

SANTÉ  
ENVIRONNEMENT

SEPTEMBRE 2019

ÉTUDES ET ENQUÊTES

**IMPRÉGNATION**

**DE LA POPULATION FRANÇAISE**

**PAR LES PARABÈNES**

Programme national de biosurveillance,  
Esteban 2014-2016

## Résumé

Les parabènes sont utilisés comme agents conservateurs dans les produits cosmétiques et de soins personnels en raison de leurs propriétés antibactériennes et antifongiques ainsi que dans l'alimentation ou dans les produits pharmaceutiques. Ils sont très présents dans notre environnement quotidien.

Toutefois, les effets sur la santé des expositions à de faibles concentrations en parabènes ne sont pas connus.

En France, après la cohorte mère-enfants EDEN qui avait donné des premières valeurs d'exposition à Poitiers et Nancy, l'étude transversale Esteban (Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition) a permis de mesurer pour la première fois les niveaux d'imprégnation par les parabènes de la population française (adultes et enfants) continentale. Ces analyses ont été réalisées à partir d'un sous-échantillon de 600 adultes et 398 enfants, inclus dans l'étude entre avril 2014 et mars 2016.

Très peu de parabènes étaient quantifiés, on peut citer, par ordre d'importance : le méthyl-parabène, le propyl-parabène et l'éthyl-parabène. Seul le méthyl-parabène était quantifié chez plus de 90 % des adultes et des enfants.

Les niveaux retrouvés chez les enfants sont plus élevés que ceux mesurés chez les adultes.

Aucune recherche de déterminants n'a été faite pour l'échantillon des enfants en raison du faible effectif.

L'imprégnation par les parabènes augmentait avec l'âge, la fréquence d'utilisation de crèmes ou de soins pour le corps et avec l'utilisation de cosmétiques ou de vernis à ongles.

Les résultats d'Esteban étaient plus faibles que ceux retrouvés dans les études européennes ou nord-américaines. Toutefois, les comparaisons avec les autres études européennes sont à interpréter avec précaution en raison des différences méthodologiques entre ces études, les populations ciblées et les effectifs souvent limités de celles-ci. Concernant l'interprétation des différences de niveaux retrouvés entre la population d'Esteban et les populations nord-américaines, une explication pourrait être la réglementation européenne plus contraignante vis-à-vis de l'usage des parabènes dans l'alimentation.

Dans l'état actuel des connaissances, il existe peu de données sur les effets sanitaires des parabènes à des niveaux faibles d'exposition et pas de valeur seuil sanitaire construite par les Agences en charge de l'élaboration de tels seuils.

**MOTS CLÉS :** PARABÈNES ; BIOSURVEILLANCE ; ESTEBAN ; POPULATION GÉNÉRALE ; ENFANTS ; MÉTHYL-PARABÈNE ; ÉTHYL-PARABÈNE ; ISOPROPYL-PARABÈNE ; PROPYL-PARABÈNE ; ISOBUTYL-PARABÈNE ; BUTYL-PARABÈNE ; BENZYL-PARABÈNE ; PENTYL-PARABÈNE ; HEPTYL-PARABÈNE ; IMPRÉGNATION ; EXPOSITION ; SUBSTANCES CHIMIQUES ; DÉTERMINANTS ; ENVIRONNEMENT

**Citation suggérée :** Imprégnation de la population française par les parabènes. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, septembre 2019. 40 p. Disponible à partir de l'URL : [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr)

ISSN : 2609-2174 / ISBN-NET 979-10-289-0579-8 / RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / DÉPÔT LÉGAL : SEPTEMBRE 2019

## Abstract

### Impregnation of the French population to parabens. National Biomonitoring Program, Esteban 2014-2016

The Parabens are used as preserving agents in cosmetics and personal care products because of their antibacterial and antifungal properties as well as in food or pharmaceuticals. They are very present in our daily environment.

However, the health effects of low paraben exposure are not known.

In France, after the mother-child cohort EDEN, which gave the first exposure values in Poitiers and Nancy, the Esteban cross-sectional study (Health Study on the Environment, Biomonitoring, Physical Activity and Nutrition) allowed to measure for the first time the levels of impregnation by parabens of the French mainland population (adults and children). These analyzes were conducted from a sample of 600 adults and 398 children, included in the study between April 2014 and March 2016.

Very few parabens were quantified, namely, in order of importance: methyl-paraben, propyl-paraben and ethyl-paraben. Only methyl-paraben was quantified in more than 90% of adults and children.

The levels found in children are higher than those measured in the adult sample.

No determinants were searched for the sample of children because of its small size.

The impregnation with parabens increased with age, the frequency of use of creams or body care and with the use of cosmetics or nail polish.

Esteban's results were weaker than those found in European or North American studies. However, comparisons with other European studies are to be interpreted with caution due to methodological differences between these studies, populations targeted, and the often size of these populations. Regarding the interpretation of the differences in levels found between the population of Esteban and the North American populations, an explanation could be the more restrictive European regulations regarding the use of parabens in food.

In the current state of knowledge, there is little data on the potential health effects of parabens at low levels of exposure and on the health threshold value designed by the agencies in charge of developing such thresholds.

**KEY WORDS:** PARABENS; BIOMONITORING; ESTEBAN; GENERAL POPULATION; CHILDREN; METHYL-PARABEN; ETHYL-PARABEN; ISOPROPYL-PARABEN; PROPYL-PARABEN; ISOBUTYL-PARABENE; BUTYL-PARABENE; BENZYL-PARABENE; PENTYL-PARABENE; HEPTYL-PARABENE; IMPREGNATION; EXPOSURE; CHEMICAL SUBSTANCES ; DETERMINANTS; ENVIRONMENT

## Auteurs

Clémence Fillol, Alexis Balicco, Marie-Laure Bidondo, Jessica Gane, Amivi Oleko, Abdessattar Saoudi, Abdelkrim Zeghnoun

Santé publique France, Direction santé environnement travail

L'étude a été réalisée avec la participation des ministères des Solidarités et de la Santé et de la Transition écologique et solidaire, des centres d'examens de Santé de l'Assurance Maladie et du Cetaf.

# Sommaire

|   |           |
|---|-----------|
| Introduction .....  | 5         |
| <b>1. GÉNÉRALITÉS SUR LES PARABÈNES.....</b>  | <b>6</b>  |
| 1.1 Utilisations et réglementations .....   | 6         |
| 1.2 Exposition de la population .....   | 7         |
| 1.3 Devenir dans l'organisme.....   | 8         |
| Absorption et distribution .....  | 8         |
| Métabolisme .....   | 8         |
| Élimination .....   | 8         |
| 1.4 Effets sanitaires .....   | 8         |
| 1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques des parabènes .....                              | 9         |
| <b>2. MATÉRIEL ET MÉTHODES.....</b>   | <b>10</b> |
| 2.1 Contexte et objectifs .....   | 10        |
| 2.2 Population.....   | 11        |
| 2.3 Recueil des données .....   | 11        |
| 2.4 Collecte et traitement des échantillons biologiques d'urines.....                                 | 12        |
| 2.5 Dosage des parabènes et de la créatinine .....  | 12        |
| Dosage des parabènes.....   | 12        |
| Dosage de la créatinine .....   | 13        |
| 2.6 Analyses statistiques .....   | 13        |
| Plan de sondage et pondérations .....   | 14        |
| Traitement des données manquantes et censurées à gauche .....   | 14        |
| Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation.....  | 14        |
| Logiciels utilisés.....   | 15        |
| <b>3. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES CHEZ LES ADULTES .....</b>                                  | <b>16</b> |
| 3.1 Niveaux des parabènes .....   | 16        |
| 3.1 Comparaison avec les études en France et à l'étranger.....  | 16        |
| <b>4. DÉTERMINANTS DE L'IMPRÉGNATION PAR LE MÉTHYL-PARABÈNE CHEZ LES ADULTES.....</b>                 | <b>20</b> |
| <b>5. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES CHEZ LES ENFANTS.....</b>                                   | <b>22</b> |
| 5.1 Niveaux de parabènes .....  | 22        |
| 5.2 Comparaison avec les études en France et à l'étranger.....  | 22        |
| <b>6. DISCUSSION / CONCLUSION.....</b>  | <b>26</b> |
| Bibliographie .....   | 28        |
| Annexe 1 / Liste des variables testées dans le modèle .....   | 30        |
| Annexe 2 / Distribution des concentrations urinaires des parabènes par classe d'âge et par sexe ..... | 31        |

# Introduction

Les parabènes sont utilisés comme agents conservateurs dans les produits cosmétiques et de soins personnels en raison de leurs propriétés antibactériennes et antifongiques ainsi que dans l'alimentation ou dans les produits pharmaceutiques. Ils sont donc largement présents dans notre environnement quotidien.

Toutefois, les effets sur la santé des expositions à de faibles concentrations en parabènes ne sont pas connus.

En France, après la cohorte mère-enfants EDEN qui avait donné des premières valeurs d'exposition à Poitiers et Nancy, l'étude transversale Esteban (Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition) a permis de mesurer pour la première fois les niveaux d'imprégnation par les parabènes de la population française (adultes et enfants) continentale. Ces analyses ont été réalisées à partir d'un sous-échantillon de 600 adultes et 398 enfants, inclus dans l'étude entre avril 2014 et mars 2016.

Après un rappel des généralités sur les parabènes, en termes de sources d'exposition et d'effets sur la santé (1), ce document présente la méthode mise en œuvre pour la collecte des données et leur analyse (2), puis les résultats descriptifs des niveaux d'imprégnation observés dans le cadre de l'étude Esteban (3) et l'analyse des déterminants de l'exposition uniquement chez les adultes (4).

# 1. GÉNÉRALITÉS SUR LES PARABÈNES

Les parabènes sont des esters de l'acide parahydroxybenzoïque avec des chaînes alkyles courtes.

## 1.1 Utilisations et réglementations

Les parabènes sont utilisés comme agents conservateurs dans les produits cosmétiques et de soins personnels en raison de leurs propriétés antibactériennes et antifongiques. Ils sont ainsi présents dans les produits de maquillage, les produits hydratants, les produits solaires, les soins capillaires, les nettoyants pour le visage et pour le corps, et les produits de rasage (1). Certains sont également utilisés comme conservateurs dans l'alimentation ou dans les produits pharmaceutiques (2).

D'après l'ANSES, ils peuvent également être utilisés comme conservateur dans les produits du tabac, dans certains produits ménagers (lessives) et entrent dans la formulation de vernis, colles, adhésifs, cirages<sup>1</sup>.

Les parabènes ont une activité antimicrobienne d'autant plus marquée que la chaîne alkyle est grande, mais une solubilité dans l'eau d'autant plus faible ; c'est pour cette raison que méthyl-, éthyl-, et propyl-parabène restent les parabènes les plus communément utilisés (3).

Trois types de parabènes sont enregistrés au titre de la réglementation de REACH : éthyl-parabène, méthyl-parabène et propyl-parabène.

Les données sur l'utilisation des registres de produits des pays nordiques indiquent que l'utilisation de parabènes a diminué depuis 2006-2007, année où le niveau a atteint son point culminant, jusqu'en 2010. Cependant, le volume d'utilisation en 2010 était au même niveau qu'en 1999 (4).

Depuis le 11 juillet 2013, les produits cosmétiques vendus sur le marché de l'Union européenne doivent répondre au règlement N°1223/2009 du Parlement et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.

**L'éthyl-parabène et le méthyl-parabène** sont inscrits dans l'annexe V (entrée 12) du Règlement cosmétique (liste des agents conservateurs admis dans les produits cosmétiques). Cette annexe autorise une concentration maximale de 0,4% en acide pour un ester et de 0,8% pour un mélange d'esters.

Initialement soumises aux mêmes limites, les concentrations admises de **butyl- et propyl-parabènes**, également présents à l'Annexe V, ont été ramenées à 0,14% pour la somme des concentrations individuelles depuis le 16 avril 2015, en application du règlement (UE) N°1004/2014 modifiant l'Annexe V du règlement N°1223/2009.

**Les isopropyl-parabène, isobutyl-parabène, phényl-parabène, pentyl-parabène et le benzyl-parabène** ont été inscrits dans l'annexe II (liste des substances interdites dans les produits cosmétiques) du Règlement cosmétique, et donc **interdits** dans les cosmétiques par le règlement (UE) N° 358/2014 de la Commission du 9 avril 2014.

---

1. <https://www.anses.fr/fr/content/phtalates-parab%C3%A8nes-alkylph%C3%A9nols-quatre-questions-%C3%A0-marc-mortureux>

Selon le règlement (UE) N°1129/2011 de la Commission qui porte sur les additifs alimentaires, seuls l'éthyl-parabène (E214), le méthyl-parabène (E218) et leurs sels (respectivement E215 et E219) sont autorisés pour un usage d'additif alimentaire. Les catégories de denrées pour lesquelles leur usage est admis comprennent une partie des confiseries, les viandes transformées, une partie des édulcorants de table et les amuse-gueules prêts à consommer. Le propyl-parabène (E216) et son sel de sodium (E217) sont exclus de l'UE en tant qu'additifs alimentaires depuis 2006 suite aux conclusions de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) indiquant des effets sur les hormones sexuelles et les organes reproducteurs mâles des jeunes rats et une absence de niveau sans effet adverse observé (NOAEL) clair. La directive 2006/52/CE indique en outre qu'il est nécessaire d'interdire l'usage des hydroxybenzoates (parabènes) dans les compléments alimentaires liquides.

L'éthyl-parabène (E214), le propyl-parabène (E216), le méthyl-parabène (E218), ainsi que leurs sels respectifs (E215, E217, E219) sont présents sur la liste des additifs autorisés dans l'alimentation des animaux (2004/C 50/01) publiée en application de la directive 70/524/CEE du Conseil concernant les additifs dans l'alimentation des animaux.

