rivière (Espagne)	8	22,25 ng/L			[136]
	Rivière (Belgique)	4	85,1 ng/L	100		[177]

Parabènes	Site	n	Moyenne	%>LOQ	Etendue	Référence
Ethylparabène	Rivière en zone urbaine (Japon)	19		63	<1,3-64 ng/L	[72]
	Rivière en zone urbaine (Portugal)	14	0,8 ng/L		<0,3-3,2 ng/L	[170]
	Rivière (Portugal)	12	0,4 ng/L		<0,3-2,2 ng/L	[170]
	Rivière (Portugal)	5	2,9 ng/L		<0,3-6,4 ng/L	[170]
	Rivière (Angleterre)	120	2,83 ng/L	51	<0,5-12 ng/L	[14]
	Rivière (Angleterre)	80	2,75 ng/L	32	<0,5-15 ng/L	[14]
	Rivière (Angleterre)	40	4,5 ng/L	62	<0,5-12 ng/L	[125]
	Rivière (Angleterre)	40	3,5 ng/L	30	<0,5-15 ng/L	[125]
	Rivière (Suisse)	42	0,1 ng/L*		<0,3-1,6 ng/L	[123]
	Eaux de surface (Inde)	58	84,59 ng/L	100		[165]
	Eaux de surface (Chine)	26	2,4 ng/L		<0,2-23,1 ng/L	[140]
	Eaux souterraines (Angleterre)	7	830 ng/L	100		[138]
	Rivière (Espagne)	3	<12,5 ng/L	0	<12,5 ng/L	[135]
	Rivière (Espagne)	9			<0,17-42 ng/L	[120]
	Eaux de surface (Espagne)	11	3 ng/L*	18	2-4 ng/L	[171]
	Rivière (Colombie)	51	6,5 ng/L*	84	3-41 ng/L	[171]
	Rivière (Espagne)	8	<7,5 ng/L	0	<7,5 ng/L	[136]
	Rivière (Belgique)	4	53,8 ng/L	100		[177]
Propylparabène	Rivière en zone urbaine (Japon)	19		89	<0,8-207 ng/L	[72]
	Rivière (Espagne)	3	23,8 ng/L			[133]
	Rivière (Japon)	4			4,9-25 ng/L	[137]

Parabènes	Site	n	Moyenne	%>LOQ	Etendue	Référence
	Rivière en zone urbaine (Portugal)	14	2,9 ng/L		<0,5-11 ng/L	[170]
	Rivière (Portugal)	12	1,5 ng/L		<0,5-6,2 ng/L	[170]
	Rivière (Portugal)	5	15,6 ng/L		<0,5-64 ng/L	[170]
	Rivière (Angleterre)	120	2 ng/L	36	<0,2-11 ng/L	[14]
	Rivière (Angleterre)	80	5 ng/L	59	<0,2-24 ng/L	[14]
	Rivière (Angleterre)	40	4 ng/L	54	<0,2-11 ng/L	[125]
	Rivière (Angleterre)	40	5,5 ng/L	70	<0,2-22 ng/L	[125]
	Rivière (Suisse)	42	0,6 ng/L*		<0,5-5,8 ng/L	[123]
	Eaux de surface (Inde)	54	32,71 ng/L			[165]
	Cours urbain (Chine)	8	631 ng/L*	100	8-2142 ng/L	[156]
	Cours urbain (Chine)	10	34 ng/L*	90	<LOQ-480 ng/L	[156]
	Eaux de surface (Chine)	26	29,2 ng/L		1,2-86 ng/L	[140]
	Eaux souterraines (Angleterre)	68	5500 ng/L	100		[181]
	Rivière (Espagne)	3	<7,70 ng/L	0	<7,70 ng/L	[135]
	Rivière (Espagne)	9			<0,2-2,5 ng/L	[120]
	Eaux de surface (Espagne)	11	15 ng/L*	100	2-81 ng/L	[171]
	Rivière (Colombie)	51	27 ng/L*	96	11-160 ng/L	[171]
	Rivière (Espagne)	8	<6,3 ng/L	0	<6,3 ng/L	[136]
	Rivière (Belgique)	4	78,4 ng/L	100		[177]
Butylparabène	Rivière en zone urbaine (Japon)	19		79	<0,6-163 ng/L	[72]
	Rivière (Espagne)	3	54,1 ng/L			[133]