Les parabènes sont autorisés comme conservateurs dans le domaine pharmaceutique en Europe. Conformément au document de la Commission européenne « Guideline on excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use » (CPMP/463/00Rev.1), leur présence dans les médicaments doit être indiquée du fait de leur potentiel allergène (EMA, 2013).

## 1.2 Exposition de la population

Les parabènes sont utilisés depuis les années 1920, principalement comme agents conservateurs pour prévenir la contamination bactérienne des produits cosmétiques, mais également des produits alimentaires ou pharmaceutiques. L'exposition de la population proviendrait principalement des cosmétiques, des médicaments et marginalement (autour de 1 %) de l'alimentation (5).

Le contact cutané avec des produits cosmétiques ou de soins corporels contenant des parabènes représente l'une des voies d'exposition potentielles pour la population générale. Le pourcentage d'absorption varie selon les études. L'exposition peut également se produire par voie orale lors de la consommation d'aliments ou de produits pharmaceutiques contenant des parabènes ou de l'ingestion de poussières domestiques (6).

Toutefois, l'usage des parabènes dans l'industrie agro-alimentaire est décroissant dans l'Union européenne du fait d'une réglementation qui s'est durcie (le propyl-parabène a notamment été retiré de la liste des additifs alimentaires autorisés) et semble croissant aux Etats-Unis où ils sont utilisés comme substituts au sucre (4).

Enfin, la contamination des eaux par les parabènes semble être principalement issue de leur usage dans les cosmétiques et produits de soin (2).

## 1.3 Devenir dans l'organisme

### Absorption et distribution

Après une exposition orale, les parabènes sont rapidement absorbés par le tractus gastro-intestinal aussi bien chez l'animal que chez l'homme. En revanche, l'absorption cutanée des parabènes est plus importante chez l'homme que chez l'animal (5).

### Métabolisme

Après absorption par voie orale, il se distribue dans le corps humain sans s'accumuler. Il est ensuite hydrolysé en acide para-hydroxybenzoïque, principal métabolite par les estérases présentes dans la peau, le foie et les muqueuses digestives et respiratoires. L'acide para-hydroxybenzoïque est ensuite excrété soit directement dans les urines, soit après sulfo- ou glucuroconjugaison ou conjugaison à la glycine (5).

### Élimination

Chez le lapin, le méthyl-parabène absorbé par voie orale est majoritairement (86 %) éliminé en 24 heures sous forme d'acide para-hydroxybenzoïque ou de ses conjugués. Seuls 0,2 à 0,9 % de la dose administrée est présente sous forme inchangée dans les urines. Chez les animaux de laboratoire, on a observé que l'éthyl-parabène et le propyl-parabène ingérés sont complètement éliminés après 72 heures (5).

Chez l'homme, les parabènes peuvent être hydrolysés en acide para-hydroxybenzoïque qui peut être conjugué avant excrétion urinaire mais ils peuvent également être excrétés intacts comme esters (7). La fraction des parabènes excrétée comme « parabène-parents » (libres ou conjugués) *versus* la fraction excrétée comme acide para-hydroxybenzoïque n'est pas connue.

## 1.4 Effets sanitaires

Chez l'homme avec une peau non atopique et saine, les parabènes sont pour la plupart non irritants et non sensibilisants. Cependant, l'application de produits contenant des parabènes sur une peau abîmée provoque une sensibilisation.

Les tests de génotoxicité sur les parabènes menés dans diverses études *in vitro* et *in vivo* ont principalement donné des résultats négatifs (8, 9).

Aujourd'hui, il n'y a pas de réponse formelle à la question de savoir si les parabènes sont cancérigènes. Bien que les parabènes se soient révélés négatifs au test classique d'Ames, certaines publications font état soit de survenue de fibroadénome mammaire chez le rat soit de dommages de l'ADN liés aux parabènes (8, 9).

Il existe également une controverse à propos du potentiel effet perturbateur endocrinien des parabènes. Plusieurs études chez le jeune rat mâle ont montré des effets négatifs sur la production de sperme et les niveaux de testostérone lors d'une exposition orale au propyl- et butyl-parabène. Cependant, d'autres études avec le même design et avec des données plus récentes ne confirment pas ces résultats, même à très fortes doses. On sait que les parabènes sont œstrogéniques *in vitro* et lors d'essais utéro-trophiques *in vivo*, et l'œstrogénicité semble augmenter avec la longueur de la chaîne latérale (effets faibles pour le méthyl- et éthyl-parabène notamment) (8, 9). Méthyl-, éthyl-, propyl- et butylparabène sont donc sur la liste

européenne des potentiels perturbateurs endocriniens dans la catégorie 1 : ceux pour lesquels, il existe au moins une étude documentée sur un organisme vivant.

## 1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques des parabènes

L'acide para-hydroxybenzoïque est un métabolite non spécifique des parabènes et bien que la fraction urinaire excrétée comme parabène parent n'est pas connue, la concentration urinaire des parabènes séparés (méthyl, éthyl, propyl et butyl...) peut être utilisée comme une meilleure alternative en tant que biomarqueur d'exposition humaine (5, 7).

Le dosage biologique des parabènes reflète l'exposition du jour précédant la réalisation du prélèvement.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de seuil sanitaire pour les niveaux d'imprégnation par les parabènes.

Toutefois, des valeurs provisoires de référence d'exposition ont été établies par la Commission allemande de biosurveillance (10) à partir de l'intervalle de confiance à 95 % du 95<sup>e</sup> percentile des échantillons de la German environmental special bank (11).

Ces valeurs sont présentées dans le tableau 1.

### I TABLEAU 1 I

#### Valeurs de référence d'exposition provisoires de la Commission allemande de biosurveillance concernant les parabènes dans les urines

|               | Méthyl-parabène<br>( $\mu\text{g L}^{-1}$ ) | Ethyl-parabène<br>( $\mu\text{g L}^{-1}$ ) | Propyl-parabène<br>( $\mu\text{g L}^{-1}$ ) | Butyl-parabène<br>( $\mu\text{g L}^{-1}$ ) | Isobutyl-parabène<br>( $\mu\text{g L}^{-1}$ ) |
|---------------|---|--|---|--|---|
| <b>Hommes</b> | 240   | 25   | 50  | 10   | 3   |
| <b>Femmes</b> | 400   | 50   | 100   | 20   | 10  |

## 2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

### 2.1 Contexte et objectifs

L'action 43 du PNSE2 prévoit la mise en place d'un programme pluriannuel de biosurveillance de la population française. Ce programme, préparé entre mai 2009 et mars 2010 par un comité de pilotage mis en place et animé par Santé publique France<sup>2</sup>, repose dans l'immédiat sur la mise en œuvre de deux études :

- **un volet périnatal** mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe dont tous les résultats ont été publiés en décembre 2017 ;
- une étude nationale transversale nommée **Esteban** (Etude de SanTé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition) qui concerne la population générale française âgée de 6 à 74 ans.

Les objectifs du volet environnemental de l'étude Esteban concernant les parabènes étaient les suivants :

- décrire les niveaux d'imprégnation par les parabènes de la population française continentale, mesurés à partir de prélèvements urinaires recueillis et établir des valeurs de référence pour la population adulte (ces valeurs ne sont pas présentées ici et seront présentées ultérieurement pour l'ensemble des biomarqueurs caractérisés dans Esteban) ;
- comparer les niveaux d'imprégnation par les parabènes avec les résultats d'études antérieures menées en France et à l'étranger ;
- analyser les déterminants des niveaux d'imprégnation de la population adulte.

La liste des parabènes analysés dans l'étude Esteban est présentée dans le tableau 2.

---

2. Réunissant la Direction générale de la Santé, la Direction générale de la prévention des risques, la Direction générale du Travail, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail aujourd'hui regroupées au sein de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

## I TABLEAU 2 I

### Liste des parabènes dosés dans l'étude Esteban

---

Méthyl-parabène  
Ethyl-parabène  
Isopropyl-parabène  
Propyl-parabène  
Isobutyl-parabène  
Butyl-parabène  
Benzyl-parabène  
Pentyl-parabène  
Heptyl-parabène

---

## 2.2 Population

Les inclusions des participants se sont déroulées entre avril 2014 et mars 2016, au cours de quatre vagues successives, de durées égales, afin d'équilibrer les inclusions en fonction de la saisonnalité des expositions environnementales et de l'alimentation. La population cible de l'étude Esteban était constituée de l'ensemble des personnes résidant en France continentale âgées de 6 à 74 ans et vivant dans un ménage ordinaire sur la période d'étude.

Pour être éligibles, les individus devaient résider au moins quatre jours par semaine dans leur résidence habituelle, maîtriser suffisamment la langue française, ne pas déménager en dehors des zones géographiques couvertes au cours de la période d'étude et ne pas souffrir d'une pathologie rendant impossible la réalisation de l'étude (alimentation artificielle entérale ou parentérale, contre-indication à un prélèvement sanguin).

Le dosage des parabènes dans les urines a été réalisé sur un sous-échantillon aléatoire de 600 adultes et 398 enfants en France continentale et chez lesquels la quantité de matrice urinaire était suffisante pour le dosage des parabènes.

## 2.3 Recueil des données

Les données relatives aux trois grandes thématiques étudiées dans Esteban ont principalement été recueillies par questionnaires (renseignés en face à face avec un enquêteur se rendant au domicile des participants et par auto-questionnaires papiers ou *via* internet selon le choix des participants).

Des informations plus détaillées sur l'ensemble des données recueillies et sur les aspects opérationnels de la réalisation de l'étude Esteban sont disponibles dans un article spécifique décrivant le protocole de l'étude (12).

Des données démographiques, socio-économiques, sur l'alimentation, l'activité physique, la sédentarité, l'environnement résidentiel et professionnel, la santé générale et la consommation de soins ont été recueillies à travers la passation de différents questionnaires. D'autre part, l'ensemble des mesures et des prélèvements biologiques (sang, urines, mèche de cheveux) a été effectué dans le cadre d'un examen de santé. Pour ce faire, Santé publique France s'est appuyé sur le réseau des centres d'examen de Santé de l'Assurance Maladie (CES). Pour les enfants, et les adultes qui en avaient exprimé le choix, l'examen de santé était effectué à domicile, avec la venue d'un infirmier diplômé d'état (IDE). Les traitements immédiats des prélèvements biologiques ont été réalisés dans les laboratoires d'analyses rattachés aux CES.

## 2.4 Collecte et traitement des échantillons biologiques d'urines

Le jour de l'examen de santé, le recueil urinaire était effectué au réveil afin de collecter les premières urines du matin. Les participants devaient remplir par miction directe, un pot en polypropylène (PP) de haute densité d'une contenance de 250 mL, remis par les enquêteurs lors de visites préalables au domicile des participants. Un volume de 200 mL était souhaité même s'il était attendu que la quantité prélevée chez les enfants soit moins importante (notamment chez les 6-10 ans). Le pot contenant les urines était ensuite placé dans un sachet opaque puis remis aux infirmiers lors de l'examen de santé, conservé au frais entre +4°C et +10°C et à l'abri de la lumière avant le transport vers les laboratoires.

À l'arrivée des prélèvements urinaires dans les laboratoires, aucun traitement n'était nécessaire hormis leur homogénéisation. Les échantillons ont ensuite été aliquotés en petits volumes (1 mL, 2 mL, 5 mL et 10 mL) à l'aide de pipettes en verre afin d'éviter de potentielles contaminations pouvant impacter les dosages des biomarqueurs, notamment celui des bisphénols.

L'ensemble des échantillons en provenance des laboratoires ont été transportés par camion réfrigéré au centre de ressources biologiques de l'hôpital Bretonneau au CHU de Tours afin d'y être conservés dans des congélateurs à -80°C. Le transport des échantillons des laboratoires vers la biothèque était organisé de façon régulière tout au long de l'enquête.

## 2.5 Dosage des parabènes et de la créatinine

### Dosage des parabènes

Le laboratoire Labeo disposait d'un volume de 5 mL d'urine pour réaliser l'analyse. Les échantillons étaient conditionnés dans des cryotubes en polypropylène (PP) de 1, 2 ou 3 mL. Le laboratoire a développé une méthode analytique permettant le dosage de ces composés par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). L'analyse nécessitait une hydrolyse enzymatique de l'urine avec de la glucuronidase (type HP-2) puis après incubation une étape d'extraction sur phase solide (SPE) avec une cartouche de type Oasis HLB.

La limite de détection (LOD) et la limite de quantification (LOQ) ont été déterminées par le laboratoire avec une probabilité donnée. La LOD et LOQ calculées pour toutes les molécules sont présentées dans le tableau 3.

Une LOQ maximale définie comme la valeur maximale quantifiable par la méthode en conditions standard a été déterminée à 200 µg L<sup>-1</sup> pour chaque analyte.

## I TABLEAU 3 I

### Limites de détection (LOD) et de quantification (LOQ) atteintes pour les dosages des parabènes (en $\mu\text{g L}^{-1}$ )

|                    | LOD ( $\mu\text{g L}^{-1}$ ) | LOQ ( $\mu\text{g L}^{-1}$ ) |
|--------------------|------------------------------|------------------------------|
| Méthyl-parabène    | 0,2                          | 0,5                          |
| Ethyl-parabène     | 0,2                          | 0,5                          |
| Isopropyl-parabène | 0,2                          | 0,5                          |
| Propyl-parabène    | 0,2                          | 0,5                          |
| Isobutyl-parabène  | 0,2                          | 0,5                          |
| Butyl-parabène     | 0,2                          | 0,5                          |
| Benzyl-parabène    | 0,2                          | 0,5                          |
| Pentyl-parabène    | 0,2                          | 0,5                          |
| Heptyl-parabène    | 0,2                          | 0,5                          |

La courbe de calibration a été réalisée grâce à 8 points de concentration et vérifiée tous les 100 échantillons. De même, l'étalonnage proche de la LOQ a été vérifié tous les 20 échantillons. Un « blanc méthode » a été analysé tous les 10 échantillons pour garantir la non-contamination du circuit analytique. Des contrôles de qualité internes (CQI) ont été dosés au cours des séries analytiques sur plusieurs niveaux de concentration pour établir des cartes de contrôle et satisfaire aux critères de Westgard. Les calculs de fidélité intermédiaire et d'incertitude ( $k=2$ ) ont été réalisés sur plusieurs niveaux de concentrations (proche LOQ, moyen et élevé) et étaient de l'ordre de 20 %.

Ainsi, sur un total de 998 dosages de parabènes prévus, 600 échantillons « adultes » et 398 échantillons « enfants » ont été analysés.

### Dosage de la créatinine

Le laboratoire ChemTox disposait d'un volume de 0,5 mL d'urine pour réaliser le dosage de la créatinine urinaire. L'analyse était réalisée par spectrophotométrie à 546 nm selon la méthode de Jaffé qui consiste à mesurer l'intensité de la coloration du complexe rouge-orangé formé par la créatinine et l'acide picrique en milieu basique. La mesure était effectuée en cinétique : la vitesse de formation de la coloration étant proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon. Le domaine de mesure s'étendait de 0,1 à 54  $\text{mmol L}^{-1}$ . Les CV de répétabilité et de fidélité intermédiaire étaient inférieurs à 2 %. L'incertitude ( $k=2$ ) était inférieure à 3 % et les biais de justesse inférieurs à 4 %.

## 2.6 Analyses statistiques

La distribution des niveaux d'imprégnation est décrite sous forme de percentiles (10, 25, 50, 75, 90, 95) et d'une moyenne géométrique (MG), avec les intervalles de confiance à 95 % pour la moyenne géométrique et le percentile 95 (P95). Les résultats sont présentés pour la population totale, par sexe et par tranche d'âge. Les résultats pour l'échantillon des enfants sont non pondérés en raison notamment du faible effectif. Les résultats d'imprégnation par les parabènes sont présentés en  $\mu\text{g/g}$  de créatinine.

## Plan de sondage et pondérations

Le plan de sondage de l'étude Esteban est un plan de sondage stratifié à trois degrés. Au premier degré, un échantillon stratifié d'unités primaires (communes ou regroupements de communes) a été tiré au sort. Au deuxième degré, dans chaque unité primaire, des ménages ont été tirés au sort par échantillonnage téléphonique. La stratification a été réalisée en fonction de deux variables : la région (8 zones géographiques) et le degré d'urbanisation (5 strates : rural ; < 20 000 habitants ; 20 000—100 000 habitants ; > 100 000 habitants, Paris). Le plan d'échantillonnage est décrit de façon détaillée dans l'article du protocole de l'étude (12).

Le dosage des parabènes urinaires a été réalisé sur un sous-échantillon aléatoire de sujets parmi les individus qui avaient accepté de participer au volet biologique de l'étude et disposaient d'une quantité d'urine suffisante en biothèque pour permettre l'analyse.

Le calcul des pondérations a été effectué en trois étapes. La première étape a consisté à établir des pondérations initiales dues au plan de sondage. En second lieu, les poids ont été ajustés par rapport à la non-réponse totale. Cette étape a été réalisée en utilisant la méthode des scores, méthode basée sur le principe des groupes de réponse homogènes et faisant appel à des informations disponibles à la fois pour les répondants et les non-répondants. Enfin, un calage a été effectué en utilisant les marges issues du recensement permettant à la population d'étude d'être comparable avec la population source selon certains critères (âge, sexe, niveau de diplôme...).

## Traitement des données manquantes et censurées à gauche

Pour chaque biomarqueur mesuré, la LOD et la LOQ étaient constantes pour l'ensemble des échantillons analysés. Certaines concentrations pouvaient être à des niveaux non détectés (inférieurs à la LOD), ou détectés mais non quantifiés (compris entre la LOD et la LOQ). Dans la littérature statistique, ces données sont appelées « données censurées à gauche ».

Les données manquantes sur les variables explicatives et les valeurs censurées à gauche ont été imputées en utilisant la méthode d'imputation multiple par équations chaînées (Multiple Imputation by Chained Equations, MICE), sous le logiciel STATA. Cette méthode a l'avantage de prendre en compte l'incertitude liée à l'imputation des valeurs censurées. Elle consiste à générer M bases de données complètes (ici M=10), en utilisant un modèle d'imputation. Chaque base de données complète est analysée séparément par des méthodes standards et fournit M estimateurs du paramètre d'intérêt (moyenne géométrique, percentiles, etc.). Ces derniers sont ensuite combinés pour tenir compte de l'incertitude résultant de la méthode d'imputation multiple (13). L'estimateur combiné du paramètre d'intérêt est obtenu par la moyenne des M estimateurs. La variance combinée de cet estimateur est calculée en prenant en compte les variances inter- et intra-imputation.

Néanmoins, les résultats descriptifs ne sont fournis que pour les percentiles au-delà de la limite de quantification afin de se cantonner au domaine observable. De plus, la moyenne géométrique n'a pas été calculée pour les biomarqueurs présentant un taux de censure élevé (supérieur à 40 %).

## Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation

Aucune recherche de déterminants n'a été faite pour l'échantillon des enfants en raison du faible effectif (n= 398).

Chez les adultes, les déterminants de l'imprégnation par les parabènes ont été identifiés par une analyse de régression multi-variables. Un modèle linéaire généralisé (Generalized linear Model) a été utilisé. Les concentrations en parabènes ont été log-transformées afin de favoriser la normalité des résidus du modèle. Certains facteurs de risque et d'ajustement ont été sélectionnés a priori au vu de la littérature. Par ailleurs d'autres facteurs de confusion et d'exposition ont été sélectionnés lors de la modélisation en se basant sur des critères statistiques tels que le critère d'information d'Akaike (AIC). La forme de la relation entre l'imprégnation et les facteurs de risque et d'ajustement quantitatifs a été ajustée en utilisant des fonctions splines cubique naturelle.

La créatinine étant liée à différents facteurs, nous avons adopté la solution proposée par Barr *et al.* (14) qui consiste à séparer la concentration des parabènes et la créatinine dans le modèle. La créatinine est introduite après transformation logarithmique comme covariable dans le modèle.

La construction du modèle (choix du nombre de degré de liberté des fonctions splines) et la validation du modèle (vérification de la normalité et de l'homoscédasticité des résidus) ont été effectuées sur un seul jeu de données imputées.

Les résultats sont présentés sous forme de pourcentage de variation des concentrations en parabènes :

- associé à une augmentation interquartile des facteurs de risque quantitatifs ;
- par rapport à une référence pour les facteurs d'exposition qualitatifs.

Un seul modèle a été construit pour le méthyl-parabène car c'était le seul parabène quantifié à plus de 60%.

La liste des variables testées dans le modèle est présentée en annexe 1.

Aucune variable alimentaire n'a été testée dans ce modèle car l'alimentation est une source d'exposition marginale pour les parabènes mesurés dans le cadre de cette étude.

## Logiciels utilisés

Les analyses statistiques ont été réalisées avec la version 14 de STATA (15) et la version 3.5.2 de R (16) en utilisant le package (SURVEY) adapté à l'analyse des données issues d'un plan de sondage complexe.

# 3. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES CHEZ LES ADULTES

## 3.1 Niveaux des parabènes

Très peu de parabènes étaient quantifiés. Par ordre d'importance de quantification, on peut citer : le méthyl-parabène, l'éthyl-parabène et le propyl-parabène. Seule la moyenne géométrique du méthyl-parabène a pu être calculée, elle était égale à 8,15 [6,60 ; 10,06] µg/g de créatinine. Le percentile 95 était plus de 25 fois plus élevé que la moyenne géométrique : 219,59 [155,73 ; 320,93] µg/g de créatinine. La distribution des niveaux d'imprégnation des différents parabènes mesurés dans les urines exprimés en fonction de la concentration en créatinine urinaire est présentée dans le tableau 4. Toutes les distributions des différents parabènes par classe d'âge et par sexe sont présentées en annexe 2.

**I TABLEAU 4 I**

**Distributions des concentrations urinaires en parabènes (µg/g de créatinine) des adultes âgés de 18 à 74 ans, ajustées sur la créatinine, France continentale (2014-2016)**

|                    | n   | %>LOQ        | MG   | IC95% MG       | P10  | P25  | P50  | P75   | P90    | P95    | IC95% P95         |
|--------------------|-----|--------------|------|----------------|------|------|------|-------|--------|--------|-------------------|
| Méthyl-parabène    | 600 | 93,3         | 8,15 | [6,60 ; 10,06] | 0,76 | 1,72 | 6,75 | 33,99 | 113,91 | 219,59 | [155,73 ; 320,93] |
| Ethyl-parabène     | 600 | 54,5         | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | 1,04 | 3,29  | 14,61  | 35,74  | [22,29 ; 59,35]   |
| Isopropyl-parabène | 600 | 0,3          | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                |
| Propyl-parabène    | 600 | 44,5         | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 2,69  | 20,98  | 59,04  | [36,26 ; 85,83]   |
| Isobutyl-parabène  | 600 | 1,0          | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                |
| Butyl-parabène     | 600 | 8,5          | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | 2,43   | [1,49 ; 3,71]     |
| Benzyl-parabène    | 600 | 1,3          | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                |
| Pentyl-parabène    | 600 | 0            | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                |
| Heptyl-parabène    | 600 | 0 (1 valeur) | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                |

## 3.1 Comparaison avec les études en France et à l'étranger

La seule étude française précédente présentant des niveaux d'imprégnation par les parabènes est la cohorte mère-enfants EDEN (17). Le méthyl-, éthyl-, propyl- et butyl-parabène ont été mesurés chez 473 mères, recrutées entre 2003 et 2006 à Poitiers et Nancy. Les niveaux obtenus étaient beaucoup plus élevés dans cette étude. Par exemple, la médiane pour le méthyl-parabène était égale à 100 µg L<sup>-1</sup> contre 10,87 µg L<sup>-1</sup> chez les femmes adultes de l'étude Esteban. Toutefois ni les périodes d'étude ni les populations prélevées étaient similaires, cette comparaison est donc à interpréter avec précaution.

Les résultats présentés dans le tableau 5 permettent de comparer les résultats obtenus dans l'étude Esteban avec ceux des pays nord-américains : Etats-Unis et Canada à travers les études Nhanes (18) et ECMS (19). Trois autres études européennes sont également mentionnées : une étude allemande (11) qui a mesuré les parabènes chez des étudiants de 20 à 30 ans sur des urines de 24 heures, une étude belge (20) chez des habitants de Liège et une étude grecque (21) qui a échantillonné 50 hommes et 50 femmes âgés de 2,5 à 87 ans. De plus, sont présentés dans ce tableau les résultats d'une étude coréenne (22) ayant analysé les premières urines du matin d'une population adulte. Les niveaux mesurés dans ces quatre

dernières études sont par contre plus difficiles à interpréter en termes de comparabilité avec les résultats d'Esteban en raison de différences méthodologiques et d'effectifs de population plus petits voire de populations limitées géographiquement.

Tous les résultats des différentes études nord-américaines ou européennes (11, 18-20, 22), réalisées entre 2012 et 2015 sont supérieurs aux résultats obtenus dans l'étude Esteban sauf pour un parabène : le butyl-parabène pour lequel les résultats entre les différents pays et Esteban sont similaires.

# I TABLEAU 5 I

## Comparaison des concentrations urinaires moyennes en parabènes (en µg/g de créatinine) observées à l'étranger

| Pays/ étude  | Année            | Population (région)                               | N          | Matrice de dosage | MG<br>(µg/g creat.) | P50             | P95            | LOD LOQ (µg L <sup>-1</sup> ) | %>LOD<br>ou LOQ          |
|--|------------------|---|------------|-------------------|---------------------|-----------------|----------------|-------------------------------|--------------------------|
| <b>Méthyl-parabène</b>                             |                  |   |            |                   |                     |                 |                |                               |                          |
| <b>France - Esteban</b>                            | <b>2014-2016</b> | <b>18-74 ans</b>                                  | <b>600</b> | <b>Urines</b>     | <b>8,2</b>          | <b>6,8</b>      | <b>219,6</b>   | LOD = 0,2<br>LOQ = 0,5        | 98,2 > LOD<br>93,3 > LOQ |
| Canada - ECMS cycle 4 (19)                         | 2014-2015        | 3-79 ans  | 2563       | Urines            | 15                  | 13              | 340            | LOD = 1,3                     | 91,6 > LOD               |
| Etats-Unis, Nhanes (18)                            | 2013-2014        | > 20 ans  | 1813       | Urines            | 52,6                | 47,5            | 666            | LOD = 1,0                     | -                        |
| Allemagne, German Environmental Specimen Bank (11) | 1995-2012        | Etudiants de 20-30 ans de l'université de Münster | 660        | Urines (24H)      | -                   | 48,8            | 398            | LOQ = 0,5                     | -                        |
| Allemagne, German Environmental Specimen Bank (11) | 2012             | Etudiants de 20-30 ans de l'université de Münster | 60         | Urines (24H)      | -                   | 80,1            | 369            | LOQ = 0,5                     | -                        |
| Belgique (20)                                      | 2013             | Habitants de Liège et des environs : 1-85 ans     | 261        | Urines            | 16,9                | 14,3            | 501,7          | LOD = 0,16                    | 100 > LOD                |
| Corée (22)   | 2015             | >= 19 ans   | 91         | Urines            | -                   | 25,5            | -              | LOD = 0,2                     | 95,6 > LOD               |
| Grèce (21)   | 2012             | 2,5-87 ans (Athènes)                              | 100        | Urines            | 15,2                | 11,6            | -              | LOQ = 1,0                     | 100 > LOD                |
| <b>Ethyl-parabène</b>                              |                  |   |            |                   |                     |                 |                |                               |                          |
| <b>France, Esteban</b>                             | <b>2014-2016</b> | <b>18-74 ans</b>                                  | <b>600</b> | <b>Urines</b>     | <b>NC</b>           | <b>1,04</b>     | <b>35,74</b>   | LOD = 0,2<br>LOQ = 0,5        | 79,8 > LOD<br>54,5 > LOQ |
| Canada - ECMS cycle 4                              | 2014-2015        | 3-79 ans  | 2563       | Urines            | NC                  | < LOD           | 59             | LOD = 0,9                     | 35,1 > LOD               |
| Etats-Unis, Nhanes (18)                            | 2013-2014        | > 20 ans  | 1813       | Urines            | NC                  | 1,57            | 113            | LOD = 1,0                     | -                        |
| Allemagne, German Environmental Specimen Bank (11) | 1995-2012        | Etudiants de 20-30 ans de l'université de Münster | 660        | Urines (24H)      | -                   | 2,4             | 50,6           | LOQ = 0,5                     | -                        |
| Allemagne, German Environmental Specimen Bank (11) | 2012             | Etudiants de 20-30 ans de l'université de Münster | 60         | Urines (24H)      | -                   | NA              | 123            | LOQ = 0,5                     | -                        |
| Belgique (20)                                      | 2013             | Habitants de Liège et des environs : 1-85 ans     | 261        | Urines            | 1,8                 | 1,5             | 53,9           | LOD = 0,09                    | 96,6 > LOD               |
| Corée (22)   | 2015             | >= 19 ans   | 91         | Urines            | -                   | 30,2            | -              | LOD = 0,5                     | 97,8 > LOD               |
| Grèce (21)   | 2012             | 2,5-87 ans (Athènes)                              | 100        | Urines            | 2,0                 | 2,0             | -              | LOQ = 0,5                     | 87 > LOD                 |
| <b>Isopropyl-parabène</b>                          |                  |   |            |                   |                     |                 |                |                               |                          |
| <b>France, Esteban</b>                             | <b>2014-2016</b> | <b>18-74 ans</b>                                  | <b>600</b> | <b>Urines</b>     | <b>NC</b>           | <b>&lt;LOQ</b>  | <b>&lt;LOQ</b> | LOD = 0,2<br>LOQ = 0,5        | 0,3 > LOQ                |
| Allemagne, German Environmental Specimen Bank (11) | 1995-2012        | Etudiants de 20-30 ans de l'université de Münster | 660        | Urines (24H)      | -                   | NA              | NA             | LOQ = 0,5                     | -                        |
| Allemagne, German Environmental Specimen Bank (11) | 2012             | Etudiants de 20-30 ans de l'université de Münster | 60         | Urines (24H)      | -                   | NA              | NA             | LOQ = 0,5                     | -                        |
| <b>Propyl-parabène</b>                             |                  |   |            |                   |                     |                 |                |                               |                          |
| <b>France, Esteban</b>                             | <b>2014-2016</b> | <b>18-74 ans</b>                                  | <b>600</b> | <b>Urines</b>     | <b>NC</b>           | <b>&lt; LOQ</b> | <b>59,0</b>    | LOD = 0,2<br>LOQ = 0,5        | 63,8 > LOD<br>44,5 > LOQ |
| Canada - ECMS cycle 4 (19)                         | 2014-2015        | 3-79 ans  | 2563       | Urines            | 2,3                 | 1,5             | 110            | LOD = 0,3                     | 79,2 > LOD               |
| Etats-Unis, Nhanes (18)                            | 2013-2014        | > 20 ans  | 1813       | Urines            | 6,3                 | 5,7             | 231            | LOD = 0,1                     | -                        |

|                                      |               |                  |   |            |               |           |                 |                 |                  |                      |
|--------------------------------------|---------------|------------------|---|------------|---------------|-----------|-----------------|-----------------|------------------|----------------------|
| Allemagne, German Specimen Bank (11) | Environmental | 1995-2012        | Etudiants de 20-30 ans de l'université de Münster | 660        | Urines (24H)  | -         | 5,5             | 101             | LOQ = 0,5        | -                    |
| Allemagne, German Specimen Bank (11) | Environmental | 2012             | Etudiants de 20-30 ans de l'université de Münster | 60         | Urines (24H)  | -         | 5,0             | 78,9            | LOQ = 0,5        | -                    |
| Belgique (20)                        |               | 2013             | Habitants de Liège et des environs : 1-85 ans     | 261        | Urines        | 1,3       | 1,0             | 89,2            | LOD = 0,11       | 83,1 > LOD           |
| Corée (22)                           |               | 2015             | >= 19 ans   | 91         | Urines        | -         | 2,5             | -               | LOD = 0,10       | 71,4 > LOD           |
| Grèce (21)                           |               | 2012             | 2,5-87 ans (Athènes)                              | 100        | Urines        | 6,2       | 5,3             | -               | LOQ = 0,5        | 72 > LOD             |
| <b>Isobutyl-parabène</b>             |               |                  |   |            |               |           |                 |                 |                  |                      |
| <b>France, Esteban</b>               |               | <b>2014-2016</b> | <b>18-74 ans</b>                                  | <b>600</b> | <b>Urines</b> | <b>NC</b> | <b>&lt; LOQ</b> | <b>&lt; LOQ</b> | <b>LOD = 0,2</b> | <b>2 &gt; LOD</b>    |
|                                      |               |                  |   |            |               |           |                 |                 | <b>LOQ = 0,5</b> | <b>1 &gt; LOQ</b>    |
| Allemagne, German Specimen Bank (11) | Environmental | 1995-2012        | Etudiants de 20-30 ans de l'université de Münster | 660        | Urines (24H)  | -         | NA              | NA              | LOQ = 0,5        | -                    |
| Allemagne, German Specimen Bank (11) | Environmental | 1995-2012        | Etudiants de 20-30 ans de l'université de Münster | 660        | Urines (24H)  | -         | NA              | 3,5             | LOQ = 0,5        | -                    |
| <b>Butyl-parabène</b>                |               |                  |   |            |               |           |                 |                 |                  |                      |
| <b>France, Esteban</b>               |               | <b>2014-2016</b> | <b>18-74 ans</b>                                  | <b>600</b> | <b>Urines</b> | <b>NC</b> | <b>&lt; LOQ</b> | <b>2,4</b>      | <b>LOD = 0,2</b> | <b>14,8 &gt; LOD</b> |
|                                      |               |                  |   |            |               |           |                 |                 | <b>LOQ = 0,5</b> | <b>8,5 &gt; LOQ</b>  |
| Canada - ECMS cycle 4 (19)           |               | 2014-2015        | 3-79 ans  | 2564       | Urines        | NC        | < LOD           | 4,3             | LOD = 0,3        | 16,9 > LOD           |
| Etats-Unis, Nhanes (18)              |               | 2013-2014        | > 20 ans  | 1813       | Urines        | NC        | < LOD           | 5,4             | LOD = 0,1        | -                    |
| Allemagne, German Specimen Bank (11) | Environmental | 1995-2012        | Etudiants de 20-30 ans de l'université de Münster | 660        | Urines (24H)  | -         | NA              | 15,5            | LOQ = 0,5        | -                    |
| Allemagne, German Specimen Bank (11) | Environmental | 1995-2012        | Etudiants de 20-30 ans de l'université de Münster | 660        | Urines (24H)  | -         | NA              | 13,2            | LOQ = 0,5        | -                    |
| Belgique (20)                        |               | 2013             | Habitants de Liège et des environs : 1-85 ans     | 261        | Urines        | < LOD     | < LOD           | 8,5             | LOD = 0,30       | 41,8 > LOD           |
| Corée (22)                           |               | 2015             | >= 19 ans   | 91         | Urines        | -         | < LOD           | -               | LOD = 0,20       | 27,5 > LOD           |
| Grèce (21)                           |               | 2012             | 2,5-87 ans (Athènes)                              | 100        | Urines        | 1,2       | 0,9             | -               | LOQ = 0,5        | 46 > LOD             |
| <b>Benzyl-parabène</b>               |               |                  |   |            |               |           |                 |                 |                  |                      |
| <b>France, Esteban</b>               |               | <b>2014-2016</b> | <b>18-74 ans</b>                                  | <b>600</b> | <b>Urines</b> | <b>NC</b> | <b>&lt; LOQ</b> | <b>&lt; LOQ</b> | <b>LOD = 0,2</b> | <b>3 &gt; LOD</b>    |
|                                      |               |                  |   |            |               |           |                 |                 | <b>LOQ = 0,5</b> | <b>1,3 &gt; LOQ</b>  |
| Allemagne, German Specimen Bank (11) | Environmental | 1995-2012        | Etudiants de 20-30 ans de l'université de Münster | 660        | Urines (24H)  | -         | NA              | NA              | LOQ = 0,5        | -                    |
| Allemagne, German Specimen Bank (11) | Environmental | 1995-2012        | Etudiants de 20-30 ans de l'université de Münster | 660        | Urines (24H)  | -         | NA              | NA              | LOQ = 0,5        | -                    |
| Grèce (21)                           |               | 2012             | 2,5-87 ans (Athènes)                              | 100        | Urines        | 0,2       | 0,3             | -               | LOQ = 0,2        | 6 > LOD              |

## 4. DÉTERMINANTS DE L'IMPRÉGNATION PAR LE MÉTHYL-PARABÈNE CHEZ LES ADULTES

L'imprégnation par les parabènes augmentait avec l'âge (de 42 % en moyenne pour une variation interquartile de l'âge, soit entre 38 et 59 ans). L'imprégnation par les parabènes augmentait avec la fréquence d'utilisation de crèmes ou de soins pour le corps : en moyenne de plus de 97 % pour une utilisation chaque jour ou presque par rapport à moins d'une fois par mois ou jamais. Elle augmentait également avec l'utilisation de cosmétiques ou de vernis à ongles en moyenne de 207,4 %.

Les résultats sont détaillés dans les tableaux ci-dessous.

**I TABLEAU 6 I**

### Déterminants associés aux concentrations urinaires en méthyl-parabène ajustées sur la concentration en créatinine (variables qualitatives)

| Variable qualitative   | Effectif de l'échantillon (% dans la population) | % Augmentation [IC95%]       |
|--|--|------------------------------|
| <b>Nombre d'enfants dans le foyer*</b>   |  |                              |
| Pas d'enfant   | 408 (66,1)                                       | référence                    |
| Au moins un enfant   | 192 (33,9)                                       | -28,4 [-54,4 ; 12,5]         |
| <b>Diplôme*</b>  |  |                              |
| Aucun, CEP, BEP, BEPC, CAP, Brevet élémentaire, Brevet de compagnon,   | 177 (47,9)                                       | Référence                    |
| Baccalauréat (Général, Technologique)  | 101 (19,3)                                       | 31,1 [-20,0 ; 114,7]         |
| 1 <sup>er</sup> cycle  | 163 (15,5)                                       | <b>94,3 [26,9 ; 197,5]</b>   |
| 2 <sup>e</sup> cycle   | 159 (17,2)                                       | 51,9 [-1,1 ; 133,3]          |
| <b>Fréquence d'utilisation de crèmes ou de soins pour le corps</b>   |  |                              |
| Chaque jour ou presque   | 188 (31,1)                                       | <b>97,4 [29,6 ; 200,7]</b>   |
| Quelques fois par semaine à 1 à 3 fois par mois  | 136 (18,8)                                       | 35,2 [-14,1 ; 112,7]         |
| Moins d'une fois par mois à moins  | 234 (43,3)                                       | référence                    |
| <b>Fréquence d'utilisation de parfum ou d'eau de Cologne</b>   |  |                              |
| Chaque jour ou presque   | 272 (47,7)                                       | 61,2 [-0,6 ; 161,4]          |
| Quelques fois par semaine à 1 à 3 fois par mois  | 180 (31,5)                                       | 14,9 [-26,5 ; 79,7]          |
| Moins d'une fois par mois à moins  | 130 (20,8)                                       | référence                    |
| <b>Utilisation de cosmétiques ou de vernis à ongles</b>  |  |                              |
| Oui  | 288 (46,0)                                       | <b>207,4 [101,7 ; 368,3]</b> |
| Non  | 307 (54,1)                                       | référence                    |
| <b>Exposition sur le lieu de travail à certaines substances : colles, peintures ou produits de nettoyage</b> |  |                              |
| Oui  | 542 (86,4)                                       | 70,7 [-13,2 ; 236,0]         |
| Non  | 190 (25,6)                                       | référence                    |

\* variable d'ajustement

## I TABLEAU 7 I

### Déterminants associés aux concentrations urinaires en méthyl-parabène ajustées sur la créatinine (variables quantitatives)

| Variable quantitative                  | P50 [P25 – P75]    | Variation entre le P25 et le P75 % [IC95%] |
|--|--------------------|--|
| Âge* (années)                          | 48,0 [38,0 ; 59,0] | 42,1 [5,6 ; 91,1]                          |
| Log (créatinine)* (g L <sup>-1</sup> ) | -0,2 [-0,8 ; 0,2]  | 84,8 [44,3 ; 136,7]                        |

\* variable d'ajustement

# 5. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES CHEZ LES ENFANTS

## 5.1 Niveaux de parabènes

Très peu de parabènes étaient quantifiés, on peut citer, par ordre d'importance : le méthyl-parabène, le propyl-parabène et l'éthyl-parabène. Seul le méthyl-parabène était quantifié chez plus de 90 % des enfants. La distribution des niveaux d'imprégnation des différents parabènes mesurés dans les urines est présentée dans le tableau 8. Toutes les distributions des différents parabènes par classe d'âge et par sexe sont présentées en annexe 2.

**I TABLEAU 8 I**

**Distributions des concentrations urinaires en parabènes (µg/g de créatinine) des enfants âgés de 6 à 17 ans, France continentale (2014-2016)**

|                    | n   | %>LOQ | MG   | IC95%<br>MG   | P10  | P25  | P50  | P75   | P90   | P95    | IC95% P95        |
|--------------------|-----|-------|------|---------------|------|------|------|-------|-------|--------|------------------|
| Méthyl-parabène    | 398 | 94,2  | 5,29 | [3,91 ; 7,17] | 0,65 | 1,31 | 3,32 | 17,50 | 81,05 | 311,40 | [94,06 ; 712,94] |
| Ethyl-parabène     | 398 | 29,4  | NC   | NC            | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 1,29  | 4,47  | 17,51  | [5,80 ; 56,65]   |
| Isopropyl-parabène | 398 | 0,3   | NC   | NC            | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | <LOQ   | NC               |
| Propyl-parabène    | 398 | 30,9  | NC   | NC            | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 1,31  | 7,55  | 45,13  | [6,98 ; 136,99]  |
| Isobutyl-parabène  | 398 | 0,8   | NC   | NC            | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | <LOQ   | NC               |
| Butyl-parabène     | 398 | 4,3   | NC   | NC            | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | 0,86   | [<LOQ ; 1,31]    |
| Benzyl-parabène    | 398 | 0,5   | NC   | NC            | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | <LOQ   | NC               |
| Pentyl-parabène    | 398 | 0     | NC   | NC            | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | <LOQ   | NC               |
| Heptyl-parabène    | 398 | 0     | NC   | NC            | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | <LOQ   | NC               |

## 5.2 Comparaison avec les études en France et à l'étranger

Les résultats présentés dans le tableau 9 permettent de comparer les résultats obtenus dans l'étude Esteban chez les enfants avec ceux des pays nord-américains : Etats-Unis et Canada à travers les études Nhanes (12) et ECMS (13). Trois autres études sont également mentionnées : une étude danoise (23) qui a mesuré les parabènes dans différentes cohortes d'enfants et jeunes adultes danois, la même étude belge que pour les adultes (15) chez des habitants de Liège et l'étude coréenne (17) ayant également analysé les premières urines du matin d'une population d'enfants.

Comme pour le tableau de comparaison de la population adulte, les niveaux mesurés dans ces dernières études sont plus difficiles à interpréter en termes de comparabilité avec les résultats d'Esteban en raison de différences méthodologiques et d'effectifs de population plus petits voire de populations limitées géographiquement.

Tous les résultats des différentes études nord-américaines ou européennes (18-20, 22, 23) réalisées entre 2012 et 2015 présentés dans le tableau sont supérieurs aux résultats obtenus dans l'étude Esteban.

## I TABLEAU 9 I

### Comparaison des concentrations urinaires moyennes en parabènes (en $\mu\text{g L}^{-1}$ ) observées chez les enfants en France et à l'étranger

| Pays/ étude   | Année     | Population (région)                           | N   | Matrice de dosage | MG ( $\mu\text{g L}^{-1}$ ) | P50   | P95                    | LOD LOQ ( $\mu\text{g L}^{-1}$ ) | %>LOD ou LOQ |
|---|-----------|---|-----|-------------------|-----------------------------|-------|------------------------|----------------------------------|--------------|
| <b>Méthyl-parabène</b>                                      |           |   |     |                   |                             |       |                        |                                  |              |
| France - Esteban  | 2014-2016 | 6-17 ans                                      | 398 | Urines            | 5,40                        | 3,10  | 359,72                 | LOD = 0,2<br>LOQ = 0,5           | 94,2 > LOQ   |
| Canada - ECMS cycle 4 (19)                                  | 2014-2015 | 6-11 ans                                      | 514 | Urines            | 7,6                         | 6,1   | Donnée trop peu fiable | LOD = 1,3                        | 90,3 > LOD   |
| Canada - ECMS cycle 4 (19)                                  | 2014-2015 | 12-19 ans                                     | 505 | Urines            | 14                          | 9,7   |                        | 520                              | LOD = 1,3    |
| Etats-Unis, Nhanes (18)                                     | 2013-2014 | 6-11 ans                                      | 409 | Urines            | 36,1                        | 28,2  | 588                    | LOD = 1,0                        | -            |
| Etats-Unis, Nhanes (18)                                     | 2013-2014 | 12-19 ans                                     | 462 | Urines            | 32,9                        | 24,3  | 495                    | LOD = 1,0                        | -            |
| Danemark, cohorte : The Copenhagen Mother-Child Cohort (23) | 2006-2007 | 4-9 ans                                       | 848 | Urines (spot)     | 10,4                        | 9,37  | 261                    | LOD = 0,26                       | 95,3 > LOD   |
| Danemark, cohorte : The Copenhagen puberty study (23)       | 2007      | 6-20 ans                                      | 129 | Urines (24H)      | 8,44                        | 7,70  | 251                    | LOD = 0,26                       | 95,3 > LOD   |
| Belgique (20)   | 2013      | Habitants de Liège et des environs : 1-11 ans | 48  | Urines            | -                           | 18,6  | 581,1                  | LOD = 0,16                       | -            |
| Corée (22)  | 2015      | 7-12 ans                                      | 48  | Urines            | -                           | 8,55  | -                      | LOD = 0,20                       | 89,6 > LOD   |
| Corée (22)  | 2015      | 13-18 ans                                     | 46  | Urines            | -                           | 15,80 | -                      | LOD = 0,20                       | 91,3 > LOD   |
| <b>Ethyl-parabène</b>                                       |           |   |     |                   |                             |       |                        |                                  |              |
| France, Esteban   | 2014-2016 | 6-17 ans                                      | 398 | Urines            | NC                          | < LOQ | 17,96                  | LOD = 0,2<br>LOQ = 0,5           | 29,4 > LOQ   |
| Canada - ECMS cycle 4 (19)                                  | 2014-2015 | 6-11 ans                                      | 514 | Urines            | NC                          | < LOD | 3,4                    | LOD = 0,9                        | 21,2 > LOD   |
| Canada - ECMS cycle 4 (19)                                  | 2014-2015 | 12-19 ans                                     | 505 | Urines            | NC                          | < LOD | 28                     | LOD = 0,9                        | 31,1 > LOD   |
| Etats-Unis, Nhanes (18)                                     | 2013-2014 | 6-11 ans                                      | 409 | Urines            | NC                          | < LOD | 12,4                   | LOD = 1,0                        | -            |
| Etats-Unis, Nhanes (18)                                     | 2013-2014 | 12-19 ans                                     | 462 | Urines            | NC                          | < LOD | 36,1                   | LOD = 1,0                        | -            |
| Danemark, cohorte : The Copenhagen Mother-Child Cohort (23) | 2006-2007 | 4-9 ans                                       | 848 | Urines (spot)     | 0,95                        | 0,61  | 19,4                   | LOD = 0,26                       | 57,9 > LOD   |
| Danemark, cohorte : The Copenhagen puberty study (23)       | 2007      | 6-20 ans                                      | 129 | Urines (24H)      | 0,83                        | 0,58  | 13,8                   | LOD = 0,26                       | 59,7 > LOD   |
| Belgique (20)   | 2013      | Habitants de Liège et des environs : 1-11 ans | 48  | Urines            | -                           | 1,1   | 13,7                   | LOD = 0,09                       | -            |
| Corée (22)  | 2015      | 7-12 ans                                      | 48  | Urines            | -                           | 13,0  | -                      | LOD = 0,5                        | 100 > LOD    |
| Corée (22)  | 2015      | 13-18 ans                                     | 46  | Urines            | -                           | 40,9  | -                      | LOD = 0,5                        | 95,7 > LOD   |
| <b>Propyl-parabène</b>                                      |           |   |     |                   |                             |       |                        |                                  |              |
| France, Esteban   | 2014-2016 | 6-17 ans                                      | 398 | Urines            | NC                          | < LOQ | 52,31                  | LOD = 0,2<br>LOQ = 0,5           | 30,9 > LOQ   |
| Canada - ECMS cycle 4 (19)                                  | 2014-2015 | 6-11 ans                                      | 514 | Urines            | 1,2                         | 0,95  | Donnée trop peu fiable | LOD = 0,3                        | 77,2 > LOD   |
| Canada - ECMS cycle 4 (19)                                  | 2014-2015 | 12-19 ans                                     | 505 | Urines            | 2,3                         | 1,8   |                        | 110                              | LOD = 0,3    |
| Etats-Unis, Nhanes (18)                                     | 2013-2014 | 6-11 ans                                      | 409 | Urines            | 3,74                        | 2,73  | 153                    | LOD = 0,1                        | -            |
| Etats-Unis, Nhanes (18)                                     | 2013-2014 | 12-19 ans                                     | 462 | Urines            | 4,18                        | 2,82  | 118                    | LOD = 0,1                        | -            |

|   |                  |   |            |               |           |                 |                        |                                |                     |
|---|------------------|---|------------|---------------|-----------|-----------------|------------------------|--------------------------------|---------------------|
| Danemark, cohorte : The Copenhagen Mother-Child Cohort (23) | 2006-2007        | 4-9 ans                                       | 848        | Urines (spot) | 1,02      | 0,82            | 35,3                   | LOD = 0,18                     | 71,2 > LOD          |
| Danemark, cohorte : The Copenhagen puberty study (23)       | 2007             | 6-20 ans                                      | 129        | Urines (24H)  | 1,23      | 1,02            | 46,2                   | LOD = 0,18                     | 64,3 > LOD          |
| Belgique (20)   | 2013             | Habitants de Liège et des environs : 1-11 ans | 48         | Urines        | -         | 1,1             | 96,9                   | LOD = 0,11                     | -                   |
| Corée   | 2015             | 7-12 ans                                      | 48         | Urines        | -         | 0,7             | -                      | LOD = 0,10                     | 56,3 > LOD          |
| Corée   | 2015             | 13-18 ans                                     | 46         | Urines        | -         | 1,7             | -                      | LOD = 0,10                     | 60,9 > LOD          |
| <b>Butyl-parabène</b>                                       |                  |   |            |               |           |                 |                        |                                |                     |
| <b>France, Esteban</b>                                      | <b>2014-2016</b> | <b>6-17 ans</b>                               | <b>398</b> | <b>Urines</b> | <b>NC</b> | <b>&lt; LOQ</b> | <b>0,55</b>            | <b>LOD = 0,2<br/>LOQ = 0,5</b> | <b>4,3 &gt; LOQ</b> |
| Canada - ECMS cycle 4 (19)                                  | 2014-2015        | 6-11 ans                                      | 514        | Urines        | NC        | < LOD           | 1,1                    | LOD = 0,3                      | 0,9 > LOD           |
| Canada - ECMS cycle 4 (19)                                  | 2014-2015        | 12-19 ans                                     | 505        | Urines        | NC        | < LOD           | Donnée trop peu fiable | LOD = 0,3                      | 19,6 > LOD          |
| Etats-Unis, Nhanes (18)                                     | 2013-2014        | 6-11 ans                                      | 409        | Urines        | NC        | < LOD           | 0,714                  | LOD = 0,1                      | -                   |
| Etats-Unis, Nhanes (18)                                     | 2013-2014        | 12-19 ans                                     | 462        | Urines        | NC        | < LOD           | 4,00                   | LOD = 0,1                      | -                   |
| Danemark, cohorte : The Copenhagen Mother-Child Cohort (23) | 2006-2007        | 4-9 ans                                       | 848        | Urines (spot) | 0,16      | <LOD            | 4,15                   | LOD = 0,07                     | 49,9 > LOD          |
| Danemark, cohorte : The Copenhagen puberty study (23)       | 2007             | 6-20 ans                                      | 129        | Urines (24H)  | 0,09      | <LOD            | 5,24                   | LOD = 0,07                     | 14,0 > LOD          |
| Belgique (20)   | 2013             | Habitants de Liège et des environs : 1-11 ans | 48         | Urines        | -         | 0,5             | 5,7                    | LOD = 0,30                     | 41,8 > LOD          |
| Corée (22)  | 2015             | 7-12 ans                                      | 48         | Urines        | -         | 10,4            | -                      | LOD = 0,20                     | 10,4 > LOD          |
| Corée (22)  | 2015             | 13-18 ans                                     | 46         | Urines        | -         | 39,1            | -                      | LOD = 0,20                     | 39,1 > LOD          |
| <b>Benzyl-parabène</b>                                      |                  |   |            |               |           |                 |                        |                                |                     |
| <b>France, Esteban</b>                                      | <b>2014-2016</b> | <b>18-74 ans</b>                              | <b>600</b> | <b>Urines</b> | <b>NC</b> | <b>&lt; LOQ</b> | <b>&lt; LOQ</b>        | <b>LOD = 0,2<br/>LOQ = 0,5</b> | <b>1,3 &gt; LOQ</b> |
| Danemark, cohorte : The Copenhagen Mother-Child Cohort (23) | 2006-2007        | 4-9 ans                                       | 848        | Urines (spot) | < LOD     | <LOD            | < LOD                  | LOD = 0,18                     | 2,7 > LOD           |
| Danemark, cohorte : The Copenhagen puberty study (23)       | 2007             | 6-20 ans                                      | 129        | Urines (24H)  | < LOD     | <LOD            | < LOD                  | LOD = 0,18                     | 4,7 > LOD           |

NC : non calculé

## 6. DISCUSSION / CONCLUSION

L'étude Esteban est la première étude à mesurer les niveaux d'imprégnation par les parabènes des enfants et des adultes de la population vivant en France continentale, âgée de 6 à 74 ans. Les seules données françaises disponibles jusqu'à présent provenaient de la cohorte mère-enfants EDEN (17) et ciblaient des populations de femmes enceintes, localisées sur Poitiers et Nancy.

Les résultats d'Esteban étaient plus faibles que ceux retrouvés dans les études européennes (11, 20, 21, 23) ou nord-américaines (18, 19). Toutefois, les comparaisons avec les autres études européennes sont à interpréter avec précaution en raison des différences méthodologiques entre ces études, les populations ciblées et les effectifs souvent limités de celles-ci.

Par ailleurs, la Commission européenne allemande de biosurveillance a établi des valeurs provisoires de référence d'exposition aux différents parabènes comme indiqué dans le tableau 1 du 1.5. Dans l'échantillon adultes de l'étude Esteban, 6 hommes et 16 femmes soient respectivement 0,5 et 2,7 % de l'échantillon dépassaient les valeurs établies pour le méthyl-parabène. Ils étaient 7 hommes (0,9 %) et 15 femmes (1,8 %) pour l'éthyl-parabène ; 6 hommes (0,7 %) et 15 femmes (3,2 %) pour le propyl-parabène ; 2 hommes (0,2 %) et 3 femmes (0,7 %) pour le butyl-parabène et enfin, 1 homme et aucune femme pour l'isobutyl-parabène. Toutes ces valeurs de dépassement étaient inférieures à 5 % de l'échantillon Esteban, ce qui confirme bien que les concentrations en parabènes allemandes sont supérieures à celles observées dans Esteban.

Concernant l'interprétation des différences de niveaux retrouvés entre la population d'Esteban et les populations nord-américaines (18, 19), une explication pourrait être la réglementation européenne plus contraignante vis-à-vis de l'usage des parabènes dans l'alimentation.

On peut également retenir que quelles que soient les études (11, 18-20, 22), les parabènes les plus quantifiés sont par ordre d'importance : le méthyl-parabène, le propyl-parabène, l'éthyl-parabène, et le butyl-parabène.

Toutefois, les niveaux retrouvés chez les enfants sont plus élevés que ceux mesurés dans l'échantillon des adultes comme dans l'étude belge (20), ce qui n'est pas toujours retrouvé dans la littérature (22, 24).

Concernant la recherche de déterminants, dans cette étude, a été retrouvée une influence de l'utilisation de produits de soins personnels et de maquillage qui sont des déterminants de l'imprégnation déjà observés dans d'autres études (22, 24, 25) et cohérents avec les données d'exposition puisque la population générale s'exposerait majoritairement par les cosmétiques.

Toutefois, les associations mises en évidence dans l'étude Esteban doivent être interprétées avec précaution car les études transversales ne permettent pas à elles-seules de déterminer la causalité entre les sources d'exposition potentielles étudiées et les niveaux d'imprégnation mesurés. Ceci est particulièrement le cas pour les biomarqueurs d'exposition à demi-vie relativement courte, tel que les parabènes, dosés à partir d'un prélèvement urinaire unique et ponctuel. Compte tenu des demi-vies relativement courtes des parabènes étudiés, l'absence d'association observée entre une source d'exposition potentielle et les niveaux d'imprégnation, ne signifie pas que cette source d'exposition doit être exclue. Ainsi, nous n'avons pas souhaité étudier pour l'analyse des déterminants des parabènes, les variables alimentaires étant donné que l'exposition aux parabènes via l'alimentation reste très marginale. A l'inverse, la mise en

évidence d'une association entre une source d'exposition et le niveau d'imprégnation par les parabènes suggère la nécessité de poursuivre l'étude de cette voie d'exposition.

Enfin, les niveaux de parabènes mesurés dans les urines ne traduisent pas de risque sanitaire. Par ailleurs, dans l'état actuel des connaissances, il existe peu de données sur les effets sanitaires des parabènes à des niveaux faibles d'exposition et pas de valeur seuil sanitaire construit par les Agences en charge de l'élaboration de tels seuils.

## Bibliographie

1. Soni MG, Taylor SL, Greenberg NA, Burdock GA. Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2002;40(10):1335-73.
2. INERIS, 2015. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Parabènes, DRC-15-136881-10349A, p.40 (<http://www.ineris.fr/substances/fr/>).
3. Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J, Sumpter JP. Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1998;153(1):12-9.
4. Danish Ministry of the Environment EPA. Survey of parabens. Part of the LOUS-review. Environmental project N°1474,2013. 2013.
5. Soni MG, Carabin IG, Burdock GA. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2005;43(7):985-1015.
6. Fan X, Kubwabo C, Rasmussen P, Jones-Otazo H. Simultaneous quantitation of parabens, triclosan, and methyl triclosan in indoor house dust using solid phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of environmental monitoring : JEM*. 2010;12(10):1891-7.
7. Ye X, Bishop AM, Reidy JA, Needham LL, Calafat AM. Parabens as urinary biomarkers of exposure in humans. *Environmental health perspectives*. 2006;114(12):1843-6.
8. Golden R, Gandy J, Vollmer G. A review of the endocrine activity of parabens and implications for potential risks to human health. *Critical reviews in toxicology*. 2005;35(5):435-58.
9. Final amended report on the safety assessment of Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Isopropylparaben, Butylparaben, Isobutylparaben, and Benzylparaben as used in cosmetic products. *International journal of toxicology*. 2008;27 Suppl 4:1-82.
10. Apel P, Angerer J, Wilhelm M, Kolossa-Gehring M. New HBM values for emerging substances, inventory of reference and HBM values in force, and working principles of the German Human Biomonitoring Commission. *International journal of hygiene and environmental health*. 2017;220(2 Pt A):152-66.
11. Moos RK, Koch HM, Angerer J, Apel P, Schroter-Kermani C, Bruning T, et al. Parabens in 24 h urine samples of the German Environmental Specimen Bank from 1995 to 2012. *International journal of hygiene and environmental health*. 2015;218(7):666-74.
12. Balicco A, Oleko A, Szego E, Boschat L, Deschamps V, Saoudi A, et al. Protocole Esteban : une Étude transversale de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (2014—2016). *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2017;29:517-37.
13. Little RJA, ubin DB. *Statistical Analysis with Missing Data*. Wiley Series in Probability and Statistics. Second Edition. New York 2002 2002.
14. Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, Pirkle JL. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environmental health perspectives*. 2005;113(2):192-200.
15. StataCorp. *Stata Statistical Software : Release 14*. College Station, TX: StataCorp LP. 2015.
16. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing. Vienna Australia : 2017. Disponible: <https://www.R-project.org/>.
17. Philippat C, Heude B, Botton J, Alfaidy N, Calafat AM, Slama R. Prenatal Exposure to Select Phthalates and Phenols and Associations with Fetal and Placental Weight among Male Births in the EDEN Cohort (France). *Environmental health perspectives*. 2019;127(1):17002.
18. Centers for disease control and prevention. U.S. Department of Health and Human Services. *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, January 2019, Volume Two*. 2019.

19. Santé Canada. Rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 1 (2007 à 2009). 2010.
20. Dewalque L, Pirard C, Charlier C. Measurement of urinary biomarkers of parabens, benzophenone-3, and phthalates in a Belgian population. *BioMed research international*. 2014;2014:649314.
21. Asimakopoulos AG, Thomaidis NS, Kannan K. Widespread occurrence of bisphenol A diglycidyl ethers, p-hydroxybenzoic acid esters (parabens), benzophenone type-UV filters, triclosan, and triclocarban in human urine from Athens, Greece. *The Science of the total environment*. 2014;470-471:1243-9.
22. Kim S, Lee S, Shin C, Lee J, Kim S, Lee A, et al. Urinary parabens and triclosan concentrations and associated exposure characteristics in a Korean population-A comparison between night-time and first-morning urine. *International journal of hygiene and environmental health*. 2018;221(4):632-41.
23. Frederiksen H, Jensen TK, Jorgensen N, Kyhl HB, Husby S, Skakkebaek NE, et al. Human urinary excretion of non-persistent environmental chemicals: an overview of Danish data collected between 2006 and 2012. *Reproduction (Cambridge, England)*. 2014;147(4):555-65.
24. Larsson K, Ljung Bjorklund K, Palm B, Wennberg M, Kaj L, Lindh CH, et al. Exposure determinants of phthalates, parabens, bisphenol A and triclosan in Swedish mothers and their children. *Environment international*. 2014;73:323-33.
25. Den Hond E, Paulussen M, Geens T, Bruckers L, Baeyens W, David F, et al. Biomarkers of human exposure to personal care products: results from the Flemish Environment and Health Study (FLEHS 2007-2011). *The Science of the total environment*. 2013;463-464:102-10.

## Annexe 1 / Liste des variables testées dans le modèle

---

| <b>Variables</b>  |
|---|
| <b>Facteurs d'ajustements</b>   |
| Indice de masse corporelle  |
| Age   |
| Sexe  |
| Nombre d'enfants dans le foyer  |
| Statut tabagique  |
| Diplôme   |
| Créatinine  |
| <b>Déterminants</b>   |
| <b>Habitudes de nettoyage et désodorisants</b>                                      |
| Utilisation de produits ménagers et d'entretien                                     |
| Fréquence produits de toilettage pour animaux                                       |
| <b>Loisirs</b>  |
| Bricolage, loisirs  |
| Travaux dans l'habitat  |
| <b>Produits de soins corporels et mode de vie</b>                                   |
| Produits de maquillage  |
| Vernis à ongles, dissolvants à ongles   |
| Produits pour cheveux   |
| Produits pour corps   |
| Parfum  |
| Déodorant   |
| <b>Pesticides</b>   |
| Utilisation d'insecticides, de pesticides...  |
| <b>Domaines d'activités (actuels)</b>   |
| Coiffeur/coiffeuse, esthéticien/esthéticienne                                       |
| En tant que personnel soignant dans le milieu médical                               |
| Fabrication ou utilisation de vernis, peinture, teinture, encre, colorants, enduits |
| Toiletteur canin  |
| Exposition aux substances sur le lieu de travail actuel                             |

---

## Annexe 2 / Distribution des concentrations urinaires en parabènes par classe d'âge et par sexe

### I TABLEAU A1 I

Distributions des concentrations urinaires en parabènes ( $\mu\text{g L}^{-1}$ ) des adultes âgés de 18 à 74 ans, France continentale (2014-2016) par classe d'âge et par sexe

|                           | n   | MG    | IC 95 % MG     | P10  | P25  | P50   | P75   | P90    | P95    | IC 95 % P95       |
|---------------------------|-----|-------|----------------|------|------|-------|-------|--------|--------|-------------------|
| <b>Méthyl-parabène</b>    |     |       |                |      |      |       |       |        |        |                   |
| Total                     | 600 | 5,90  | [4,81 ; 7,23]  | 0,66 | 1,39 | 4,52  | 22,60 | 74,72  | 169    | [108,17 ; 275,17] |
| <b>Age (ans)</b>          |     |       |                |      |      |       |       |        |        |                   |
| 18-29                     | 30  | 5,78  | [2,55 ; 13,11] | 0,67 | 1,81 | 4,10  | 16,88 | 63,90  | 182,17 | [30,74 ; 702,73]  |
| 30-44                     | 148 | 5,95  | [4,27 ; 8,31]  | 0,73 | 1,36 | 4,47  | 22,10 | 65,22  | 153,57 | [70,54 ; 391,52]  |
| 45-59                     | 222 | 6,88  | [4,74 ; 10,00] | 0,76 | 1,37 | 5,37  | 28,19 | 87,53  | 231,02 | [99,25 ; 794,98]  |
| 60-74                     | 200 | 4,84  | [3,30 ; 7,08]  | 0,40 | 1,23 | 3,91  | 19,12 | 74,71  | 131,47 | [84,83 ; 306,36]  |
| <b>Sexe</b>               |     |       |                |      |      |       |       |        |        |                   |
| Homme                     | 273 | 2,95  | [2,33 ; 3,74]  | 0,47 | 1,04 | 2,30  | 6,54  | 32,23  | 67,39  | [44,51 ; 86,43]   |
| Femme                     | 327 | 11,48 | [8,76 ; 15,06] | 0,93 | 2,59 | 10,87 | 41,77 | 144,85 | 380,52 | [171,96 ; 713,10] |
| <b>Ethyl-parabène</b>     |     |       |                |      |      |       |       |        |        |                   |
| Total                     | 600 | NC    | NC             | <LOQ | <LOQ | 0,59  | 2,07  | 9,91   | 22,86  | [16,12 ; 39,76]   |
| <b>Age (ans)</b>          |     |       |                |      |      |       |       |        |        |                   |
| 18-29                     | 30  | NC    | NC             | <LOQ | <LOQ | 0,55  | 1,59  | 8,74   | 46,54  | [2,22 ; 275,43]   |
| 30-44                     | 148 | NC    | NC             | <LOQ | <LOQ | 0,57  | 2,35  | 13,57  | 25,56  | [13,85 ; 48,05]   |
| 45-59                     | 222 | NC    | NC             | <LOQ | <LOQ | 0,79  | 2,74  | 7,39   | 21,38  | [6,59 ; 43,52]    |
| 60-74                     | 200 | NC    | NC             | <LOQ | <LOQ | 0,57  | 1,43  | 8,10   | 21,01  | [10,62 ; 35,13]   |
| <b>Sexe</b>               |     |       |                |      |      |       |       |        |        |                   |
| Homme                     | 273 | NC    | NC             | <LOQ | <LOQ | 0,53  | 1,46  | 4,58   | 11,36  | [4,95 ; 21,37]    |
| Femme                     | 327 | NC    | NC             | <LOQ | <LOQ | 0,73  | 3,51  | 16,82  | 35,48  | [19,20 ; 50,89]   |
| <b>Isopropyl-parabène</b> |     |       |                |      |      |       |       |        |        |                   |
| Total                     | 600 | NC    | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                |
| <b>Age (ans)</b>          |     |       |                |      |      |       |       |        |        |                   |
| 18-29                     | 30  | NC    | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                |
| 30-44                     | 148 | NC    | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                |
| 45-59                     | 222 | NC    | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                |
| 60-74                     | 200 | NC    | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                |
| <b>Sexe</b>               |     |       |                |      |      |       |       |        |        |                   |
| Homme                     | 273 | NC    | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                |
| Femme                     | 327 | NC    | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                |
| <b>Propyl-parabène</b>    |     |       |                |      |      |       |       |        |        |                   |
| Total                     | 600 | NC    | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | 1,65  | 12,99  | 49,08  | [25,30 ; 97,23]   |
| <b>Age (ans)</b>          |     |       |                |      |      |       |       |        |        |                   |
| 18-29                     | 30  | NC    | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | 3,21  | 35,57  | 71,06  | [3,60 ; 129,93]   |
| 30-44                     | 148 | NC    | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | 1,77  | 14,06  | 44,87  | [11,54 ; 144,177] |
| 45-59                     | 222 | NC    | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | 1,91  | 13,68  | 44,47  | [17,92 ; 111,47]  |

|                          |     |           |    |      |      |      |      |       |        |                  |
|--------------------------|-----|-----------|----|------|------|------|------|-------|--------|------------------|
| 60-74                    | 200 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 1,04 | 8,14  | 24,13  | [11,90 ; 65,77]  |
| <b>Sexe</b>              |     |           |    |      |      |      |      |       |        |                  |
| Homme                    | 273 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0,59 | 2,95  | 10,82  | [3,89 ; 17,92]   |
| Femme                    | 327 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 4,08 | 36,68 | 103,14 | [44,03 ; 143,71] |
| <b>Isobutyl-parabène</b> |     |           |    |      |      |      |      |       |        |                  |
| <b>Total</b>             | 600 | <b>NC</b> | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | NC               |
| <b>Age (ans)</b>         |     |           |    |      |      |      |      |       |        |                  |
| 18-29                    | 30  | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | NC               |
| 30-44                    | 148 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | NC               |
| 45-59                    | 222 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | NC               |
| 60-74                    | 200 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | NC               |
| <b>Sexe</b>              |     |           |    |      |      |      |      |       |        |                  |
| Homme                    | 273 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | NC               |
| Femme                    | 327 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | NC               |
| <b>Butyl-parabène</b>    |     |           |    |      |      |      |      |       |        |                  |
| <b>Total</b>             | 600 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | 1,55   | [0,78 ; 2,52]    |
| <b>Age (ans)</b>         |     |           |    |      |      |      |      |       |        |                  |
| 18-29                    | 30  | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | 0,83   | [0,44 ; 1,44]    |
| 30-44                    | 148 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | 0,77   | [0,50 ; 2,67]    |
| 45-59                    | 222 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | 4,04   | [1,31 ; 6,82]    |
| 60-74                    | 200 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | 0,62   | [0,20 ; 1,11]    |
| <b>Sexe</b>              |     |           |    |      |      |      |      |       |        |                  |
| Homme                    | 273 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | 0,43   | [0,20 ; 0,56]    |
| Femme                    | 327 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | 3,70   | [1,59 ; 6,81]    |
| <b>Benzyl-parabène</b>   |     |           |    |      |      |      |      |       |        |                  |
| <b>Total</b>             | 600 | <b>NC</b> | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | NC               |
| <b>Age (ans)</b>         |     |           |    |      |      |      |      |       |        |                  |
| 18-29                    | 30  | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | NC               |
| 30-44                    | 148 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | NC               |
| 45-59                    | 222 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | NC               |
| 60-74                    | 200 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | NC               |
| <b>Sexe</b>              |     |           |    |      |      |      |      |       |        |                  |
| Homme                    | 273 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | NC               |
| Femme                    | 327 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | NC               |
| <b>Pentyl-parabène</b>   |     |           |    |      |      |      |      |       |        |                  |
| <b>Total</b>             | 600 | <b>NC</b> | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | NC               |
| <b>Age (ans)</b>         |     |           |    |      |      |      |      |       |        |                  |
| 18-29                    | 30  | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | NC               |
| 30-44                    | 148 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | NC               |
| 45-59                    | 222 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | NC               |
| 60-74                    | 200 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | NC               |
| <b>Sexe</b>              |     |           |    |      |      |      |      |       |        |                  |
| Homme                    | 273 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | NC               |
| Femme                    | 327 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | NC               |

| <b>Heptyl- parabène</b> |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |    |
|-------------------------|-----|-----------|----|------|------|------|------|------|------|------|----|
| <b>Total</b>            | 600 | <b>NC</b> | NC | <LOQ | NC |
| <b>Age (ans)</b>        |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |    |
| 18-29                   | 30  | NC        | NC | <LOQ | NC |
| 30-44                   | 148 | NC        | NC | <LOQ | NC |
| 45-59                   | 222 | NC        | NC | <LOQ | NC |
| 60-74                   | 200 | NC        | NC | <LOQ | NC |
| <b>Sexe</b>             |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |    |
| Homme                   | 273 | NC        | NC | <LOQ | NC |
| Femme                   | 327 | NC        | NC | <LOQ | NC |

NC = non calculé

## I TABLEAU A2 I

Distributions des concentrations urinaires en parabènes ( $\mu\text{g/g}$  de créatinine) des adultes âgés de 18 à 74 ans, ajustées sur la créatinine, France continentale (2014-2016) par classe d'âge et par sexe

|                           | n   | MG    | IC 95 % MG      | P10  | P25  | P50   | P75   | P90    | P95    | IC 95 % P95        |
|---------------------------|-----|-------|-----------------|------|------|-------|-------|--------|--------|--------------------|
| <b>Méthyl-parabène</b>    |     |       |                 |      |      |       |       |        |        |                    |
| Total                     | 600 | 8,15  | [6,60 ; 10,06]  | 0,76 | 1,72 | 6,75  | 33,99 | 113,91 | 219,59 | [155,73 ; 320,93]  |
| <b>Age (ans)</b>          |     |       |                 |      |      |       |       |        |        |                    |
| 18-29                     | 30  | 5,75  | [2,48 ; 13,33]  | 0,58 | 1,39 | 4,59  | 16,41 | 67,37  | 221,38 | [31,43 ; 1039,59]  |
| 30-44                     | 148 | 7,10  | [5,01 ; 10,05]  | 0,69 | 1,49 | 6,03  | 27,36 | 95,53  | 167,18 | [112,06 ; 297,55]  |
| 45-59                     | 222 | 9,57  | [6,47 ; 14,15]  | 0,79 | 2,26 | 7,75  | 43,43 | 111,11 | 264,49 | [136,79 ; 825,30]  |
| 60-74                     | 200 | 9,49  | [6,56 ; 13,74]  | 0,86 | 1,87 | 7,49  | 44,56 | 145,85 | 293,21 | [210,44 ; 423,85]  |
| <b>Sexe</b>               |     |       |                 |      |      |       |       |        |        |                    |
| Homme                     | 273 | 3,55  | [2,74 ; 4,61]   | 0,54 | 0,94 | 2,98  | 8,78  | 39,14  | 83,17  | [51,51 ; 122,40]   |
| Femme                     | 327 | 18,16 | [13,92 ; 23,69] | 1,39 | 4,50 | 16,78 | 69,82 | 184,22 | 428,14 | [268,32 ; 1009,36] |
| <b>Ethyl-parabène</b>     |     |       |                 |      |      |       |       |        |        |                    |
| Total                     | 600 | NC    | NC              | <LOQ | <LOQ | 1,04  | 3,29  | 14,61  | 35,74  | [22,29 ; 59,35]    |
| <b>Age (ans)</b>          |     |       |                 |      |      |       |       |        |        |                    |
| 18-29                     | 30  | NC    | NC              | <LOQ | <LOQ | 0,55  | 1,56  | 10,54  | 69,06  | [2,43 ; 428,92]    |
| 30-44                     | 148 | NC    | NC              | <LOQ | <LOQ | 0,84  | 3,66  | 13,78  | 30,15  | [14,17 ; 62,54]    |
| 45-59                     | 222 | NC    | NC              | <LOQ | <LOQ | 1,46  | 4,07  | 14,60  | 36,18  | [13,84 ; 76,88]    |
| 60-74                     | 200 | NC    | NC              | <LOQ | <LOQ | 1,36  | 3,15  | 16,60  | 48,33  | [22,08 ; 98,07]    |
| <b>Sexe</b>               |     |       |                 |      |      |       |       |        |        |                    |
| Homme                     | 273 | NC    | NC              | <LOQ | <LOQ | 0,73  | 2,32  | 5,70   | 15,85  | [6,11 ; 30,91]     |
| Femme                     | 327 | NC    | NC              | <LOQ | <LOQ | 1,41  | 5,38  | 23,49  | 56,41  | [30,81 ; 85,27]    |
| <b>Isopropyl-parabène</b> |     |       |                 |      |      |       |       |        |        |                    |
| Total                     | 600 | NC    | NC              | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                 |
| <b>Age (ans)</b>          |     |       |                 |      |      |       |       |        |        |                    |
| 18-29                     | 30  | NC    | NC              | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                 |
| 30-44                     | 148 | NC    | NC              | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                 |
| 45-59                     | 222 | NC    | NC              | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                 |
| 60-74                     | 200 | NC    | NC              | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                 |
| <b>Sexe</b>               |     |       |                 |      |      |       |       |        |        |                    |
| Homme                     | 273 | NC    | NC              | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                 |
| Femme                     | 327 | NC    | NC              | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                 |
| <b>Propyl-parabène</b>    |     |       |                 |      |      |       |       |        |        |                    |
| Total                     | 600 | NC    | NC              | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | 2,69  | 20,98  | 59,04  | [36,26 ; 85,83]    |
| <b>Age (ans)</b>          |     |       |                 |      |      |       |       |        |        |                    |
| 18-29                     | 30  | NC    | NC              | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | 3,26  | 20,19  | 39,94  | [3,57 ; 73,31]     |
| 30-44                     | 148 | NC    | NC              | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | 2,76  | 19,96  | 41,14  | [22,64 ; 120,39]   |
| 45-59                     | 222 | NC    | NC              | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | 2,63  | 19,94  | 60,26  | [26,22 ; 86,52]    |
| 60-74                     | 200 | NC    | NC              | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | 2,57  | 22,99  | 63,92  | [35,09 ; 96,45]    |
| <b>Sexe</b>               |     |       |                 |      |      |       |       |        |        |                    |
| Homme                     | 273 | NC    | NC              | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | 1,03  | 3,42   | 15,53  | [3,39 ; 55,47]     |

|                          |     |           |    |      |      |      |      |       |       |                  |  |
|--------------------------|-----|-----------|----|------|------|------|------|-------|-------|------------------|--|
| Femme                    | 327 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 7,36 | 41,04 | 86,68 | [51,18 ; 142,95] |  |
| <b>Isobutyl-parabène</b> |     |           |    |      |      |      |      |       |       |                  |  |
| <b>Total</b>             | 600 | <b>NC</b> | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | NC               |  |
| <b>Age (ans)</b>         |     |           |    |      |      |      |      |       |       |                  |  |
| 18-29                    | 30  | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | NC               |  |
| 30-44                    | 148 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | NC               |  |
| 45-59                    | 222 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | NC               |  |
| 60-74                    | 200 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | NC               |  |
| <b>Sexe</b>              |     |           |    |      |      |      |      |       |       |                  |  |
| Homme                    | 273 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | NC               |  |
| Femme                    | 327 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | NC               |  |
| <b>Butyl-parabène</b>    |     |           |    |      |      |      |      |       |       |                  |  |
| <b>Total</b>             | 600 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | 2,43  | [1,49 ; 3,71]    |  |
| <b>Age (ans)</b>         |     |           |    |      |      |      |      |       |       |                  |  |
| 18-29                    | 30  | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | 1,04  | [0,47 ; 2,14]    |  |
| 30-44                    | 148 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | 1,80  | [1,07 ; 2,67]    |  |
| 45-59                    | 222 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | 4,20  | [2,01 ; 5,74]    |  |
| 60-74                    | 200 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | 1,67  | [1,16 ; 2,28]    |  |
| <b>Sexe</b>              |     |           |    |      |      |      |      |       |       |                  |  |
| Homme                    | 273 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | 1,20  | [0,81 ; 1,96]    |  |
| Femme                    | 327 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | 4,15  | [2,20 ; 5,91]    |  |
| <b>Benzyl-parabène</b>   |     |           |    |      |      |      |      |       |       |                  |  |
| <b>Total</b>             | 600 | <b>NC</b> | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | NC               |  |
| <b>Age (ans)</b>         |     |           |    |      |      |      |      |       |       |                  |  |
| 18-29                    | 30  | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | NC               |  |
| 30-44                    | 148 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | NC               |  |
| 45-59                    | 222 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | NC               |  |
| 60-74                    | 200 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | NC               |  |
| <b>Sexe</b>              |     |           |    |      |      |      |      |       |       |                  |  |
| Homme                    | 273 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | NC               |  |
| Femme                    | 327 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | NC               |  |
| <b>Pentyl-parabène</b>   |     |           |    |      |      |      |      |       |       |                  |  |
| <b>Total</b>             | 600 | <b>NC</b> | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | NC               |  |
| <b>Age (ans)</b>         |     |           |    |      |      |      |      |       |       |                  |  |
| 18-29                    | 30  | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | NC               |  |
| 30-44                    | 148 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | NC               |  |
| 45-59                    | 222 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | NC               |  |
| 60-74                    | 200 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | NC               |  |
| <b>Sexe</b>              |     |           |    |      |      |      |      |       |       |                  |  |
| Homme                    | 273 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | NC               |  |
| Femme                    | 327 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | NC               |  |
| <b>Heptyl- parabène</b>  |     |           |    |      |      |      |      |       |       |                  |  |
| <b>Total</b>             | 600 | <b>NC</b> | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | NC               |  |
| <b>Age (ans)</b>         |     |           |    |      |      |      |      |       |       |                  |  |
| 18-29                    | 30  | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | NC               |  |
| 30-44                    | 148 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ  | NC               |  |

|             |     |    |    |      |      |      |      |      |      |    |
|-------------|-----|----|----|------|------|------|------|------|------|----|
| 45-59       | 222 | NC | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | NC |
| 60-74       | 200 | NC | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | NC |
| <b>Sexe</b> |     |    |    |      |      |      |      |      |      |    |
| Homme       | 273 | NC | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | NC |
| Femme       | 327 | NC | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | NC |

NC = non calculé

## I TABLEAU A3 I

Distributions des concentrations urinaires en parabènes ( $\mu\text{g L}^{-1}$ ) des enfants âgés de 6 à 17 ans, France continentale (2014-2016) par classe d'âge et par sexe

|                           | n   | MG   | IC 95 % MG     | P10  | P25  | P50  | P75   | P90    | P95    | IC 95 % P95        |
|---------------------------|-----|------|----------------|------|------|------|-------|--------|--------|--------------------|
| <b>Méthyl-parabène</b>    |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| <b>Total</b>              | 398 | 5,40 | [3,96 ; 7,37]  | 0,68 | 1,49 | 3,10 | 18,65 | 89,58  | 359,72 | [112,71 ; 815,42]  |
| <b>Age (ans)</b>          |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| 6-10                      | 185 | 4,69 | [3,18 ; 6,93]  | 0,67 | 1,47 | 2,73 | 14,91 | 67,79  | 211,00 | [52,70 ; 376,54]   |
| 11-14                     | 144 | 6,73 | [4,18 ; 10,83] | 1,03 | 1,70 | 3,34 | 25,99 | 131,02 | 349,64 | [97,89 ; 724,72]   |
| 15-17                     | 69  | 4,90 | [2,24 ; 10,73] | 0,40 | 0,95 | 3,60 | 16,49 | 182,30 | 926,48 | [26,14 ; 2981,88]  |
| <b>Sexe</b>               |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| Garçon                    | 208 | 3,24 | [2,36 ; 4,44]  | 0,43 | 1,17 | 2,55 | 8,40  | 29,73  | 54,79  | [31,00 ; 87,23]    |
| Fille                     | 190 | 8,71 | [5,34 ; 14,21] | 0,98 | 1,78 | 4,11 | 35,20 | 255,94 | 809,73 | [242,83 ; 2036,49] |
| <b>Ethyl-parabène</b>     |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| <b>Total</b>              | 398 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 1,11  | 4,91   | 17,96  | [5,59 ; 41,75]     |
| <b>Age (ans)</b>          |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| 6-10                      | 185 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0,98  | 2,95   | 6,23   | [2,52 ; 17,10]     |
| 11-14                     | 144 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 1,49  | 19,34  | 82,93  | [6,09 ; 262,60]    |
| 15-17                     | 69  | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 1,24  | 4,53   | 6,68   | [3,05 ; 16,10]     |
| <b>Sexe</b>               |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| Garçon                    | 208 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0,67  | 2,63   | 5,26   | [2,48 ; 10,71]     |
| Fille                     | 190 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 1,90  | 10,86  | 52,13  | [7,18 ; 246,63]    |
| <b>Isopropyl-parabène</b> |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| <b>Total</b>              | 398 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                 |
| <b>Age (ans)</b>          |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| 6-10                      | 185 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                 |
| 11-14                     | 144 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                 |
| 15-17                     | 69  | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                 |
| <b>Sexe</b>               |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| Garçon                    | 208 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                 |
| Fille                     | 190 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                 |
| <b>Propyl-parabène</b>    |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| <b>Total</b>              | 398 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 1,01  | 8,31   | 52,31  | [9,34 ; 147,46]    |
| <b>Age (ans)</b>          |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| 6-10                      | 185 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0,57  | 2,22   | 15,13  | [1,60 ; 89,89]     |
| 11-14                     | 144 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | 0,50 | 2,12  | 15,20  | 53,70  | [11,21 ; 145,66]   |
| 15-17                     | 69  | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 1,94  | 60,04  | 298,85 | [3,57 ; 917,74]    |
| <b>Sexe</b>               |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| Garçon                    | 208 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0,56  | 2,32   | 5,76   | [1,58 ; 11,12]     |
| Fille                     | 190 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | 0,51 | 2,46  | 29,79  | 177,56 | [15,13 ; 671,69]   |
| <b>Isobutyl-parabène</b>  |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| <b>Total</b>              | 398 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                 |

|                        |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |                |
|------------------------|-----|-----------|----|------|------|------|------|------|------|------|----------------|
| <b>Age (ans)</b>       |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |                |
| 6-10                   | 185 | NC        | NC | <LOQ | NC             |
| 11-14                  | 144 | NC        | NC | <LOQ | NC             |
| 15-17                  | 69  | NC        | NC | <LOQ | NC             |
| <b>Sexe</b>            |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |                |
| Garçon                 | 208 | NC        | NC | <LOQ | NC             |
| Fille                  | 190 | NC        | NC | <LOQ | NC             |
| <b>Butyl-parabène</b>  |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |                |
| <b>Total</b>           | 398 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0,55 | [< LOQ ; 0,78] |
| <b>Age (ans)</b>       |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |                |
| 6-10                   | 185 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0,52 | [< LOQ ; 0,71] |
| 11-14                  | 144 | NC        | NC | <LOQ | [< LOQ ; 0,55] |
| 15-17                  | 69  | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0,53 | 1,05 | [< LOQ ; 1,91] |
| <b>Sexe</b>            |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |                |
| Garçon                 | 208 | NC        | NC | <LOQ | [< LOQ ; 0,69] |
| Fille                  | 190 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0,63 | [< LOQ ; 0,82] |
| <b>Benzyl-parabène</b> |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |                |
| <b>Total</b>           | 398 | <b>NC</b> | NC | <LOQ | NC             |
| <b>Age (ans)</b>       |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |                |
| 6-10                   | 185 | NC        | NC | <LOQ | NC             |
| 11-14                  | 144 | NC        | NC | <LOQ | NC             |
| 15-17                  | 69  | NC        | NC | <LOQ | NC             |
| <b>Sexe</b>            |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |                |
| Garçon                 | 208 | NC        | NC | <LOQ | NC             |
| Fille                  | 190 | NC        | NC | <LOQ | NC             |
| <b>Pentyl-parabène</b> |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |                |
| <b>Total</b>           | 398 | <b>NC</b> | NC | <LOQ | NC             |
| <b>Age (ans)</b>       |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |                |
| 6-10                   | 185 | NC        | NC | <LOQ | NC             |
| 11-14                  | 144 | NC        | NC | <LOQ | NC             |
| 15-17                  | 69  | NC        | NC | <LOQ | NC             |
| <b>Sexe</b>            |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |                |
| Garçon                 | 208 | NC        | NC | <LOQ | NC             |
| Fille                  | 190 | NC        | NC | <LOQ | NC             |
| <b>Heptyl-parabène</b> |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |                |
| <b>Total</b>           | 398 | NC        | NC | <LOQ | NC             |
| <b>Age (ans)</b>       |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |                |
| 6-10                   | 185 | NC        | NC | <LOQ | NC             |
| 11-14                  | 144 | NC        | NC | <LOQ | NC             |
| 15-17                  | 69  | NC        | NC | <LOQ | NC             |
| <b>Sexe</b>            |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |                |
| Garçon                 | 208 | NC        | NC | <LOQ | NC             |
| Fille                  | 190 | NC        | NC | <LOQ | NC             |

NC = non calculé

## I TABLEAU A4 I

Distributions des concentrations urinaires en parabènes (µg/g de créatinine) des enfants âgés de 6 à 17 ans, ajustées sur la concentration en créatinine, France continentale (2014-2016) par classe d'âge et par sexe

|                           | n   | MG   | IC 95 % MG     | P10  | P25  | P50  | P75   | P90    | P95    | IC 95 % P95        |
|---------------------------|-----|------|----------------|------|------|------|-------|--------|--------|--------------------|
| <b>Méthyl-parabène</b>    |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| Total                     | 398 | 5,29 | [3,91 ; 7,17]  | 0,65 | 1,31 | 3,32 | 17,50 | 81,05  | 311,40 | [94,06 ; 712,94]   |
| <b>Age (ans)</b>          |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| 6-10                      | 185 | 5,75 | [3,97 ; 8,33]  | 0,95 | 1,51 | 3,67 | 19,00 | 73,47  | 212,44 | [56,82 ; 553,93]   |
| 11-14                     | 144 | 5,72 | [3,62 ; 9,05]  | 0,72 | 1,23 | 3,27 | 25,49 | 104,60 | 276,02 | [85,35 ; 634,92]   |
| 15-17                     | 69  | 3,99 | [1,86 ; 8,58]  | 0,32 | 0,95 | 2,82 | 12,81 | 121,29 | 539,65 | [19,20 ; 1529,26]  |
| <b>Sexe</b>               |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| Garçon                    | 208 | 3,18 | [2,31 ; 4,36]  | 0,47 | 1,15 | 2,55 | 8,44  | 26,02  | 50,37  | [24,92 ; 87,93]    |
| Fille                     | 190 | 8,53 | [5,30 ; 13,71] | 0,86 | 1,49 | 4,74 | 40,27 | 222,76 | 632,50 | [205,49 ; 1132,86] |
| <b>Ethyl-parabène</b>     |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| Total                     | 398 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 1,29  | 4,47   | 17,51  | [5,80 ; 56,65]     |
| <b>Age (ans)</b>          |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| 6-10                      | 185 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 1,31  | 3,58   | 8,03   | [3,27 ; 16,28]     |
| 11-14                     | 144 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 1,38  | 20,13  | 63,78  | [7,63 ; 148,19]    |
| 15-17                     | 69  | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 1,08  | 2,91   | 4,10   | [2,36 ; 7,91]      |
| <b>Sexe</b>               |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| Garçon                    | 208 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0,90  | 2,48   | 4,41   | [2,38 ; 11,07]     |
| Fille                     | 190 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 1,83  | 11,76  | 45,76  | [8,82 ; 116,45]    |
| <b>Isopropyl-parabène</b> |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| Total                     | 398 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                 |
| <b>Age (ans)</b>          |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| 6-10                      | 185 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                 |
| 11-14                     | 144 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                 |
| 15-17                     | 69  | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                 |
| <b>Sexe</b>               |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| Garçon                    | 208 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                 |
| Fille                     | 190 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ  | <LOQ   | <LOQ   | NC                 |
| <b>Propyl-parabène</b>    |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| Total                     | 398 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 1,31  | 7,55   | 45,13  | [6,98 ; 136,99]    |
| <b>Age (ans)</b>          |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| 6-10                      | 185 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0,91  | 2,68   | 18,20  | [2,11 ; 90,87]     |
| 11-14                     | 144 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | 0,39 | 1,65  | 13,64  | 40,37  | [11,40 ; 104,39]   |
| 15-17                     | 69  | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 1,99  | 39,51  | 175,69 | [3,43 ; 469,29]    |
| <b>Sexe</b>               |     |      |                |      |      |      |       |        |        |                    |
| Garçon                    | 208 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0,73  | 1,99   | 4,23   | [1,99 ; 7,71]      |
| Fille                     | 190 | NC   | NC             | <LOQ | <LOQ | 0,57 | 2,40  | 24,37  | 127,97 | [15,28 ; 308,02]   |

| <b>Isobutyl-parabène</b> |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |               |
|--------------------------|-----|-----------|----|------|------|------|------|------|------|------|---------------|
| <b>Total</b>             | 398 | <b>NC</b> | NC | <LOQ | NC            |
| <b>Age (ans)</b>         |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |               |
| 6-10                     | 185 | NC        | NC | <LOQ | NC            |
| 11-14                    | 144 | NC        | NC | <LOQ | NC            |
| 15-17                    | 69  | NC        | NC | <LOQ | NC            |
| <b>Sexe</b>              |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |               |
| Garçon                   | 208 | NC        | NC | <LOQ | NC            |
| Fille                    | 190 | NC        | NC | <LOQ | NC            |
| <b>Butyl-parabène</b>    |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |               |
| <b>Total</b>             | 398 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0,86 | [<LOQ ; 1,31] |
| <b>Age (ans)</b>         |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |               |
| 6-10                     | 185 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0,63 | [<LOQ ; 1,50] |
| 11-14                    | 144 | NC        | NC | <LOQ | [<LOQ ; 0,98] |
| 15-17                    | 69  | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0,64 | 1,05 | [<LOQ ; 2,05] |
| <b>Sexe</b>              |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |               |
| Garçon                   | 208 | NC        | NC | <LOQ | [<LOQ ; 1,45] |
| Fille                    | 190 | NC        | NC | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0,70 | [<LOQ ; 0,95] |
| <b>Benzyl-parabène</b>   |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |               |
| <b>Total</b>             | 398 | <b>NC</b> | NC | <LOQ | NC            |
| <b>Age (ans)</b>         |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |               |
| 6-10                     | 185 | NC        | NC | <LOQ | NC            |
| 11-14                    | 144 | NC        | NC | <LOQ | NC            |
| 15-17                    | 69  | NC        | NC | <LOQ | NC            |
| <b>Sexe</b>              |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |               |
| Garçon                   | 208 | NC        | NC | <LOQ | NC            |
| Fille                    | 190 | NC        | NC | <LOQ | NC            |
| <b>Pentyl-parabène</b>   |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |               |
| <b>Total</b>             | 398 | <b>NC</b> | NC | <LOQ | NC            |
| <b>Age (ans)</b>         |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |               |
| 6-10                     | 185 | NC        | NC | <LOQ | NC            |
| 11-14                    | 144 | NC        | NC | <LOQ | NC            |
| 15-17                    | 69  | NC        | NC | <LOQ | NC            |
| <b>Sexe</b>              |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |               |
| Garçon                   | 208 | NC        | NC | <LOQ | NC            |
| Fille                    | 190 | NC        | NC | <LOQ | NC            |
| <b>Heptyl-parabène</b>   |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |               |
| <b>Total</b>             | 398 | <b>NC</b> | NC | <LOQ | NC            |
| <b>Age (ans)</b>         |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |               |
| 6-10                     | 185 | NC        | NC | <LOQ | NC            |
| 11-14                    | 144 | NC        | NC | <LOQ | NC            |
| 15-17                    | 69  | NC        | NC | <LOQ | NC            |
| <b>Sexe</b>              |     |           |    |      |      |      |      |      |      |      |               |
| Garçon                   | 208 | NC        | NC | <LOQ | NC            |
| Fille                    | 190 | NC        | NC | <LOQ | NC            |

NC = non calculé