Parabènes	Site	n	Moyenne	%>LOQ	Etendue	Référence
	Rivière en zone urbaine (Portugal)	14	0,9 ng/L		<0,2-5,9 ng/L	[170]
	Rivière (Portugal)	12	0,2 ng/L		<0,2-0,8 ng/L	[170]
	Rivière (Portugal)	5	11,1 ng/L		0,2-42 ng/L	[170]
	Rivière (Angleterre)	120	<0,3 ng/L	1		[14]
	Rivière (Angleterre)	80	2 ng/L	25	<0,3-52 ng/L	[14]
	Rivière (Angleterre)	40	<0,3 ng/L	0	<0,3 ng/L	[125]
	Rivière (Angleterre)	40	1 ng/L	5	<0,3-16 ng/L	[125]
	Rivière (Suisse)	42	0,3 ng/L*		<0,2-2,8 ng/L	[123]
	Eaux de surface (Inde)	56	6,51 ng/L	14		[165]
	Eaux de surface (Chine)	26	0,9 ng/L		<0,1-5,3 ng/L	[140]
	Rivière (Espagne)	3	<3,9 ng/L	0	<3,9 ng/L	[135]
	Rivière (Espagne)	9	<0,03 ng/L	0	<0,03 ng/L	[120]
	Rivière (Colombie)	51	12,5 ng/L*	3	<LOD-55 ng/L	[171]
	Eaux de surface (Espagne)	11	<0,9 ng/L	0	<0,9 ng/L	[171]
	Rivière (Espagne)	8	<6,2 ng/L	0	<6,2 ng/L	[136]
Benzylparabène	Rivière en zone urbaine (Japon)	19		31	<0,2-2,1 ng/L	[72]
	Rivière en zone urbaine (Portugal)	14	<0,2 ng/L		<0,2 ng/L	[170]
	Rivière (Portugal)	12	<0,2 ng/L		<0,2 ng/L	[170]
	Rivière (Portugal)	5	0,1 ng/L		<0,2-0,3 ng/L	[170]
	Rivière (Espagne)	8	<7,7 ng/L	0	<7,7 ng/L	[136]
Isopropylparabène	Rivière en zone urbaine (Japon)	19		31	<1,6-46 ng/L	[72]

Parabènes	Site	n	Moyenne	%>LOQ	Etendue	Référence
	Rivière (Espagne)	9	<0,03 ng/L	0	<0,03 ng/L	[120]
Isobutylparabène	Rivière en zone urbaine (Japon)	19		52	<1,2-13 ng/L	[72]
Acide <i>p</i>-hydroxybenzoïque	Rivière (Espagne)	8	86 ng/L			[136]

* : médiane

ANNEXE 4

Concentrations en parabènes mesurées dans les sédiments

Parabènes	Site	n	Moyenne	%>LOQ	Etendue	Référence
Methylparabène	Sédiments (Espagne)	6		100	0,84-6,35 ng/g	[144]
	Sédiments marins (Chine)	2	1,83 ng/g			[140]
	Sédiments (Chine)	2	2,07 ng/g			[140]
	Sédiments (Etats-Unis)	82	4,04 ng/g	100	0,312-45,5 ng/g	[143]
	Sédiments (Japon)	56	5,04 ng/g	100	2,59-17,8 ng/g	[143]
	Sédiments (Corée)	34	4,44 ng/g	100	2,43-16,2 ng/g	[143]
Ethylparabène	Sédiments (Espagne)	6		100	0,54-5,10 ng/g	[144]
	Sédiments (Etats-Unis)	82	0,089 ng/g	23,2	LOD-0,459 ng/g	[143]
	Sédiments (Japon)	56	0,072 ng/g	1,8	LOD-0,132 ng/g	[143]
	Sédiments (Corée)	34	0,535 ng/g	100	0,315-2,67 ng/g	[143]
Propylparabène	Sédiments (Espagne)	6		100	0,59-4,03 ng/g	[144]
	Sédiments (Norvège)	3	1,5 ng/g	100		[145]
	Sédiments marins (Chine)	2	0,29 ng/g			[140]
	Sédiments (Chine)	2	1,30 ng/g			[140]
	Sédiments (France)	25		20	<0,01-0,11 ng/g	[182]
	Sédiments (Etats-Unis)	82	0,339 ng/g	92,7	LOD-0,75 ng/g	[143]
	Sédiments (Japon)	56	0,079 ng/g	39,3	LOD-2,84 ng/g	[143]
	Sédiments (Corée)	34	0,35 ng/g	100	0,097-64,5 ng/g	[143]
	Sédiments (Espagne)	6		80	<0,21-1,11 ng/g	[144]
Butylparabène	Sédiments (France)	25		20	<0,01-0,07 ng/g	[182]
	Sédiments (Etats-Unis)	82	0,077 ng/g	63,4	LOD-0,75 ng/g	[143]

Parabènes	Site	n	Moyenne	%>LOQ	Etendue	Référence
	Sédiments (Japon)	56	0,073 ng/g	26,8	LOD-34 ng/g	[143]
	Sédiments (Corée)	34	0,138 ng/g	73,5	LOD-29,1 ng/g	[143]
Benzylparabène	Sédiments (Espagne)	6		0	<0,29 ng/g	[144]
	Sédiments (France)	25		20	<0,02-0,79 ng/g	[182]
	Sédiments (Etats-Unis)	82	0,071 ng/g	0	<LOD	[143]
	Sédiments (Japon)	56	0,071 ng/g	0	<LOD	[143]
	Sédiments (Corée)	34	0,075 ng/g	2,9	LOD-0,647 ng/g	[143]
Isopropylparabène	Sédiments (Espagne)	6		60	<0.11-0,18 ng/g	[144]

Les concentrations sont exprimées en poids de matière humide.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 7 avril 2014

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par : Camille HAMAN Sujet : Les parabènes dans l'eau : introduction dans l'environnement, occurrence et toxicité <u>Jury :</u> Président : M. BLOCK, Professeur des Universités – Faculté de Pharmacie de Nancy Directeur : M. FERRARI, Professeur des Universités – Faculté de Pharmacie de Nancy Juges : M. DAUCHY, Chef d'Unité Chimie des Eaux, LIIN-ANSES Mme CHAU, Chef de clinique des Universités en Médecine Générale - Nancy	Vu, Nancy, le 13 Mars 2014 Le Président du Jury Directeur de Thèse M. J.C. Block M. L. FERRARI
Vu et approuvé, Nancy, le 21.03.2014 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,  Francine PAULUS 	Vu, Nancy, le 27 MARS 2014 Le Président de l'Université de Lorraine, Pour le Président et par délégation Le Vice-Président  Martine DEUGNON Pierre MUTZENHARDT N° d'enregistrement : 6487

TITRE

**LES PARABÈNES DANS L'EAU :
INTRODUCTION DANS L'ENVIRONNEMENT, OCCURRENCE ET TOXICITÉ**

Thèse soutenue le 7 avril 2014

Par Camille HAMAN

RESUME :

Les molécules appartenant à la famille des parabènes sont utilisées en tant que conservateurs depuis une centaine d'années, principalement dans l'industrie chimique, alimentaire et cosmétique. Ce sont des conservateurs dont l'emploi est assez facile et ils sont donc fréquemment utilisés. Mais ces molécules pourraient être à l'origine de modifications du fonctionnement hormonal humain. C'est ce qu'avance une publication scientifique parue en 2004. Depuis, les parabènes ont donné lieu à de nombreuses études scientifiques. Leur métabolisme est maintenant bien connu, mais leur effet sur la santé humaine n'est pas encore totalement prouvé. La majorité des études in vitro démontrent un effet œstrogénique ou anti-androgénique, mais les études in vivo ne permettent pas de le confirmer. Cet effet semble proportionnel à la longueur de la chaîne alkyle des molécules. L'étude de l'impact environnemental du rejet de ces molécules dans la nature est encore très récente. Le regroupement de toutes les données permet d'établir un schéma d'introduction dans l'environnement passant par l'eau, de démontrer la présence de ces molécules dans différents milieux aquatiques, mais aussi de comparer l'efficacité de traitement des stations d'épuration. Les données permettent également de lister et de visualiser l'évolution des méthodes analytiques mises en œuvre pour la détection des parabènes en milieu aqueux. Toutefois, l'« effet cocktail » n'est pas à négliger. L'utilisation de parabènes conjointement à d'autres substances soupçonnées de perturbation endocrinienne n'est pas ou encore peu étudiée.

MOTS CLES :

Parabènes, Eau, Environnement, Perturbateurs endocriniens, Toxicité, Occurrence

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>M. Luc FERRARI</u>	<u>Laboratoire de Toxicologie</u>	Expérimentale ☐ Bibliographique ☒ Thème 2

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

☒ – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle