

EHESP

Ingénieur du Génie Sanitaire

Promotion : **2008 - 2009**

Date du Jury : **avril 2009**

Les parabens : quelle problématique pour la Santé Publique ?

Charline CORRE

Julien DALVAI

Maëlle DAMPFHOFFER

Magalie LAMBERLIN

Rémi TERRASSON

Remerciements

Nous remercions M. Denis Bard pour avoir encadré notre groupe et nous avoir permis une prise de recul sur ce vaste sujet.

Nous tenons également à remercier Mme Nathalie Bonvallot pour sa disponibilité et ses précieux conseils.

Nous associons enfin Bernard SCHMIDT du CHU de Lorient et Sébastien GARRY de l'AFSSA pour nous avoir transmis des études en rapport avec notre sujet.

Sommaire

Introduction	1
Chapitre 1 : Présentation du contexte	3
1 Qu'est-ce que les parabens ?	3
1.1 Généralités.....	3
1.2 Propriétés physico-chimiques	3
1.3 Origine	4
2 Utilisations et consommation	5
2.1 Les aliments	5
2.2 Les cosmétiques	6
2.3 Les médicaments	6
2.4 Consommation des parabens par l'Homme	6
3 Les parabens : un problème de santé publique ?.....	7
3.1 Périmètre de l'étude	7
3.2 Cadre réglementaire.....	7
Chapitre 2 : Toxicité des parabens	10
1 Toxicocinétique : absorption, métabolisation, excrétion	10
1.1 Voie orale.....	10
1.2 Voie cutanée	11
2 Effets irritants et sensibilisants	12
2.1 Par voie cutanée.....	12
2.2 Par ingestion	13
3 Effet perturbateur endocrinien	14
3.1 Effets œstrogéniques.....	14
3.2 Effets sur la fonction de reproduction masculine.....	18
4 Autres effets	21

4.1	Parabens et cancer du sein : les éléments de la polémique.....	21
4.2	Effets cancérogènes, mutagènes et tératogènes	24
4.3	Neurotoxicité.....	25
5	Conclusions des études toxicologiques.....	26
Chapitre 3 : Discussion.....		28
1	Introduction et délimitation de l'évaluation des risques	28
1.1	Éléments introductifs	28
1.2	Délimitation de l'évaluation.....	28
2	Pistes pour une EQRS des parabens dans l'alimentation.....	29
2.1	Identification des dangers.....	29
2.2	Evaluation de la relation dose-réponse et caractérisation des risques	29
3	Pistes pour une EQRS des parabens dans les cosmétiques	31
3.1	Identification des dangers.....	32
3.2	Evaluation de la relation dose-réponse.....	32
3.3	Caractérisation du risque cutané	33
4	Conclusion de l'EQRS et discussion des incertitudes	34
4.1	Conclusions de l'EQRS	34
4.2	Limites de l'EQRS	34
4.3	Incertitudes de l'EQRS	35
4.4	Difficultés d'application de l'EQRS aux parabens.....	35
5	Perspectives	36
5.1	Approfondissements nécessaires.....	36
5.2	Réflexions prospectives.....	36
Conclusion.....		39
Bibliographie.....		41

Table des illustrations

Figure 1 : Description générale des parabens.....	3
Figure 2 : Métabolites de la dégradation du méthylparaben, d'après Soni <i>et al.</i> , 2002.....	11
Figure 3 : Cinétique du métabolisme du butylparaben dans la peau du rat, représentation de Lineweaver-Burk (Hoberman <i>et al.</i> , 2008).....	12
Figure 4 : Modèle d'extrapolation de la DJA, voie orale-voie cutanée	32

Liste des tableaux

Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques des principaux parabens.....	4
Tableau 2 : Consommation moyenne des parabens par l'Homme, FDA USA 1987.....	6
Tableau 3 : Etudes <i>in vitro</i> , résultats et résumés	15
Tableau 4 : Etudes <i>in vivo</i> , résultats et résumés.....	16
Tableau 5 : Etudes des effets des parabens sur la reproduction masculine.....	18
Tableau 6 : Etudes de cancérogenèse	25

Liste des sigles utilisés

AFSSA	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
DJA	Dose Journalière Admissible
DJE	Dose Journalière d'Exposition
EFSA	European Food Safety Authority
EQRS	Evaluation Quantitative des Risques Sanitaires
ERU	Excès de Risque Unitaire
FAO	Food and Agriculture Organization
FDA	Food and Drugs Administration
FDS	Fiche De Sécurité
INCI	Inventaire National des Ingrédients Cosmétique
kgPC	Kilo de poids corporel
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
MTP	Mitochondrial Permeability Transition
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
RD	Ratio de Danger
SCCP	Scientific Committee on Consumer Products
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

Introduction

A ce jour, les parabens sont des conservateurs controversés ; la mention « *sans paraben* » est devenue un argument de vente largement employé par les fabricants.

En effet, la polémique concernant ces conservateurs a commencé en 2004, suite à la publication d'une étude britannique (Darbre *et al.*, 2004) faisant état d'un lien possible entre l'utilisation de produits cosmétiques contenant des parabens et le développement de cancers du sein.

Fort discutée par la communauté scientifique, cette étude n'en a pas moins connu un large écho auprès des consommateurs inquiets, et a très opportunément mené à une réévaluation en profondeur de la toxicité des parabens.

Suite à ces préoccupations montantes, les agences européennes ont demandé des études complémentaires. Fin 2005 arrivèrent les conclusions de ces évaluations : elles recommandent la poursuite de l'utilisation dans les cosmétiques de certains parabens étudiés (méthyl, propyl, éthyl, butyl), qui présentent d'excellentes garanties d'innocuité associées à une très bonne efficacité antimicrobienne, et sont difficilement remplaçables.

Mais qu'en est-il réellement en matière de santé publique ? Quelle problématique représentent les parabens pour la santé publique ?

La recrudescence de l'utilisation des produits contenant des parabens au début des années 2000, la multiplicité des produits disponibles en vente libre, les diverses voies d'exposition et surtout la publication d'études scientifiques abordant cette thématique de manière controversée amènent à s'arrêter et à examiner de plus près ce sujet.

Quelles sont leurs propriétés validées scientifiquement ? Peut-on les utiliser sans danger pour l'Homme et son environnement ?

Dans une première partie, les propriétés, le contexte général d'utilisation et de réglementation des parabens seront présentés. Puis, dans une seconde partie, il s'agira d'aborder leur éventuelle toxicité présentée selon les voies d'exposition avant de mettre en évidence leurs mécanismes d'action. Enfin, il sera nécessaire de discuter des résultats scientifiques obtenus à ce jour et de proposer quelques axes d'études afin de pouvoir mener une ébauche d'évaluation des risques pour ces substances.

Chapitre 1 : Présentation du contexte

1 Qu'est-ce que les parabens ?

1.1 Généralités

Les parabens constituent un groupe de produits organiques : les esters d'acide *p*-hydroxybenzoïque.

Leur première utilisation en tant que conservateur remonte à 1920. Au départ les parabens sont apparus pour remplacer d'autres conservateurs : les formaldéhydes trop dangereux, et dont l'usage dans les cosmétiques est désormais restreint aux vernis à ongle.

Selon la définition de la Communauté Européenne et la directive 95/2/CE, on entend par conservateur toute substance « qui prolonge la durée de conservation des denrées alimentaires en les protégeant des altérations dues aux micro-organismes ».

Du fait de leur activité effective antibactérienne et antimycosique, ils sont utilisés comme antimicrobiens dans des aliments, les boissons, les cosmétiques et les produits pharmaceutiques.

1.2 Propriétés physico-chimiques

Un paraben résulte d'une réaction d'estérification entre un acide *p*-hydroxybenzoïque et un alcane dont la longueur de la chaîne carbonée et la conformation sont variables.

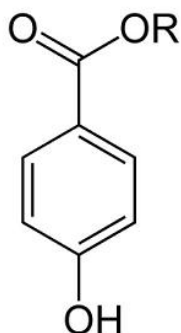


Figure 1 : Description générale des parabens

Les parabens constituent en fait une famille d'ingrédients. Ils sont tous assez proches mais différents par leurs structures chimiques (notamment par la longueur de leur chaîne alkyle), par leur spectre d'action comme par leurs effets indésirables potentiels. En clair : il n'y a pas UN paraben, mais bien DES parabens, qui peuvent être utilisés seuls ou en mélange, pour accroître leur action et leur efficacité.

Les principaux esters (et leurs sels) utilisés et leurs propriétés physico-chimiques sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques des principaux parabens

R	Méthyl	Éthyl	Propyl	Butyl
N°CAS	99-76-7	120-47-8	94-13-3	94-26-8
Désignation additif (ester/sel)	E218/E219	E214/E215	E216/E217	-
Masse molaire (g/mol)	152,05	166,06	180,08	194,09
Point de fusion (°C)	131	116-118	96-98	68-69
Point d'ébullition (°C)	270-280	297-298	-	-
Solubilité dans l'eau à 25°C	0,25 %	0,17 %	0,05 %	0,02 %
pKa	8,17	8,22	8,35	8,37
Apparence (à 25°C)	Cristaux incolores sans odeur et sans goût			

Il s'agit également des parabens à propos desquels les publications scientifiques sont les plus nombreuses. Il paraît alors judicieux de faire reposer cette étude sur ces substances.

Leur solubilité dans l'eau étant assez faible, des solubilisants sont employés et parfois, notamment en alimentaire, les parabens sont remplacés par leurs sels. On voit bien ici que la structure de ces molécules joue un rôle déterminant dans leurs propriétés physico-chimiques : le méthyl et l'éthylparaben (parabens « à chaîne courte ») sont beaucoup plus solubles que le propyl et le butylparaben (parabens « à chaîne longue »). La différenciation entre ces deux « groupes » de parabens sera reprise fréquemment au cours de cette étude.

Compte tenu de leurs points d'ébullition, supérieurs à 270°C, les parabens sont stables à une température de cuisson habituelle des aliments, ils ne seraient donc pas dénaturés lors de leur utilisation en cuisine. (Soni *et al.*, 2005)

1.3 Origine

Les parabens sont généralement synthétiques, mais existent également à l'état naturel dans certains aliments. Les produits de l'abeille (propolis, gelée royale, ...) en sont particulièrement riches, mais c'est également le cas de fruits et légumes comme l'orge, la fraise, le cassis, la pêche, la carotte, l'oignon, les haricots blancs, la vanille,... et aussi

dans des aliments préparés à partir de plantes, comme les jus de raisins et d'autres fruits, les extraits de levure, le vinaigre de vin et également les fromages.

On les trouve naturellement comme précurseur du Coenzyme Q10 (Parson *et al.*, 1965) dans le corps humain et plus particulièrement dans celui de la femme.

2 Utilisations et consommation

En 2006, les parabens se trouvaient dans plus de 80% des produits de beauté (AFSSAPS, 2005) dont des shampooings, des crèmes hydratantes, des mousses à raser, des gels nettoyant, des lubrifiants, etc... Ils sont aussi utilisés comme additifs dans certains aliments et comme plastifiants pour certains polymères. (Oishi *et al.*, 2002)

2.1 Les aliments

Les parabens sont ajoutés aux aliments depuis plus de 50 ans et leur emploi s'est progressivement étendu. Les parabens les plus utilisés mondialement sont le méthylparaben, l'éthylparaben et le propylparaben. La réglementation en vigueur en France ne permet pas la même utilisation de tous les parabens, comme cela est exposé dans la sous-partie intitulée « Cadre réglementaire ».

Cependant, dans le monde, la plus forte incorporation de parabens dans l'alimentation mondiale est retrouvée dans:

- les gâteaux, pâtisseries, glaçages, garnitures : 0,03 à 0,06%, avec un rapport méthyl/propyl de 1 sur 3,
- les boissons sucrées, crèmes et pâtes : 0,1% avec une combinaison de parabens,
- les confitures, gelées, condiments : 0,07%, avec un rapport méthyl/propyl de 2,
- les olives, conserves : mélange de divers parabens à 0,1%,
- les sirops, à la concentration de 0,07%.

La solubilité des parabens dans l'eau décroît et leur pouvoir antibactérien augmente avec la longueur de leur chaîne alkyle. Ainsi, le méthyl et l'éthylparaben, bien que présentant les plus faibles actions antimicrobiennes, sont les plus utilisés du fait de leur grande solubilité en phase aqueuse. En effet, les attaques microbiennes sont majoritaires dans cette phase. (Routledge *et al.*, 1998)

C'est pourquoi, en formulation, les combinaisons de différents parabens, à chaînes alkyles courte et longue, plutôt qu'un seul, sont souvent préférées. La protection de toutes les phases (aqueuse et huileuse) est ainsi assurée.

2.2 Les cosmétiques

Six parabens sont fréquemment retrouvés dans les cosmétiques. Suivant la longueur croissante de leur chaîne alkyle, ils apparaissent sur l'étiquette dans la déclaration officielle de la composition d'un cosmétique de la façon suivante : méthylparaben, éthylparaben, propylparaben, isopropylparaben, butylparaben, isobutylparaben.

Les parabens, seuls ou en association avec d'autres conservateurs, sont utilisés dans tous types de cosmétiques qui peuvent être en contact avec la peau, les cheveux et le cuir chevelu, les lèvres, les muqueuses, les aisselles et les ongles.

L'incorporation de plus en plus fréquente des parabens dans les cosmétiques est due à leur spectre d'activité important (bactéries, moisissures, levures, champignons), à l'absence d'interaction avec les autres substances contenues dans les cosmétiques, à leur stabilité, leur biodégradabilité, leur acceptation par les différents organismes de régulation internationaux au regard de leur *a priori* faible toxicité et, enfin, à leur faible coût. (Soni *et al.*, 2005)

2.3 Les médicaments

Les parabens sont également utilisés comme conservateurs dans de nombreux produits médicaux. Parmi eux, le propylparaben est l'un des plus efficaces contre les mycoses.

Le méthylparaben (poudre solide) est aussi utilisé comme plastifiant pour certains médicaments. Il est également ajouté aux anesthésies locales pour augmenter l'activité antibactérienne (le propylparaben a aussi des propriétés similaires). Le méthylparaben ne remplace pas les techniques de stérilisation mais aide seulement à diminuer la charge microbiologique.

2.4 Consommation des parabens par l'Homme

En plus des produits alimentaires, les parabens sont aussi consommés *via* les cosmétiques, les produits d'hygiène et les médicaments. Le tableau ci-dessous rassemble les données obtenues par la FDA.

Tableau 2 : Consommation moyenne des parabens par l'Homme, FDA USA 1987

<i>* pour une personne de 60 kg</i>	mg/j	mg/kg/j *
Somme des parabens dans cosmétiques	50	0,833
Somme des parabens dans alimentation	1	0,417
Somme des parabens dans médicaments	25	0,160
Consommation totale moyenne des parabens	76	1,260

Cependant, ces estimations datent de 1987 sur des enquêtes parfois réalisées dix ans plus tôt. Les habitudes alimentaires et la consommation de cosmétiques ayant évolué ces vingt dernières années, ces résultats doivent donc être repris avec méfiance, voire remis en cause.

Selon Rastogi *et al.* (2006), une enquête récente sur 215 produits cosmétiques a permis de constater que les parabens sont présents dans 99 % des produits qui peuvent être rincés et dans 77 % des produits sans rinçage.

3 Les parabens : un problème de santé publique ?

Du fait de leur large spectre d'activité, ainsi que de leur complémentarité quand ils agissent en synergie, les parabens ont fait figure d'incontournables parmi les conservateurs durant de nombreuses années (AFSSAPS). On estime qu'au plus fort de leur utilisation, au début des années 2000, ils étaient présents dans près de 80 % des produits d'hygiène et de beauté de toutes catégories, dans le monde. Pour les formulateurs et nombre d'observateurs, ils étaient alors considérés comme pratiques, efficaces, bien tolérés, et sans danger. En effet, l'absence de problèmes liés à leur utilisation jusqu'à cette date en faisait des substances considérées comme sûres. Toutefois, leur usage a toujours été réglementé et les textes sont régulièrement mis à jour pour tenir compte des incertitudes soulevées par les études récentes réévaluant les parabens.

3.1 Périmètre de l'étude

La majorité des publications et articles scientifiques s'intéresse aux parabens les plus consommés : le méthyl, l'éthyl, le propyl et le butylparaben. Il paraît donc judicieux de mener cette étude autour de ces quatre molécules.

De plus, on choisira de se focaliser uniquement sur deux des secteurs d'utilisation des parabens, à savoir les produits alimentaires et les cosmétiques. En effet, la logique de l'analyse coûts/bénéfices est très différente dans le cas des médicaments : la stabilité du principe actif permise par les parabens prime largement sur les effets incertains de ces molécules sur la santé humaine.

3.2 Cadre réglementaire

3.2.1 Les additifs alimentaires

L'emploi des parabens est autorisé en Europe par la directive 95/2/CE du 20 Février 1995 comme additif alimentaire. Cette directive du Parlement Européen et du Conseil,

concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants, est une directive spécifique découlant de la directive cadre 89/107/CEE concernant les additifs pouvant être employés dans les denrées alimentaires.

La directive 2003/114/CE, modifiant la directive 95/2/CE, a imposé à la Commission et à l'EFSA de réexaminer les conditions d'utilisation des *p*-hydroxybenzoates E 214 à E 219 et de leurs sels de sodium avant le 1er juillet 2004. L'EFSA a évalué les données relatives à la sécurité des *p*-hydroxybenzoates et formulé son avis le 13 juillet 2004.

Des experts de la Commission Européenne, Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA), ont alors défini en 2004 la dose journalière acceptable (DJA) comme étant « de 0 à 10 mg par kilo de poids et par jour » pour le méthylparaben, l'éthylparaben et leurs sels.

Cependant, le propylparaben (additifs E 216-217) n'a pas pu être inclus dans cette DJA groupée en raison de récentes études démontrant ses effets sur certains paramètres reproducteurs chez le rat. Par conséquent, le groupe scientifique n'a pas été en mesure de recommander une DJA spécifique d'après les preuves disponibles. Le retrait de sa DJA a entraîné l'exclusion de l'E216 (*p*-hydroxybenzoate de propyl) et de l'E217 (*p*-hydroxybenzoate de propyl sodique) de la liste des substances autorisées dans l'Union Européenne.

La directive 2006/52/CE du Parlement Européen et du conseil du 5 juillet 2006 a alors modifié la directive 95/2/CE concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants et la directive 94/35/CE concernant les édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires, en excluant le propylparaben de la liste des parabens utilisés.

3.2.2 Les cosmétiques

Le nombre de substances inscrites à l'Inventaire Européen des Ingrédients Cosmétiques (INCI) est vaste, mais d'après l'arrêté du 6 février 2001, seuls l'acide *p*-hydroxybenzoïque, ses sels et esters sont réglementés.

L'emploi des parabens dans les cosmétiques en France est réglementé par l'article R. 5263-3 [b, c, d, et e] du Code de la Santé Publique, relatif à la mise sur le marché, à l'étiquetage des substances autorisées et/ou soumises à restriction entrant dans la composition des produits cosmétiques.

L'utilisation des parabens (méthyl-, éthyl-, propyl-, butyl-, benzyl-, et isopropyl-), est donc autorisée dans les cosmétiques par la directive Européenne 76/768/CEE du 27 Septembre 1976, jusqu'à une concentration totale de 0,8%. La concentration maximale de chaque ester est limitée 0,4%.

L'AFSSAPS a indiqué, dans son évaluation de risque sur les parabens dans les cosmétiques de décembre 2005, que : "*la commission de cosmétologie s'est prononcée favorablement à la poursuite de l'utilisation, aux conditions prévues par la réglementation actuelle, de 4 des 5 parabens les plus couramment utilisés (méthyl, éthyl, propyl et butyl parabens).*"

Il est utile de préciser que pour le propylparaben, la commission de cosmétologie s'est montrée favorable à la poursuite de l'utilisation de ce conservateur sous réserve que des études complémentaires soient réalisées et permettent de confirmer l'absence de risque aux conditions d'utilisation dans les produits cosmétiques.

Les parabens sont donc des produits très utilisés, consommés, volontairement ou non.

De plus, force est de constater que les législateurs ont du mal à se prononcer sur les dangers de ces substances par manque de preuves scientifiques.

Cette étude se propose donc de se pencher sur l'éventuelle problématique des parabens en santé publique.

Que sait-on réellement des propriétés des parabens et de leur toxicité ? Les deux parties suivantes vont s'attacher à présenter un état des connaissances scientifiques sur ce sujet.

CHAPITRE 2 : TOXICITE DES PARABENS

Ce chapitre propose une synthèse des études toxicologiques internationales réalisées sur les parabens afin d'évaluer les risques présentés par ces molécules pour la santé publique.

On trouve, dans les fiches de sécurité (FDS) fournies avec les différents parabens la mention, « *provoque une irritation des voies respiratoires, la toux et l'essoufflement en sont des symptômes* ». Cependant, aucune étude n'a laissé apparaître une quelconque toxicité des parabens présents dans l'alimentation, les cosmétiques ou les médicaments, par inhalation.

On considérera alors que, dans les conditions normales d'usage (hors milieu professionnel), l'exposition par inhalation est négligeable par rapport aux autres voies.

Le champ de l'étude sera donc limité aux deux voies d'exposition majoritaires en termes de quantité de parabens absorbés et d'impact sur la santé : la voie cutanée et la voie orale.

1 Toxicocinétique : absorption, métabolisation, excrétion

Des observations toxicocinétiques ont été réalisées pour les différentes voies d'exposition, sur des rats, des lapins, des chiens et sur l'Homme.

1.1 Voie orale

Les parabens administrés par voie orale sont facilement absorbés à partir du tube gastro-intestinal. La liaison ester est ensuite hydrolysée par les estérases du foie et du rein (SCOGS, 1972).

Dans une série d'études chez le lapin par gavage, Tasukamoto *et al.* (1960, 1962, 1964) ont suivi le devenir métabolique des parabens. Ceux-ci ne s'accumulent pas dans le corps. Les métabolites majoritaires excrétés dans l'urine sont, par ordre décroissant, l'acide *p*-hydroxybenzoïque (39%), la glycine (15%), l'acide glucuronique et les acides sulfuriques conjugués de l'acide *p*-hydroxybenzoïque (Figure 2). L'excrétion urinaire est rapide (86% des métabolites éliminés en 24 heures). Le taux d'excrétion urinaire de l'acide *p*-hydroxybenzoïque diminue quand la longueur de la chaîne alkyle augmente.

Différentes études (Soni *et al.*, 2005) portant sur la cinétique de l'hydrolyse des parabens montrent que la détoxification s'effectue en deux étapes. La première consiste en l'hydrolyse proprement dite des parabens pour les éliminer rapidement dans les urines

sous forme d'acide *p*-hydroxybenzoïque. La seconde passe par une excrétion métabolique conduisant aux autres produits précédemment cités.

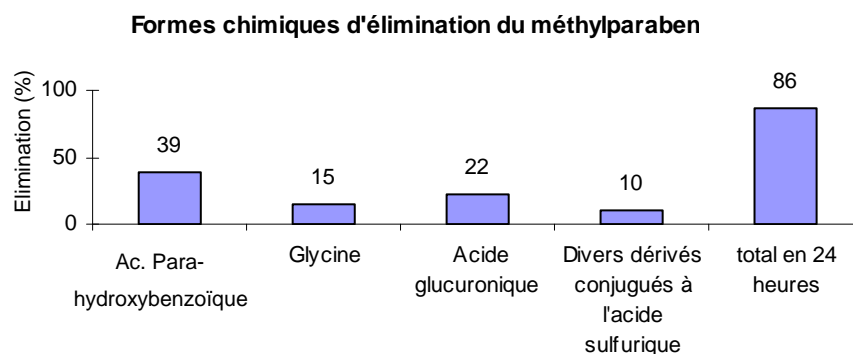


Figure 2 : Métabolites de la dégradation du méthylparaben, d'après Soni *et al.*, 2002

1.2 Voie cutanée

Les parabens peuvent également subir une hydrolyse lors de leur administration par voie cutanée. Il semblerait que 30% du propylparaben passe la barrière transcutanée sans modification. Une étude récente *in vivo* sur des volontaires humains (Janjua *et al.*, 2007) indiquait, quant à elle, que moins de 1% d'une forte dose de butylparaben appliquée sur la peau était absorbée intacte par celle-ci. Ce passage est favorisé par l'augmentation de la taille de la chaîne latérale des parabens, qui augmente leur liposolubilité (Phillips *et al.*, 1978). De même, Wooi *et al.* ainsi que Seko *et al.* rapportent que 70% du propylparaben appliqué sur la peau de rats est métabolisé. En employant un inhibiteur d'estérase, ils constatent l'absence de métabolites et montrent ainsi que les carboxyl-estérases, présentes dans la peau et la graisse sous-cutanée, sont responsables de cette métabolisation. D'après Hoberman *et al.* (2008), celle-ci suit une cinétique de Michaelis-Menten (Figure 3).

L'absorption percutanée d'un paraben (sur une peau saine) dépend à la fois de la nature de celui-ci, mais également de la présence d'autres molécules comme des solvants. Par exemple, la présence de propylène glycol diminuerait l'absorption du propylparaben (Claudel, 2006).

Toutefois, des controverses subsistent quant à la toxicocinétique des parabens puisque certaines études suspectent le butylparaben de suivre une autre voie métabolique que les autres lors de sa dégradation (SCCP, 2005).

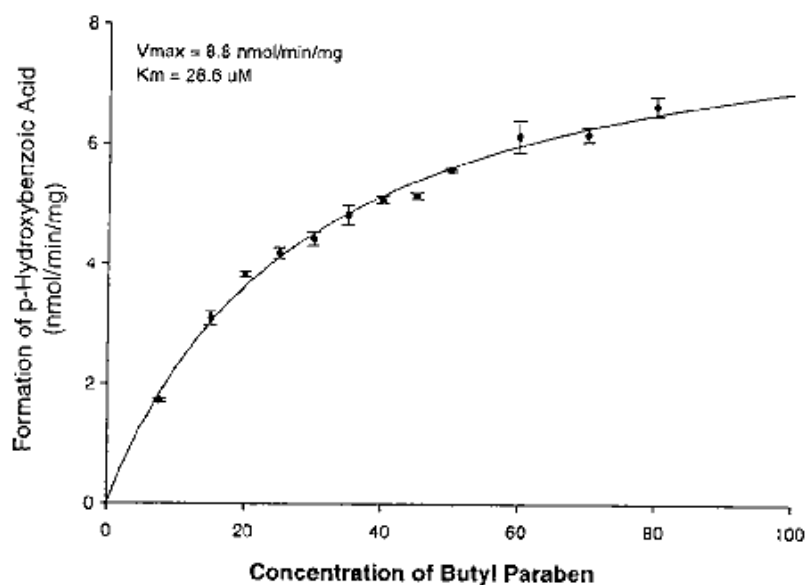


Figure 3 : Cinétique du métabolisme du butylparaben dans la peau du rat, représentation de Lineweaver-Burk (Hoberman *et al.*, 2008)

2 Effets irritants et sensibilisants

Les parabens sont largement utilisés comme conservateurs dans les cosmétiques, les médicaments et les aliments en raison de leur efficacité antimicrobienne. De nombreuses études toxicologiques basées sur des expériences animales et sur des observations chez l'Homme ont été réalisées et n'ont montré des effets que faiblement irritants et sensibilisants que ce soit par la voie cutanée ou la voie d'ingestion.

2.1 Par voie cutanée

2.1.1 Etudes toxicologiques chez les animaux

Les études toxicologiques testant le pouvoir irritant et sensibilisant des parabens ne sont pas récentes : la plupart des études datent de la période 1950-1980. (Soni *et al.*, 2005) De nombreuses expériences, pratiquées sur la peau de lapins, n'ont montré que de faibles signes d'irritation voir l'absence de signes. L'administration intra-cutanée de parabens sur des cochons n'a pas mis en évidence de pouvoir sensibilisant.

Plusieurs études, toujours sur des lapins, ont testé les effets irritants de produits contenant du méthyl, éthyl, propyl ou butyl parabens sur les yeux et la plupart de ces produits se sont révélés non irritants.

2.1.2 Observations chez l'homme

De nombreux cas individuels d'allergies immédiates lors de l'application cutanée de solutions de parabens ont été rapportés. Ces réactions allergiques provoquent des

urticaires ou des dermatites¹ localisées pour la plupart. Toutefois, la pertinence de ces études est discutable puisqu'elles utilisent des patches tests avec de hautes concentrations en parabens, de 5 à 15 %, alors que la concentration habituelle dans les cosmétiques est de 0,1 à 0,3 % (Soni *et al.*, 2005). De plus, les relations dose-réponse en cas d'allergie sont particulières et les mécanismes en jeu très spécifiques (réaction immunitaire).

De nombreux cas individuels d'allergies cutanées retardées ont pu être rapportés. Les individus sensibles aux parabens sont souvent capables de les tolérer lors de leur emploi dans les produits cosmétiques s'ils sont appliqués sur une peau saine. Cependant, les personnes présentant déjà un problème de peau à l'endroit de l'application peuvent subir une réaction allergique. Ce phénomène a été mis en évidence par Fischer qui le nomme le « paradoxe des parabens » (Fischer, 1996). Ceci est peut-être en partie lié au fait que l'utilisation sur une peau déjà endommagée et donc facilite la pénétration des allergènes alors que l'utilisation sur une peau intacte rend plus difficile leur pénétration dans l'organisme.

Par ailleurs, chez les grands brûlés, il n'y a pas plus de patients sensibilisés aux parabens que dans la population générale alors qu'on leur administre des substances contenant des parabens sur de grandes surfaces de peau lésée. Une des explications serait l'absence dans la peau brûlée de cellules de Langerhans (cellules dendritiques présentatrices de l'antigène qui se trouvent dans le tissu cutané).

Enfin, en 2006, une étude menée par un groupe de chercheurs de l'Université de médecine de Kyoto a montré que le méthylparaben, appliqué sur la peau à une concentration telle qu'on le trouve dans les produits cosmétiques, accélérât le vieillissement cutané si la peau était exposée au soleil. (Handa *et al.* 2006)

2.2 Par ingestion

Il ne semble pas y avoir d'études toxicologiques récentes testant spécifiquement des effets irritants et sensibilisants par cette voie (Soni *et al.*, 2005). Là encore, les observations datent des années 1970. Quelques cas d'urticaire chronique ont été rapportés dans le cas d'ingestion d'aliments ou de médicaments contenant des parabens, mais leur implication dans les réactions allergiques reste encore à prouver.

Par ailleurs, selon Soni *et al.*, (2005), il semble peu probable que les parabens ingérés restent en contact suffisamment longtemps avec les surfaces de la muqueuse pour causer des effets néfastes.

¹ Inflammation locale de la peau

Fisher, en mettant en évidence le paradoxe des parabens précédemment cité, constate également que les patients sensibilisés aux parabens par voie cutanée tolèrent des traitements oraux ou injectables contenant ces substances.

Ainsi, le nombre de cas de réactions d'irritations dues aux parabens rapporté paraît très faible par rapport à leur large utilisation. Ces substances sont donc considérées comme n'ayant pas d'effet irritant ou sensibilisant dans les conditions normales d'utilisation.

3 Effet perturbateur endocrinien

Au cours de ces dernières années, on a assisté à une inquiétude grandissante face à l'exposition des Hommes à des substances d'origine anthropogène ayant des propriétés hormono-mimétiques. Certaines peuvent se retrouver dans l'alimentation, notamment les œstrogènes synthétiques comme, par exemple, les pesticides organochlorés. Diverses observations concernant aussi bien la faune sauvage que l'espèce humaine ont montré que ces produits ont une activité hormonale.

Les études animales *in vivo* et *in vitro* indiquent que les parabens pourraient mimer l'activité œstrogénique. Plusieurs d'entre elles ont soulevé une inquiétude sur le potentiel de perturbateur endocrinien des parabens. Les mécanismes d'action et les impacts des parabens sur le système endocrinien sont discutés ci-dessous.

Les perturbateurs endocriniens sont des molécules organiques d'origines diverses qui ont la propriété d'agir sur les équilibres hormonaux en interférant avec la synthèse, le stockage, la sécrétion, le transport, l'élimination ou l'action des hormones naturelles. Ces molécules, que l'on peut retrouver dans l'environnement ou dans la chaîne alimentaire humaine, ont donc un effet néfaste sur l'organisme humain. Le programme international pour la sécurité chimique a défini l'expression « perturbateur endocrinien » de la manière suivante : « *substance ou mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien, et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou sous populations* ».

3.1 Effets œstrogéniques

Plusieurs études ont montré que les parabens avaient un effet œstrogénique, plus ou moins faible selon les congénères. L'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (l'EFSA), dans son avis de 2004, a évalué le risque d'utilisation des parabens dans les aliments. Les études passées en revue dans ce rapport, *in vitro* et *in vivo*, et leurs résultats sont résumés dans les Tableaux 3 et 4.

Tableau 3 : Etudes *in vitro* des effets oestrogéniques des parabens

Auteur Année	Paramètre observé	Paraben	Résultats	
Routledge <i>et al.</i> 1998	Pouvoir œstrogénique et comparaison avec le 17β- œstradiol (œstrogène naturel)	Méthylparaben,	2 500 000 plus faible	
		Éthylparaben,	150 000 plus faible	
		Propylparaben,	30 000 plus faible	
		Butylparaben,	10 000 plus faible	
		4-n-dodecyl, Acide p-hydroxybenzoïque	Aucune activité œstrogénique Aucune activité œstrogénique	
Blair <i>et al.</i> 2000	Affinité de liaison relative avec le récepteur à œstrogène par rapport au 17β-œstradiol (en %)	2-Éthylhexylparaben	0,018 %	
		Heptylparaben	0,008 %	
		Benzylparaben	0,003 %	
		Butylparaben	0,0009 %	
		Propylparaben	0,0006 %	
		Éthylparaben	0,0006 %	
		Méthylparaben	0,0004 %	
Okubo <i>et al.</i> 2001	Pouvoir œstrogénique et comparaison avec le 17 β- œstradiol (œstrogène naturel)	Méthylparaben, Éthylparaben, Propylparaben, Butylparaben, Isopropylparaben, Isobutylparaben	10 000 à 1 000 000 fois plus faibles	
		Inhibition compétitive entre les parabens et le 17β- œstradiol (rapport molaire paraben/oestradiol = 10 ⁶)	Méthylparaben,	21 % d'inhibition
			Éthylparaben,	54 % d'inhibition
			Propylparaben,	77 % d'inhibition
			Butylparaben,	86 % d'inhibition

Les résultats de chaque étude du Tableau 3 sont exprimés dans des unités différentes, ce qui rend difficile leur comparaison. Toutefois, les conclusions concordent : les parabens ont un effet oestrogénique, celui-ci est beaucoup plus faible que le 17β-œstradiol, et cet effet augmente avec la longueur de la chaîne.

Tableau 4 : Etudes *in vivo* des effets oestrogéniques des parabens

Auteur Année	Animaux Expérience	Paraben	Dose	Paramètres observés	Résultats
Routledge <i>et al.</i> 1998	Rats immatures Essai utérotrophique ²	Méthylparaben	800 mg/kg PC/j par voie orale ou sous- cutanée pendant 3 jours	Poids de l'utérus	Aucun effet Augmentation statistiquement significative
		Butylparaben	1200 mg/kg PC/j par voie orale pendant 3 jours		
Darbre <i>et al.</i> 2002	Souris immatures Essai utérotrophique	Isobutylparaben	12 mg/souris/j par voie sous-cutanée pendant 3 jours	Poids de l'utérus	Augmentation
		Benzylparaben	33 mg/souris/j par voie sous-cutanée pendant 3 jours		
Lemini <i>et al.</i> 1997	Souris immatures Essai utérotrophique	Acide p- hydroxybenzoïque	5 mg/kg PC/j par voie sous cutanée pendant 3 jours	Pouvoir œstrogénique comparé à celui du 17β -œstradiol	1000 fois plus faible
Hossaini <i>et al.</i> 2000	Souris immatures Essai utérotrophique	Acide p- hydroxybenzoïque	5 mg/kg PC/j par voie sous cutanée pendant 3 jours	Pouvoir œstrogénique comparé à celui du 17β -œstradiol	Aucun

Ces études ne sont pas comparables quantitativement car les doses utilisées sont exprimées de manières différentes, mais elles sont concordantes quant à l'existence d'un effet oestrogénique des parabens à chaîne longue. Cependant, aucune activité œstrogénique n'a pu être détectée *in vivo* pour les parabens à chaîne courte (méthylparaben et éthylparaben) au cours d'essais utéro-trophiques classiques sur la base d'administrations, par voie orale ou sous-cutanée, de fortes doses à des souris et des rats.

² Essai de dépistage des propriétés oestrogéniques avec mesure du poids de l'utérus chez le rat femelle immature

Comme le montre le tableau 4, certaines études dont celle de Lemini *et al.* (1997) faites sur le métabolite commun des parabens montrent un effet œstrogénique. Toutefois, au regard de l'ensemble des études, l'EFSA a considéré l'acide *p*-hydroxybenzoïque comme non œstrogénique.

3.1.1 Mécanismes d'action

La structure cyclique des parabens les rapproche de celle de l'œstradiol, œstrogène primaire naturellement présent et indispensable au maintien des caractères sexuels secondaires et à la fertilité chez la femme. En conséquence, il est possible que les parabens agissent sur des procédés liés au cycle des œstrogènes.

Les perturbateurs endocriniens peuvent agir de plusieurs manières. Les trois mécanismes d'actions les plus importants sont (comité d'experts du Ministère de l'écologie et du développement durable, 2003) :

- l'imitation de l'action d'hormones naturelles telles que les œstrogènes ;
- le blocage des récepteurs hormonaux, empêchant ainsi l'action des hormones ;
- l'action sur la synthèse, le transport, le métabolisme et l'excrétion des hormones, modifiant ainsi les concentrations d'hormones naturelles.

Dans le cas des parabens, plusieurs études *in vitro* (Tavares *et al.*, 2009) ont montré qu'ils étaient capables de se lier aux récepteurs à œstrogènes, d'activer les gènes contrôlés par ces récepteurs, de stimuler la croissance cellulaire et d'augmenter le niveau de protéines réceptrices aux œstrogènes. Cela explique l'effet œstrogénique mis en évidence par plusieurs études (cf. Tableaux 3 et 4).

Les propriétés physiques des parabens, notamment leur liposolubilité qui augmente avec la taille de leur chaîne alkyle, leurs permettent de pénétrer la couche cornée de la peau. Une étude réalisée par Prusakiewicz *et al.* (2007) a montré que les parabens empêchaient la sulfatation des œstrogènes par l'inhibition de l'activité de la sulfotransférase dans la peau. Ces dernières enzymes jouant un rôle dans la régulation négative de la production d'œstradiol, les parabens ont le pouvoir d'augmenter la quantité d'œstrogènes présents dans le derme. Ce mécanisme est déjà connu pour certains xénobiotiques comme les hydrocarbures aromatiques polyhalogénés. Cela explique que l'application cutanée chronique de parabens puisse provoquer des effets œstrogéniques (Prusakiewicz *et al.* 2007).

3.2 Effets sur la fonction de reproduction masculine

Plusieurs études ont montré que certains parabens avaient un effet néfaste sur le système reproductif masculin chez les animaux. Les études les plus récentes analysées dans l'avis de l'EFSA de 2004 et leurs résultats sont résumées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Etudes des effets des parabens sur la reproduction masculine

Auteur Année	Animaux	Paraben	Dose	Paramètres observés	Résultats
Oishi 2001	Souris après sevrage	Butyl paraben	14,4 ; 146 ; et 1504 mg/kg PC/j dans leur alimentation pendant 10 semaines	Poids du foie, de la prostate, des vésicules séminales	Pas d'effet
				Poids de l' l'épididyme ³	Augmentation
				Nombre de spermatocytes	Pas d'effet
				Testostérone	Diminution
Kang <i>et al.</i> 2002	Progéniture de rats exposés	Butyl paraben	100 et 200 mg/kg PC/j par injection sous cutanée	Poids corporel	Diminution
				Poids des testicules	Diminution
				Poids des organes reproducteurs	Pas de diminution
				Quantité et mobilité de spermatozoïdes	Diminution
Oishi 2002	Rats après sevrage	Butyl paraben	10 ; 100 ; et 1000 mg/kg PC/j dans leur alimentation pendant 8 semaines	Quantité de spermatozoïdes	Diminution de 40%
				Testostérone	Diminution
				Poids des épididymes	Diminution
Oishi 2002	Rats mâles de 3 semaines	Propyl paraben	10 ; 100 ; et 1000 mg/kg PC/j dans leur alimentation pendant 4 semaines	Poids des organes reproducteurs	Pas d'effet
				Production de spermatozoïdes	Diminution
				Testostérone	Diminution

³ Petit organe accolé au testicule transportant les spermatozoïdes.

Oishi 2004	Rats mâles de 3 semaines	Méthyl et éthyl paraben	103/103 (méthyl/éthyl) et 1030/1043 mg/kg PC/j dans leur alimentation pendant 8 semaines	Poids des organes reproducteurs	Pas d'effet
				Production de spermatozoïdes et mobilité	Pas d'effet
				Testostérone	Pas d'effet
Hoberman <i>et al.</i> 2008	Rats mâles de 3 semaines	Méthyl et butyl paraben	4 doses de 0 à 1087 mg/kg PC/j dans leur alimentation pendant 8 semaines	Poids des organes reproducteurs	Pas d'effet
				Production de spermatozoïdes et mobilité	Pas d'effet
				Testostérone	Pas d'effet

Les études recensées présentent des disparités dans les paramètres observés, ce qui rend leur comparaison et interprétation difficiles. L'extrapolation à l'espèce humaine est d'autant plus délicate qu'une variabilité des effets entre les espèces (rats/souris) semble se dégager des résultats ci-dessus.

Les études d'Hoberman *et al.* (2008) et Oishi (2004) s'accordent sur l'absence d'effet pour le méthyl et l'éthylparaben. Ces deux parabens n'ont montré aucun effet sur les hormones sexuelles ni sur les organes de reproduction masculins. Ces conclusions sont reprises par l'EFSA en 2004.

Quatre de ces études indiquent que l'exposition de nouveau-nés rongeurs mâles au butyl (3 études) et propylparaben (1 étude) a des effets néfastes sur la fonction du système de reproduction masculin à savoir la diminution de la concentration en testostérone et la diminution de la production de spermatozoïdes. Le butylparaben réduit le nombre de spermatozoïdes, détériore la spermatogenèse et réduit la mobilité des spermatozoïdes chez la progéniture. Le propylparaben produit des effets similaires mais dans une moindre mesure.

Cependant, les résultats de l'étude d'Hoberman *et al.* (2008) pour le butylparaben sont contradictoires. Ils reproduisent les mêmes conditions que celles réalisées par Oishi (2002), c'est-à-dire l'utilisation d'une même lignée de rats, d'un régime alimentaire équivalent, d'une même durée d'exposition mais il y a plus d'animaux par groupes pour augmenter la puissance statistique (16 rats au lieu de 8). Hoberman *et al.* observent que les rats exposés par voie orale au butylparaben ne présentent aucune modification dans le poids des organes reproducteurs, le nombre de spermatozoïdes, leur production journalière et leur mobilité. De plus, aucun changement de la concentration des hormones, dont la testostérone, n'a été observé chez les animaux traités au butylparaben.

Selon l'auteur, le métabolisme rapide des parabens par les estérases peut être une explication de l'innocuité *in vivo* de ces composés.

Ainsi, les données disponibles sur la toxicité des parabens à chaînes longues sont insuffisantes, car contradictoires, pour complètement caractériser les dangers potentiels chez l'Homme. La toxicité n'a pas été démontrée dans toutes les études faites *in vivo* : les effets néfastes cités plus haut sont encore controversés en ce qui concerne les expérimentations animales. Par conséquent, l'extrapolation à l'espèce humaine et *a fortiori* la définition de valeurs limites d'exposition restent très incertaines.

3.2.1 Mécanisme de toxicité mitochondriale des parabens

Un des mécanismes évoqué pour expliquer l'effet des parabens sur la fonction de reproduction masculine est la toxicité de ces substances sur les mitochondries.

Plusieurs travaux ont montré que les parabens causaient la mort cellulaire d'hépatocytes en culture, et que cet effet pouvait être corrélé à une fonction mitochondriale défectueuse (déficit d'ATP).

Les mitochondries ont un rôle critique dans la production d'énergie cellulaire et dans la régulation du niveau de calcium cytosolique. Les toxiques mitochondriaux peuvent agir sur le cœur du processus de production d'ATP : la chaîne respiratoire et le système de phosphorylation oxydative, ainsi que sur la régulation de l'ADNm et des protéines.

Nakagawa *et al.* (1998) ont étudié la relation entre le métabolisme et les effets cytotoxiques des parabens à chaînes longues sur des hépatocytes de rats isolés. L'incubation des hépatocytes avec du propylparaben a entraîné la mort des cellules, corrélée avec une perte en ATP.

L'étude montre que :

- la cytotoxicité induite par le propylparaben est due à ce composé lui-même et non à son métabolite (l'acide *p*-hydroxybenzoïque). Pourtant, les molécules mères sont très rapidement détoxifiées par les hépatocytes. Cela suggère que cette cytotoxicité intervient très précocement et que certaines interactions cellulaires initiales doivent jouer un rôle critique dans l'altération irréversible des fonctions cellulaires ;
- la cytotoxicité des parabens est liée à la perte en ATP et donc en nucléotides qu'ils engendrent *via* un endommagement mitochondrial (potentiel membranaire et / ou phosphorylation oxydative).

En effet, le propylparaben produit des irrégularités dans la membrane plasmique causées par la dissociation de celle-ci et du cytosquelette. Cela peut être relié à la réduction de l'ATP cellulaire, qui est nécessaire à la polymérisation du cytosquelette (microtubules et microfilaments). Ce phénomène peut, toutefois, aussi être dû à un effondrement du potentiel membranaire ou à une augmentation du calcium cytosolique libre, les deux pouvant être liés. Sone *et al.* (1990) ont également trouvé que les parabens pouvaient induire une augmentation du calcium libre cellulaire par l'ouverture des canaux à calcium de la membrane plasmique.

Une étude ultérieure réalisée par le même auteur (Nagakawa, 1999) a suggéré que les pores de transition de la perméabilité mitochondriale (mitochondrial permeability transition MTP⁴) étaient impliqués dans l'effet toxique des différents parabens sur les hépatocytes. Ce résultat démontre que la diminution de la synthèse d'ATP causée par les parabens est aussi liée à une augmentation de la perméabilité membranaire des mitochondries, ce qui entraînerait un effondrement du potentiel membranaire. Cela pourrait être un facteur aggravant des dommages causés par l'inhibition directe du transport des électrons dans la chaîne respiratoire. Ces hypothèses nécessitent plus de travaux pour pouvoir être validées.

Ces études s'accordent donc pour montrer que la chaîne respiratoire et le système de phosphorylation sont les cibles de l'effet toxique des parabens. C'est le groupement alkyl qui rend ces molécules plus hydrophobes, facilitant ainsi leur passage à travers les membranes, et augmentant leurs effets sur les mitochondries. Mais c'est le groupement phénolique qui est responsable de l'inhibition de la respiration cellulaire.

Etant donnée l'importance du rôle des mitochondries dans le métabolisme des testicules, il semble possible que l'accumulation de parabens dans ces tissus mène à des perturbations bioénergétiques de même type que celles observées dans le foie. Ceci pourrait expliquer les effets des parabens sur les gamètes des rongeurs, mais cependant pas les modifications hormonales observées. Et cela soulève donc la question de la contribution des parabens aux problèmes de fertilité masculine.

4 Autres effets

4.1 Parabens et cancer du sein : les éléments de la polémique

Comme les œstrogènes sont un facteur majeur dans le développement de la majorité des cas de cancer du sein, certains auteurs se demandent si l'utilisation de parabens dans les

cosmétiques, et en particulier les déodorants et anti-transpirants, pourraient contribuer à l'augmentation de l'incidence du cancer du sein.

De récents résultats montrent la présence de parabens dans les tissus de cancer du sein chez la femme (Darbre *et al.*, 2004) et mènent à l'hypothèse que les parabens pourraient être à l'origine du développement du cancer du sein. En effet, des parabens ont été détectés dans un petit nombre d'échantillons de tissu provenant de tumeurs du sein chez les femmes. Parmi les parabens détectés, le méthylparaben représentait approximativement 60 % des parabens totaux. Les autres parabens détectés étaient éthyl, n-propyl, n-butyl et isobutylparaben.

Dans cette publication, les constatations suivantes ont été établies :

- les déodorants sont appliqués de manière régulière sur la peau directement adjacente au sein ;
- ils ne se rincent pas et pourrait donc s'accumuler sous les aisselles et au niveau de la glande mammaire ;
- les cancers du sein se développent plus au niveau de la partie haute de la glande mammaire ;
- les œstrogènes sont connus pour être impliqués dans les cancers du sein ;
- les parabens à chaînes longues qui pénètrent mieux la peau, ont une légère influence sur l'activité oestrogénique ;
- les parabens sont présents dans 99 % des produits cosmétiques ;
- le méthylparaben a été mesuré dans des tumeurs du sein à une concentration de 12,8 ng/g alors que l'éthyl, le propyl et le butylparaben ont été trouvés à une concentration de 2,0-2,6 ng/g dans les tissus infectés.

Cette étude a été largement reprise et critiquée par l'ensemble de la communauté scientifique en raison de la présence de certains biais méthodologiques. Le rapport du Comité Scientifique sur les Produits de Consommation (SCCP, 2005) de la Commission Européenne a listé les remarques émises à l'encontre de cette étude :

- l'existence d'importantes déficiences dans l'étude : un manque de tissus de contrôle lors des mesures, des échantillons blancs clairement contaminés en parabens, pas de mention des médicaments anticancéreux contenant des parabens utilisés par le patient ou de l'exposition à des produits de consommation contenant des parabens ;

⁴ Mégacanaux de la membrane interne mitochondriale

- le méthylparaben est, parmi les parabens, le plus utilisé dans les produits cosmétiques et ayant le plus faible potentiel œstrogénique *in vitro* et *in vivo* ;
- le risque œstrogénique potentiel des parabens sur la base de cette étude néglige le métabolisme et les taux d'élimination (temps de demi-vie trop court) des parabens qui dépendent de la dose, du mode d'administration propre à chaque paraben ;
- les études épidémiologiques actuelles indiquent l'absence d'une association entre déodorants et cancer du sein ;
- la majorité des déodorants ne contient pas de parabens en tant que conservateurs (> 98 %) ;
- les quantités de parabens retrouvées dans les tissus sont très faibles, de l'ordre du nanogramme.

Aucune étude épidémiologique n'a été publiée pour supporter ou réfuter l'hypothèse d'un lien entre l'application de parabens et l'augmentation de l'incidence du cancer du sein.

En revanche, plusieurs études ont été menées sur la recherche de l'association entre l'utilisation de déodorants (cosmétiques pouvant contenir des parabens) et le développement du cancer du sein.

Dans une étude épidémiologique cas-témoins basée sur une population test de 813 femmes et sur une population témoin de 793 femmes, Mirick *et al.* (2002) ont examiné un possible lien entre l'utilisation de déodorants et le risque de développer un cancer du sein chez les femmes âgées de 20 à 74 ans. L'étude portait sur l'utilisation de déodorants et d'anti-transpirants avec application après rasage ou non. Les résultats ont montré que les femmes utilisant un déodorant ou anti-transpirant avec rasage préalable n'avaient pas plus de risques de développer un cancer du sein que celles n'en utilisant pas. Ces résultats ne sont pas en faveur de l'hypothèse d'une association entre l'utilisation de déodorant et le risque de cancer du sein.

Toutefois, dans une étude de cohorte comportant 437 femmes ayant survécu à un cancer du sein, McGrath (2003) affirme que la fréquence et l'usage précoce de déodorant après rasage des dessous de bras était associé à l'âge précoce d'apparition du cancer du sein. Une limite de cette étude est l'absence de témoin.

Selon Namer *et al.* (2008) qui recensent et analysent toute la littérature récente, l'utilisation de déodorants ne constitue pas un risque supplémentaire de développement du cancer du sein. Cependant, les parabens ne sont pas les seuls ni les principaux constituants des déodorants. Ces études alimentent la polémique sans pour autant apporter d'éléments nouveaux sur la problématique spécifique aux parabens.

Toutefois des études toxicologiques plus rigoureuses ont été réalisées sur ces aspects et permettent d'apporter plus de certitudes.

4.2 Effets cancérogènes, mutagènes et tératogènes

4.2.1 Génotoxicité

Les études de mutagénicité réalisées *in vitro* sur les bactéries (test de Ames) vont toutes dans le sens d'une absence d'effet mutagène des parabens (EFSA, 2004 ; Soni *et al.*, 2005).

Plusieurs études (Soni *et al.*, 2002) *in vitro* de mutagénicité couvrant à la fois les mutations ponctuelles et les aberrations chromosomiques (analyses de métaphase), ainsi que des études *in vivo*, n'ont fourni aucune preuve de mutagénicité du méthylparaben jusqu'à des doses de 5 g/kg PC/j. Le propylparaben et le butylparaben ne sont pas mutagènes *in vitro*.

4.2.2 Etudes de cancérogenèse

Les études de cancérogenèse basées sur la prolifération des cellules de l'estomac du rat, donnent des résultats contradictoires. Selon certaines sources (Nera *et al.*, 1984 ; Ito et Hirose, 1987), de fortes concentrations (4%) de propyl et butylparaben dans les aliments induiraient une prolifération cellulaire à court terme. Depuis lors, ces parabens ont été interdits à la consommation. A l'inverse, Shibata *et al.* (1990), ainsi que Rodrigues *et al.* (1986) ont montré que l'ingestion chronique de 3% de propylparaben ne provoquait aucun changement histologique dans l'estomac.

Face à ces résultats, le groupe de travail scientifique sur les additifs alimentaires, les arômes, les procédés alimentaires et les matériaux au contact des aliments a conclu (EFSA, 2004) que les parabens peuvent entraîner une prolifération des cellules. Mais l'exposition humaine résultant de l'utilisation des parabens comme conservateurs est trop faible pour induire cet effet.

Cependant, aux vues des incertitudes qui encadrent la quantification de l'exposition humaine aux parabens, un argument d'une autre nature va dans le sens de la conclusion du groupe de travail de l'EFSA : les lésions observées chez le rat dans les études précédentes touchent une partie du tube digestif que l'homme ne possède pas.

D'autres études de cancérogenèse sur les rongeurs sont disponibles, et aucune d'elles ne met en évidence de potentiel cancérogène des parabens (cf. Tableau 6).

Tableau 6 : Etudes de cancérogénèse

Date	Auteurs	Parabens	Exposition	Conclusions
1968	Homberger	Méthylparaben Ethylparaben	Sous-cutanée Intraveineuse 1 g/kg PC/j	Non cancérogène
1987	Tatematsu <i>et al.</i>	Propylparaben	Orale 2,5 g/kg PC/j	Non hépatocarcinogène
1990	Kurata <i>et al.</i>	Propylparaben	Orale 1,5 g/kg PC/j	Non cancérogène sur la vessie
1956	Matthews <i>et al.</i>	Propylparaben	Orale 1 g/kg PC/j 4 g/kg PC/j	Non cancérogène (foie, reins, cœur, poumons, rate, pancréas)
1985	Inai <i>et al.</i>	Butylparaben	Orale 0,5 g/kg PC/j	Non cancérogène (système sanguin, poumons, tissus mous)

4.2.3 Effets tératogènes, études sur le développement

Plusieurs études de toxicité développementale du méthylparaben ont été réalisées chez les souris, les rats, les hamsters et les lapins (FDRL, 1972, 1973). Elles n'ont montré aucun effet significatif de l'ingestion de méthylparaben sur le poids maternel, la fécondité, la mortalité embryonnaire et fœtale, le poids fœtal, les anomalies externes et internes (tissus mous et squelette). Ces études ne mettent donc pas en évidence de toxicité du méthylparaben sur le développement pour des doses allant jusqu'à 550 mg/kg PC/j sur les rongeurs. Aucun élément ne permet de conclure sur les effets tératogènes des autres parabens, ce qui pose problème au vu de leur potentiel oestrogénique mis en évidence précédemment (Tableaux 3 et 4).

4.3 Neurotoxicité

Dans une étude sur la toxicité des additifs aux anesthésiques locaux, Rowlingson (1993) a conclu que le méthyl et le propylparaben ne montraient aucun effet neurotoxique.

Des injections péri-neurales de méthylparaben chez le lapin n'ont pas produit de blocage neural ni d'évidence de dégât histologique (Mizuno *et al.*, 1994).

Enfin, Cerda *et al.* (1997) ont reporté que des injections de fortes doses de méthyl et propylparaben n'altéraient pas le flux sanguin de la moelle épinière de moutons conscients, et ne produisait pas non plus à des signes comportementaux de neurotoxicité.

5 Conclusions des études toxicologiques

Les études de toxicocinétique montrent que les parabens ingérés sont absorbés à partir du tube gastro-intestinal et métabolisés. Ils sont hydrolysés en acide *p*-hydroxybenzoïque et ses conjugués, puis sont éliminés dans les urines. Cette excrétion est rapide et aucune de ces substances ne s'accumule dans l'organisme. La plus grande partie des parabens absorbés par voie cutanée est également hydrolysée, par les enzymes présentes dans la peau et les graisses sous-cutanées.

Des réactions allergiques au contact des parabens ont été observées chez les humains. Cependant, le potentiel pouvoir irritant et sensibilisant de ces substances a été étudié en application cutanée chez les animaux et n'a révélé aucun effet des parabens. Les observations humaines étant relativement ponctuelles et surtout limitées aux sujets présentant des lésions de la peau, la plupart des études conclut que les parabens ne présentent pas d'effet irritant ou sensibilisant aux concentrations auxquelles ils sont employés dans les cosmétiques.

En ce qui concerne la voie orale, les données sont succinctes mais ne permettent pas de mettre en évidence d'effet irritant ou sensibilisant par ingestion.

Des études récentes ont suggéré un effet oestrogénique des parabens. L'administration par voie orale ou sous cutanée de fortes doses de parabens entraîne, effectivement, un effet oestrogénique ; celui-ci est d'autant plus fort que la chaîne alkyle est longue, mais il reste toutefois bien moindre que celui du 17- β -œstradiol. Les résultats ne sont pas concordants en ce qui concerne l'effet oestrogénique de l'acide *p*-hydroxybenzoïque. Les parabens activent les récepteurs à oestrogènes et augmentent les quantités d'oestrogènes présentes dans l'organisme en inhibant les sulfo-transférases, enzymes qui régulent négativement ces hormones.

Un lien entre les parabens et l'altération de la fonction de reproduction masculine semble probable et peut être expliqué par le fait que la présence de parabens dans les tissus mène à des perturbations bioénergétiques (déficit d'ATP) *via* une dégradation des propriétés des membranes mitochondriales. Etant donnée l'importance du rôle de ce dernier organe dans le métabolisme des testicules, ceci pourrait expliquer les effets des parabens observés dans les études toxicologiques sur les organes reproductifs de rongeurs. Cependant, cet effet n'a pas formellement été démontré dans la littérature. D'une part, la toxicité n'a pas été prouvée dans toutes les études faites *in vivo*, et d'autre part, les effets néfastes sur les animaux sont encore controversés.

La relation entre utilisation de parabens et cancer du sein évoquée par certaines publications récentes et ayant fortement contribué à alerter l'opinion publique fait toujours

l'objet de controverses. Le lien de causalité n'a pu être rigoureusement démontré et les rares études épidémiologiques réalisées qu'à maintenant ne sont pas concordantes.

Les différents tests de mutagénicité réalisés pour les parabens sont concordants et montrent que ceux-ci ne sont pas génotoxiques.

Bien que des controverses subsistent, la conclusion de la plupart des études de cancérogenèse va dans le sens d'une absence d'effet cancérogène des parabens. Ceci est cohérent avec le fait que les parabens sont rapidement métabolisés et excrétés par l'organisme, dans lequel ils ne s'accumulent pas.

Les études toxicologiques sur le développement menées sur plusieurs espèces n'ont montré aucun effet embryo- ou foeto-toxiques ni tératogène. Des études plus récentes seraient nécessaires pour compléter ces conclusions au regard de l'activité oestrogénique mise en évidence.

Enfin, les travaux réalisés sur le potentiel neurotoxique des parabens vont tous dans le même sens et ne montrent pas d'effet neurotoxique de ces substances.

CHAPITRE 3 : DISCUSSION

1 Introduction et délimitation de l'évaluation des risques

1.1 Eléments introductifs

Comme il a été vu dans la partie Cadre réglementaire, l'EFSA a fixé, dans son avis du 13 juillet 2004, une DJA de 10 mg/(kg PC.j) pour le méthyl et l'éthylparaben et leurs sels en tant qu'additifs alimentaires.

Ces valeurs réglementaires permettent d'éviter une mise en danger du consommateur par surexposition aux parabens. Toutefois, ces valeurs ont été déterminées à partir d'habitudes alimentaires moyennes datant de 1974 ; elles ne tiennent pas compte de la grande variabilité entre les consommateurs (consommation de produits frais ou conservés, quantités consommées variables). De plus, elles n'imposent qu'une concentration globale en parabens, sans aucune considération de la variabilité de l'importance des effets entre les parabens, ni des effets provoqués par des mélanges de substances ayant des propriétés similaires (comme les composés phénolés).

Une ébauche d'Evaluation Quantitative des Risques Sanitaires (EQRS) liés à l'utilisation des parabens sera donc dressée en considérant deux sources majeures d'exposition des consommateurs : le secteur alimentaire et celui des cosmétiques.

Une deuxième partie sera consacrée aux perspectives de développement de la problématique, et aux propositions d'amélioration des connaissances nécessaires à un affinage de l'évaluation des risques.

1.2 Délimitation de l'évaluation

La voie d'exposition aux parabens par inhalation sera négligée car sa contribution apparaît comme quasi-nulle (cf. introduction chapitre 2).

L'exposition aux parabens *via* les médicaments (exposition intra-veineuse par exemple) ne sera pas non plus prise en compte bien que l'administration de médicaments par voie orale ou *via* les muqueuses pourrait être rapprochée respectivement de la voie orale et de la voie cutanée, pour les raisons détaillées dans le « Périmètre de l'étude », Chapitre 1, 3-1.

De plus, les effets sans seuils ne sont pas considérés dans cette évaluation des risques. En effet, comme cela a été vu précédemment, l'AFSSAPS considère, dans une évaluation du risque lié à l'utilisation des parabens dans les produits cosmétiques, que ceux-ci ne

sont ni cancérogènes, ni génotoxiques, ni tératogènes (Rousselle, 2005). L'étude de Darbre en 2004 évoquant un effet cancérogène des parabens ne donne pas assez d'arguments en faveur d'un lien de causalité. Aucune étude n'est venue confirmer cette hypothèse depuis lors. De plus, aucune donnée sur une estimation d'un Excès de Risques Unitaire (ERU) n'a été trouvée.

Le but de ce chapitre était d'essayer de construire des valeurs toxicologiques de référence (VTR), pour les parabens n'en possédant pas, notamment ceux présents dans les cosmétiques, à partir de la littérature récente, pour les différents types d'effets engendrés. Cependant, il a été impossible de trouver des valeurs consensuelles de type LOAEL /NOAEL pour la plupart des effets. C'est pourquoi il s'agira ici d'évaluer le risque le plus documenté récemment, et qui semble un des principaux problèmes des parabens : le risque de perturbateur endocrinien. De plus, ce risque est plus facilement évaluable du fait de l'existence d'un standard de comparaison de référence qui est le 17 β -œstradiol et pour lequel il existe une dose journalière admissible (DJA).

La démarche d'évaluation du risque est conventionnellement structurée en quatre étapes élémentaires, que nous suivrons pour évaluer le risque des parabens dans l'alimentation d'une part et dans les cosmétiques d'autre part.

2 Pistes pour une EQRS des parabens dans l'alimentation

2.1 Identification des dangers

Les dangers des parabens en tant qu'additifs alimentaires ont été largement discutés dans les parties précédentes.

Les études récentes *in vivo* testant les effets œstrogéniques et l'altération de la fonction reproductrice masculine des parabens sont réalisées chez des rats immatures sexuellement. L'effet de perturbation de la fonction endocrinienne des parabens sera donc très certainement plus important chez les individus n'ayant pas atteint cette maturité. Les groupes de population *a priori* les plus sensibles et qui sont de plus les plus exposés (poids plus faible) seront donc les enfants voire les adolescents.

2.2 Evaluation de la relation dose-réponse et caractérisation des risques

La DJA de 10 mg/ (kg PC.j), actuellement en vigueur dans l'Union Européenne pour l'alimentaire, est basée sur celle proposée par la FDRL de 1974 et comprenant le méthyl, l'éthyl et le propylparaben. Cette valeur a été confirmée en 2004 par une NOAEL à 1000 mg/ (kg PC.j) mais sans existence de LOAEL (Oishi, 2002 et 2004) en y appliquant un

facteur d'incertitude de 100 (10 pour la variabilité inter-espèce et 10 pour la variabilité intra-espèce).

Cette prescription semble sécuritaire au point de vue des connaissances actuelles car :

- aucune étude n'a mesuré *in vivo* d'effet néfaste pour le méthyl ou l'éthylparaben pour une voie d'administration orale ;
- le propylparaben a été retiré de la liste et ne s'ajoute donc plus à ces 10 mg par jour ;
- les deux dernières études de toxicité subchronique menées sur des rats par Oishi (2004) et Hoberman *et al.* (2008) sur respectivement six et huit semaines s'accordent sur la non observation d'effets néfastes pour ces parabens ;
- la puissance de ces études semble suffisante (huit animaux par groupe pour la première et 16 pour la deuxième).

Vérification de la DJA de l'EFSA

Nous proposons de vérifier si la DJA proposée par l'EFSA du couple méthyl/éthylparaben, est cohérente avec les études *in vitro* de Routledge *et al.* (1998), dans lesquelles le pouvoir oestrogénique de ces deux parabens est comparé à celui du 17 β -œstradiol. Ce pouvoir serait 150 000 fois inférieur pour l'éthyl et 2 500 000 fois inférieur pour le méthyl (cf. Tableau 3).

L'OMS/FAO propose une DJA pour le 17 β -œstradiol de 5 μ g/ (kg PC.j). Cette DJA a été construite à partir d'un NOEL de 0,3 mg/j, établi à partir d'études qui ont montré un changement de certains paramètres hormonaux chez les femmes ménopausées. Dans cette étude, différentes quantités d'œstradiol ont été ingérées quotidiennement pendant 2 semaines, suivi d'une période de 3 semaines sans aucune médication. En convertissant en dose pour une personne de 60 kg, on obtient bien :

$$\frac{0,3 \text{ mg/j}}{60 \text{ kg}} = 5 \mu\text{g/kg PC.j} = 5 \cdot 10^{-3} \text{ mg/kg PC.j}$$

Un facteur de sécurité de 10 a ensuite été appliqué pour tenir compte de la variabilité intra-espèce et un autre de 10 pour protéger les populations sensibles, soit un facteur de sécurité total de 100. L'OMS obtient donc une DJA finale de **5.10⁻⁵mg/ (kg PC.j)** pour le **17 β -œstradiol**.

Ne disposant pas de DJA liée à l'exposition chronique, nous utiliserons la DJA de l'OMS bien qu'elle ait été construite sur la base d'une exposition aiguë. Ceci est une limite de notre calcul, mais cette DJA est sécuritaire, car elle prend déjà en compte un facteur de 10 pour protéger les populations sensibles.

En supposant que la relation entre les effets de perturbation endocrinienne et le pouvoir oestrogénique est linéaire, alors la DJA sera d'autant plus élevée que ce pouvoir sera faible.

On peut alors estimer la DJA du couple méthyl/éthylparaben pour le pouvoir oestrogénique (noté PO dans les calculs suivants):

$$PO_{\text{éthylparaben}} = \frac{1}{150000} \times PO_{17\text{-}\beta\text{-oestradiol}} \Rightarrow DJA_{\text{éthylparaben}} = 150000 \times DJA_{17\text{-}\beta\text{-oestradiol}}$$

D'où pour l'**éthylparaben** : $150000 \times 5.10^{-5} \text{ mg/ (kg PC.j)}$ = **7,5 mg/ (kg PC.j)**.

$$PO_{\text{méthylparaben}} = \frac{1}{2500000} \times PO_{17\text{-}\beta\text{-oestradiol}} \Rightarrow DJA_{\text{méthylparaben}} = 2500000 \times DJA_{17\text{-}\beta\text{-oestradiol}}$$

D'où pour le **méthylparaben** : $2500000 \times 5.10^{-5} \text{ mg/ (kg PC.j)}$ = **125 mg / (kg PC.j)**.

La DJA fixée par l'EFSA (**10 mg/(kg PC.j)**) est comprise entre les deux DJA calculées. Cela pourrait s'expliquer par le fait que la DJA de l'EFSA est construite pour le couple méthyl/éthyl est qu'il est peu probable de consommer 100 % d'un seul de ces deux parabens.

Ces conclusions sont limitées par les incertitudes liées à la construction des DJA calculées :

- les facteurs de sécurité appliqués à la DJA du 17 β -œstradiol ;
- l'utilisation d'une DJA aiguë pour une exposition chronique ;
- la prise en compte d'un seul effet néfaste : le pouvoir oestrogénique, ce qui minimise le risque ;
- l'incertitude de l'étude évaluant le pouvoir oestrogénique relatif (Routledge *et al*, 1998).

Malgré ces incertitudes, la DJA de l'EFSA nous semble raisonnable : elle permet de protéger les consommateurs d'aliments contenant des parabens sans être dans l'excès de sécurité.

3 Pistes pour une EQRS des parabens dans les cosmétiques

Cette évaluation des risques est réalisée dans un but prospectif, afin d'évaluer les substances ne disposant pas encore de VTR. Elle tentera donc de proposer des valeurs seuils en se fondant sur les études actuellement disponibles.

Pour l'exposition par voie cutanée, nous nous focaliserons sur les parabens à chaîne longue, le propyl et le butylparaben, pour lesquels les effets oestrogéniques observés sont les plus importants.

Comme justifié précédemment, nous rappelons que seuls les effets perturbateurs endocriniens seront évalués.

3.1 Identification des dangers

Les dangers des parabens dans les cosmétiques ont été largement discutés dans les parties précédentes.

Les femmes pourraient représenter une population plus exposée aux risques des parabens par contact cutané, car elles sont potentiellement plus exposées aux produits cosmétiques (maquillage, crèmes, produits de beauté, etc.).

3.2 Evaluation de la relation dose-réponse

3.2.1 Méthode

- construction d'une DJA orale pour les deux parabens sélectionnés (propyl et butylparaben) à partir de la DJA orale du 17 β -œstradiol, selon la même méthode que précédemment ;
- transposition de voie d'exposition pour élaborer une DJA par voie cutanée.

Pour cela, nous calculons une dose interne équivalente à la DJA orale du paraben considéré, connaissant le taux d'absorption moyen de 80% par le tube digestif. Puis, à partir de cette valeur et du taux d'absorption cutanée du paraben (4% pour le butylparaben et 30% pour le propylparaben), nous déduisons sa DJA cutanée (cf figure 4).

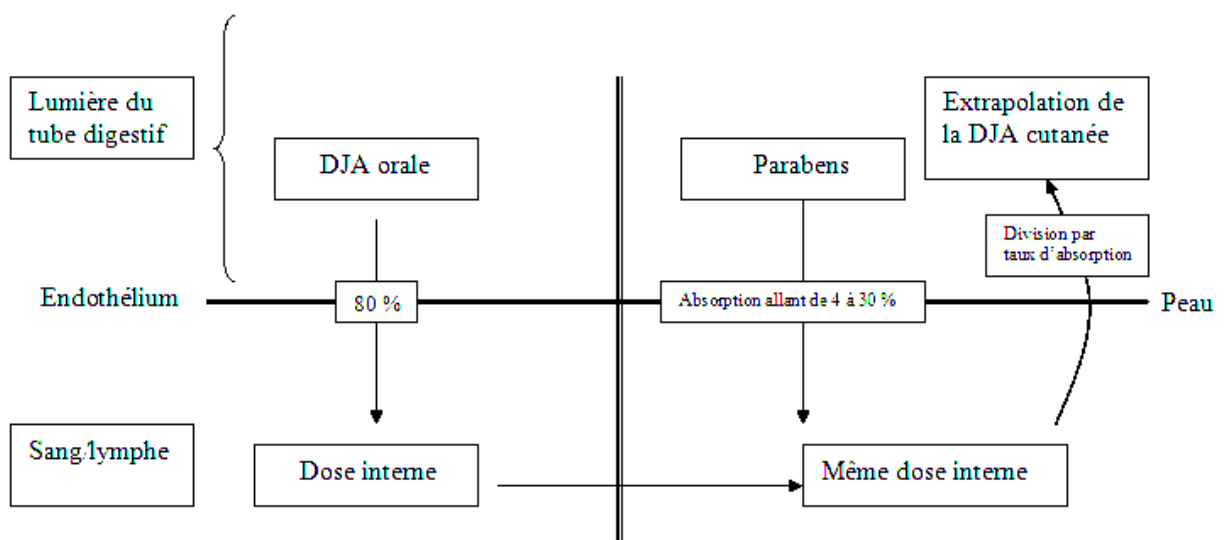


Figure 4 : Modèle d'extrapolation de la DJA, voie orale-voie cutanée

3.2.2 Cas du propylparaben

En appliquant la méthode de calcul ci-dessus, on obtient les résultats suivants :

$$PO_{\text{propylparaben}} = \frac{1}{30000} \times PO_{17-B\text{-oestradiol}} \Rightarrow DJA_{\text{propylparaben}} = 30000 \times DJA_{17-B\text{-oestradiol}}$$

D'où pour le propylparaben : $30000 \times 5 \cdot 10^{-5} \text{ mg/ (kg PC.j)} = 1,5 \text{ mg/ (kg PC.j)}$.

La DJA orale pour le propylparaben est de $1,5 \text{ mg/ (kg PC.j)}$.

Les différentes études de pénétrations des parabens à travers la peau donne une valeur maximale de propylparaben disponible de 30% (Bando et al.,1997).

D'après la méthode ci-dessus, on applique un facteur de 80% / 30% :

$$DJA_{\text{cutané}} = 1,5 \times \frac{80}{30} = 4 \text{ mg/ (kg PC.j)}$$

La DJA du **propylparaben** par voie cutanée sera donc de **4 mg/ (kg PC.j)**.

3.2.3 Cas du butylparaben

En appliquant la même méthode, on obtient les résultats suivants :

$$PO_{\text{butylparaben}} = \frac{1}{10000} \times PO_{17-B\text{-oestradiol}} \Rightarrow DJA_{\text{butylparaben}} = 10000 \times DJA_{17-B\text{-oestradiol}}$$

D'où pour le butylparaben : $10000 \times 5 \cdot 10^{-5} \text{ mg/ (kg PC.j)} = 0,5 \text{ mg/ (kg PC.j)}$.

La DJA orale pour le butylparaben est de $0,5 \text{ mg/ (kg PC.j)}$.

Les différentes études de pénétrations des parabens à travers la peau donne une valeur maximale de butylparaben disponible de 4% (Bando et al.,1997). Cette valeur, inférieure à celle du propylparaben et qui entrainera donc une DJA plus élevée, pourrait s'expliquer par une métabolisation différente du butylparaben dans le derme (phénomène encore mal documenté).

D'après la méthode ci-dessus, on applique un facteur de 80% / 4% :

$$DJA_{\text{cutané}} = 0,5 \times \frac{80}{4} = 10 \text{ mg/ (kg PC.j)}$$

La DJA du **butylparaben** par voie cutanée sera donc de **10 mg/ (kg PC.j)**.

3.3 Caractérisation du risque cutané

Pour une exposition estimée à 50 mg/j (FDA, 1987) sur la vie entière et un consommateur de 60kg, on calcule des ratios de danger (RD) pour le propylparaben et le butylparaben. La dose journalière d'exposition (DJE) se calcule en divisant la valeur d'exposition par le poids corporel.

3.3.1 Cas du propylparaben

$$RD_{\text{propylparaben}} = \frac{DJE}{DJA} = \frac{50/60}{4} = 0.21$$

Le ratio de danger est largement inférieur à 1, donc, d'après notre méthode, les utilisateurs de produits cosmétiques contenant du propylparaben ne courent pas de risque quant aux effets oestrogéniques.

3.3.2 Cas du butylparaben

$$RD_{\text{butylparaben}} = \frac{DJE}{DJA} = \frac{50/60}{10} = 0.08$$

Le ratio de danger est ici encore largement inférieur à 1, les utilisateurs de produits cosmétiques contenant du butylparaben ne courent donc pas non plus de risque quant aux effets oestrogéniques.

4 Conclusion de l'EQRS et discussion des incertitudes

4.1 Conclusions de l'EQRS

Les conservateurs alimentaires méthyl et éthylparaben semblent sûrs d'utilisation. En effet, la DJA de l'EFSA construite sur ce couple de parabens garantit la sécurité d'utilisation.

Nous n'avons pas non plus mis en évidence de risques pour la santé liés à l'utilisation des parabens dans les cosmétiques.

Dans ces deux types d'utilisation, l'exposition est trop faible pour constituer un risque pour la population. Ainsi, dans le cadre d'une utilisation raisonnée et aux conditions prévues par la réglementation, les parabens ne semblent pas constituer une problématique de santé publique.

4.2 Limites de l'EQRS

Nos conclusions sont limitées par les restrictions de périmètre effectuées précédemment :

- tous les parabens n'ont pas été inclus dans le périmètre de l'étude. Leur métabolite, l'acide p-hydroxybenzoïque, n'a pas été pris en compte. Nos choix se sont basés d'une part sur les parabens les plus documentés, et, d'autre part, sur ceux qui nous semblaient présenter le plus de risques. C'est pour cette raison que seuls les parabens à chaîne longue ont été évalués dans l'EQRS des cosmétiques ;

- cette évaluation s'intéresse spécifiquement aux effets œstrogéniques des parabens.

4.3 Incertitudes de l'EQRS

Des incertitudes entourent notre EQRS, notamment celles liées à la disponibilité des données :

- une absence d'études concordantes dégageant des NOAEL / LOAEL qui auraient permis d'établir des DJA pour la voie cutanée ;
- l'extrapolation de la voie orale à la voie cutanée et les valeurs de pénétration dans la peau du propyl et du butylparaben pour le calcul de nos DJA ;
- les études se limitant à décrire les effets constatés pour une dose et ne cherchant pas à adapter les données à l'Homme. Des tentatives de modèles d'adaptation des résultats à l'Homme n'existent pas ;
- une détoxification mal évaluée et encore controversée ;
- une évaluation des expositions trop ancienne. Si cette évaluation peut donner une idée des quantités ingérées, on note de nombreuses faiblesses : la réalisation sur une population des Etats-Unis, l'utilisation des parabens en forte augmentation depuis 20 ans et un changement des modes de consommation.

4.4 Difficultés d'application de l'EQRS aux parabens

Il existe des difficultés tenant de la nature et de l'utilisation des parabens pour l'évaluation des risques :

- une difficulté majeure relève à la fois de la diversité des molécules et de leur omniprésence dans les produits de consommation. Cela entraîne une entrée dans le corps humain par des voies diverses (orale, cutanée, intraveineuse...) et un métabolisme d'absorption également variable d'une voie à l'autre ;
- des effets faibles mais un très grand nombre de personnes touchées (problème mondial) ;
- une exposition quasiment vie entière à l'heure actuelle, qui nécessite des études sur le long terme ;
- des effets à long terme et peu spécifiques donc difficilement détectables.

5 Perspectives

5.1 Approfondissements nécessaires

Les modifications des habitudes de consommation et d'utilisation depuis la dernière estimation des expositions aux parabens (datant de 1987), ainsi que les évolutions à venir posent un problème sérieux dans l'évaluation des expositions. Il nous paraît donc très important de lancer une étude sur l'estimation des quantités de parabens ingérés à l'heure actuelle.

Il est également à déplorer de n'avoir trouvé aucune étude récente sur l'action de plusieurs parabens utilisés simultanément. L'utilisation d'un mélange de parabens est pourtant une pratique courante comme cela a été vu précédemment. Les effets synergiques, s'ils existent, sont alors totalement méconnus. Ceci peut cependant s'expliquer par la complexité déjà présente à la base pour l'étude de l'effet d'un paraben isolé.

La plupart des études récentes se penche surtout sur un effet concernant la reproduction masculine (mobilité des spermatozoïdes, oligospermie). On note, chez certains auteurs, la volonté de mettre en relation la baisse de la fertilité observée dans de nombreux pays européens et l'utilisation des parabens. Cependant la mise en évidence, s'il existe, de ce lien de cause à effet nécessiterait un travail de grande ampleur.

Il n'existe actuellement pas d'argument en faveur d'une relation entre les effets œstrogéniques et les effets sur la reproduction masculine. Ces deux effets répondent à des mécanismes d'action différents. Cependant, il n'est pas à exclure que les effets œstrogéniques aient un impact sur la fonction de reproduction masculine. Il serait intéressant d'approfondir ce point.

Il nous semblerait également utile aujourd'hui d'effectuer des recherches afin d'affiner les données sur le passage transcutané et la détoxification des parabens utilisés dans les cosmétiques (méthyl, éthyl, propyl, butyl). Cela permettrait, ainsi, d'affiner leurs potentiels à provoquer des effets néfastes autant au niveau local que systémique.

Enfin, même si l'EFSA considère l'acide p-hydroxybenzoïque comme non oestrogénique, certaines études concluent le contraire et il nous semble donc nécessaire d'approfondir non seulement cet aspect mais aussi les autres effets potentiels sur la santé.

5.2 Réflexions prospectives

Les études réalisées sur les parabens ces dernières années ont amené une somme d'informations utiles. Et, s'il reste encore des lacunes dans la connaissance de certains

effets et de certains modes d'action des molécules, les données disponibles permettent déjà de se positionner sur la dangerosité des parabens ainsi que sur les points à préciser dans le futur.

En effet, le butyl et le propylparaben ne sont pas ou plus utilisés dans l'alimentation du fait de l'observation d'effets non négligeables (SCF, 2004) par voie orale. En ce qui concerne le méthyl et l'éthylparaben utilisés dans l'alimentation, le risque de leur utilisation semble acceptable par rapport aux bénéfices apportés.

La décision de poursuivre ou non l'utilisation des parabens dans l'alimentation et les cosmétiques doit être prise par le décideur en premier lieu sur la base des éléments scientifiques aujourd'hui disponibles. Toutefois, se pose la question de la prise en compte des inquiétudes des consommateurs et de la pression médiatique : doit-on restreindre l'utilisation des parabens pour satisfaire une demande sociétale, alors que cette mesure serait de nature à entretenir la psychose anti-parabens ?

Il faut, à l'heure actuelle, mettre en balance deux points de réflexion. D'une part, l'existence de la pression des industriels pour maintenir l'utilisation des parabens (pouvant être aux dépens de la sécurité du consommateur), et d'autre part, l'utilité réelle des parabens. Le retrait des parabens de la formulation des produits alimentaires ou cosmétiques nécessiterait un changement des habitudes des consommateurs. En effet, leur activité antimicrobienne ne serait plus présente et les produits se conserveraient donc moins longtemps, ou dans des conditions plus contraignantes (réfrigération, par exemple). Les risques potentiels liés aux parabens valent-ils vraiment les inconvénients que leur suppression entraînerait ? Il ne serait pas non plus souhaitable de remplacer les parabens par des produits moins efficaces ou dont les effets sur la santé sont peu ou mal évalués.

Conclusion

Les parabens, conservateurs efficaces largement utilisés dans tous types de produits, sont à l'origine d'une sérieuse controverse scientifique. De plus, leur emploi banalisé induit une variété des expositions (aliments, cosmétiques, médicaments,...).

Le périmètre de l'étude réalisée dans ce rapport a été restreint : seules la voie orale par l'alimentation, et la voie cutanée par l'application de cosmétiques ont été retenues, pour les quatre parabens principaux.

Le contexte réglementaire reflète les incertitudes accompagnant ces molécules : seuls le méthyl et l'éthylparaben sont autorisés par l'Union Européenne dans l'alimentation, avec une DJA fixée par l'EFSA. Les limites de concentrations en parabens dans les cosmétiques concernent également le propyl et le butylparaben.

La métabolisation par hydrolyse des parabens pénétrant dans l'organisme et l'élimination de la plupart des produits formés a été étudiée et ne met pas en évidence d'accumulation de ces substances.

Notre étude approfondit particulièrement les effets reprenant un mécanisme de perturbation de la fonction endocrinienne, dont l'effet oestrogénique, qui suscitent le plus de controverses scientifiques.

L'évaluation quantitative des risques liés à l'utilisation de parabens a révélé un manque de données récentes et cohérentes avec la nature des expositions (faibles doses, long terme) et une difficulté d'attribution de cas à l'exposition aux parabens (non spécificité des effets). Malgré ces incertitudes, l'utilisation des parabens à chaînes courtes en alimentaire ne semble pas présenter un risque de santé publique. De plus, la faible importance des doses de cosmétiques appliquées de manière raisonnée implique un risque suffisamment faible pour n'engendrer aucune recommandation, ni action en matière de santé publique.

Les inquiétudes des consommateurs induites par la publication de l'article de Darbre *et al.*, (2004), et alimentées par les médias ainsi que par les arguments marketing (étiquetage « sans paraben ») ne doivent pas entraîner une substitution hâtive par d'autres conservateurs.

La considération des intérêts sanitaires et économiques des parabens doivent alors favoriser une prise de décision mesurée et basée sur une compréhension du risque plutôt qu'une appréhension. La nécessité d'études complémentaires a d'ailleurs été soulignée tout au long de ce rapport.

Bibliographie

Arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des agents conservateurs que peuvent contenir les produits cosmétiques

Cerda, S.E. et al., A physiologic assessment of intrathecal amitryptiline in sheep. *Anesthesiology*, 1997, 86:1094-1103

Claudiel J.P., Parabens : conservateurs à conserver ? Le journal faxé de dermatologie du 16/06/06

Darbre P.D. et al., Concentration of Parabens in Human Breast Tumours. *Journal of Applied Toxicology*, 2004, 24:5-13

Darbre P.D. et al., Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. *Journal of Applied Toxicology*, 2008, 28:561-78

Directive 76/768/CEE du Conseil du 27 Juillet 1976 concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques, 1976, *JO n°L262 du 27 Septembre 1976*, 169-286

Directive 95/2/CE du Parlement Européen et du Conseil du 20 Février 1995, concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants, 1995, *JO n°L61 du 18 Mars 1995*, 1-56

Directive 2003/15/CE du parlement Européen et du conseil du 27 février 2003 modifiant la directive 76/768/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des états membres relatives aux produits cosmétiques, 2003, *JO n°L66/26 du 11 Mars 2003*; 1-10

EFSA (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments), Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a Request from the Commission related to para hydroxybenzoates (E 214-219), 2004

EFSA (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments), Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a Request from the Commission related to para hydroxybenzoates. Question number EFSA-Q-2004-063. *The EFSA Journal* 83, 2004, 1-26

Fisher A.A., Esoteric contact dermatitis: The paraben paradox. *Cutis*, 1996, 57:65-66

FDRL, Teratologic evaluation of FDA 71-38 (methyl paraben) in mice, rats and hamsters. Food and Drug Research Labs., Inc.. Prepared for the US Food and Drug Administration. *Reports distributed by US National Technical Information Service*, US Department of Commerce PB, 1972,221-785.

FDRL, Teratologic evaluation of FDA 71-38 (methyl paraben) in rabbits. Food and Drug Research Labs., Inc.. Prepared for the US Food and Drug Administration. *Reports distributed by US National Technical Information Service*, US Department of Commerce PB, 1973, 223-817.

Hoberman A.M. et al., Lack of Effect of Butylparaben and Methylparaben on the Reproductive System in Male Rats. *Birth Defects Research (Part B)*, 2008, 83:123-133

Homberger, F., Carcinogenicity of several compounds. *National Technical Information Service PB*, 1968,183 027, 1-26.

Hossaini A. et al., Lack of Oestrogenic Effects of Food Preservatives (Parabens) in Uterotrophic Assays. *Food and Chemical Toxicology*, 2000, 38:319-323

Inai, K. et al., Tumorigenicity study of butyl and isobutyl para hydroxybenzoates administered orally to mice. *Food and Chemical Toxicology*, 1985, 23:575-578

Ito, N. et al., The role of antioxidants in chemical carcinogenesis. *Jpn. J. Cancer Research*, 1987, 78:1011-1026

Janjua N.R. et al., Systemic uptake of diethyl phthalate, dibutyl phthalate, and butyl paraben following whole-body topical application and reproductive and thyroid hormone levels in humans. *Environmental Science and Technology*, 2007, 41:5564-70

Kurata, Y. et al., Structure-activity relation in promotion of rat urinary bladder. Carcinogenesis by phenolic antioxidants. *Japanese Journal of Cancer Research* 1990, 81:754-759

Lemini C. et al., Estrogenic Effects of p-Hydroxybenzoic Acid in CD1 Mice. *Environmental Research*, 1997, 75:130–134

Matthews, C. et al., p-hydroxybenzoic acid esters as preservatives. II. Acute and chronic toxicity in dogs, rats, and mice. *Journal of American Pharmaceutical Association* 1956, 45:260-267

McGrath K.G., An Earlier Age of Breast Cancer Diagnosis Related to More Frequent Use of Antiperspirants/Deodorants and Underarm Shaving. *European Journal of Cancer Prevention*, 2003,12:479-485

Ministère de l'écologie et du développement durable. Les perturbateurs endocriniens : Quels risques ? Les rapports de la Documentation Française, 2003. Disponible sur <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/044000234/0000.pdf>.

Mirick D.K., et al., Antiperspirant Use and the Risk of Breast Cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 2002, 94:1578-1580

Mizuno K. et al., Suppressive effect of methyl paraben on the evoked compound action potentials in excised rabbit cervical vagus nerve. *Matsui* 1994, 43:1008-1014

Nakagawa Y. et al., Mechanism of p-Hydroxybenzoate Ester-induced Mitochondrial Dysfunction and Cytotoxicity in Isolated Rat Hepatocytes. *Biochemical Pharmacology*, 1998, 55:1907–1914

Nakagawa Y. et al., Role of mitochondrial membrane permeability transition in p-hydroxybenzoate ester-induced cytotoxicity in rat hepatocytes. *Biochemical Pharmacology*, 1999, 58: 6–811

Namer M. et al., L'utilisation de déodorants/anti transpirants ne constitue pas un risque de cancer du sein. *Bulletin du Cancer*, 2008, 95: 9:871-80

Nera E.A. et al., Short term pathological and proliferative effects of butylated hydroxyanisole and other phenolic antioxidants in the forestomach of Fisher 344 rats. *Toxicology* 1984, 32:197-213

Nicoli S. et al., Association of nicotinamide with parabens: Effects on solubility, partition and transdermal permeation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2008, 69:613–621

Oishi S., Effects of propyl paraben on the male reproductive system. *Food and Chemical Toxicology*, 2002, 40:1807–1813

Oishi S., Effects of butyl paraben on the male reproductive system in mice. *Arch Toxicol*, 2002, 76:423–429

Oishi S., Lack of spermatotoxic effects of methyl and ethyl esters of p-hydroxybenzoic acid in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 2004, 42:1845–1849

Okubo T. et al., ER-dependent estrogenic activity of parabens assessed by proliferation of human breast cancer MCF-7 cells and expression of ER α and PR. *Food and Chemical Toxicology*, 2001, 39:1225–1232

Parson W.W. et al., An Intermediate in the Conversion of p-hydroxybenzoate-U-C14 to Ubiquinone in *Rhodospirillum rubrum*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1965, 53(3):599–606

Phillips J.C. et al., The metabolism of ethyl and n-propyl-p-hydroxybenzoate (“parabens”) in male cats. *Toxicology Letters*, 1978, 2, 237–242

Prusakiewicz J. J., Parabens inhibit human skin estrogen sulfotransferase activity: Possible link to paraben estrogenic effects. *Toxicology*, 2007, 232:248-256

Rastogi S.C. et al., Contents of methyl-, ethyl-, propyl-, butyl- and benzylparaben in cosmetic products, *Contact dermatitis*, 2006, 32, 28-30

Rodrigues, C. et al., Short term effects of various phenols and acids in Fisher 344 male rats forestomach epithelium. *Toxicology* 1986,38 :103-117

Rousselle C., Evaluation du risque lié à l'utilisation des parabens dans les produits cosmétiques. *Lettre de l'Assaps - Vigilances*; 2005, 30:3

Routledge E.J. et al., Some Alkyl Hydroxy Benzoate Preservatives (Parabens) Are Estrogenic. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1998, 153:12–19

Rowlingson, J.C., Toxicity of local anaesthetic additives. *Regulatory anaesthesiology* 1993, 18:453-460

SCCP (Scientific Committee on Consumer Products) Européenne, Extended Opinion on Parabens, underarm cosmetics and breast cancer, 2005

SCCP (Scientific Committee on Consumer Products) Européenne, Extended Opinion on the Safety Evaluation of Parabens, 2005

SCCP (Scientific Committee on Consumer Products), Opinion on Parabens, 2008

Scippo M.L. et al., Les perturbateurs endocriniens dans l'alimentation humaine: impact potentiel sur la santé, *Ann. Méd. Vét.*, 2007,151:44-54

SCOGS, Select Committee On GRAS Substances. GRAS (Generally Recognizes As Safe) Food ingredients – methyl and propyl paraben, 1972, NTIS PB 221 209

Seko H. et al., Theoretical analysis of the effect of cutaneous metabolism on skin permeation of parabens based on a two-layer skin diffusion/metabolism model. *Biol. Pharm. Bull.*, 1999, 22;281-287

- Shibata, M.A. et al.**, Early proliferative responses of forestomach and glandular stomach of rats treated with five different phenolic antioxidants. *Carcinogenesis* 1990, 11:425-429
- Sone T. et al.**, Pharmacological studies of stinging caused by parabens. *J Jpn Cosmet Sci Soc*, 1990, 14:8–16
- Soni M. G. et al.**, Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. *Food and Chemical Toxicology*, 2001, 39:513-532
- Soni M. G. et al.**, Evaluation of the health aspects of methyl paraben: A review of the published literature. *Food and Chemical Toxicology*, 2002, 40:1335–1373
- Soni M. G. et al.**, Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food and Chemical Toxicology*, 2005, 43:985-1015
- Tasukamoto H. et al.**, Metabolism of drugs. XXIII. Metabolic fate of p-hydroxybenzoic acid and its derivatives in rabbits. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1960, 8:1066-1070
- Tasukamoto H. et al.**, Metabolism of drugs. XXVI. Metabolic fate of hydroxybenzoic acid and its derivatives in rabbits. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 1962, 10:86-90
- Tasukamoto H. et al.**, Metabolism of drugs. XLVII. Metabolic fate of p-hydroxybenzoic acid and its derivatives in rabbits. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 1964, 12:765-769
- Tatematsu M. et al.**, Placental glutathione S-transferase (GST-P) as a new marker for hepatocarcinogenesis : *in vivo* short term screening for hepatocarcinogens. *Toxicologic Pathology* 1987, 15:60-68
- Tavares R. S. et al.**, Parabens in male infertility – Is there a mitochondrial connection? *Reproductive Toxicology*, 2009, 27:1-7
- Wooi F. et al.**, The effect of cutaneous metabolism on skin permeation of drugs: analysis based on a diffusion/metabolism model. *Drug Delivery System*, 1998, 13:423-428
- Ye X. et al.**, Quantification of the urinary concentrations of parabens in humans by on-line solid phase extraction-high performance liquid chromatography–isotope dilution tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 2006, 844:53-59

Sites internet:

Site internet de l'AFSSAPS :

http://afssaps.sante.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/a833d0cde4c22647b31ca8ef61640fb1.pdf

Site de la Commission Européenne :

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_00d.pdf

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_019.pdf

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_138.pdf

Site de l'U.S Food and Drug Administration

<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/cos-para.html>

Site de l'Autorisé Européenne de Sécurité des Aliments

http://www.efsa.eu.int/press_room/press_release/631/pr_afc01_parabens_fr1.pdf

http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753816_1178620761956.htm

Portail international de sécurité sanitaire des aliments et de la santé animale et végétale :

<http://www.ipfsaph.org/servlet/CDSServlet?status=ND1jdGh0dHB3d3dmYW9vcmdhb3NpcGZzYXBoaW5mb3JtYXRpb25zb3VyY2VIZnNhLkVGU0E4MSY2PWZyJjMzPWZvcm1hbF90ZXh0JmM3PWluZm8~>

<http://www.metamatrix.com/Publications/Organic%20Compounds%20in%20Urine/>

Site de PubMed

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

Site de Wikipédia

<http://www.wikipédia.fr>

Site de l'OMS

<http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary67.pdf>

A b s t r a c t

Parabens are preservatives, which have been commonly used in food industry, cosmetics, and drugs since 1920. They have been a major public issue particularly since a study published in 2004 stated a relationship between the use of cosmetics containing parabens and breast cancer.

The current study aims at discussing the issue related to parabens and with regard to public health.

The use of these chemicals is regulated by the 2006/52/CE directive of the European Parliament.

A review of toxicological studies on the main four parabens (methyl, ethyl, propyl and butylparaben) was led. Recent studies suggested that parabens induced an estrogenic effect, which is however much weaker than the estradiol's one. Parabens and disruption of the masculine reproduction function could also probably be related, but this link has never been proven. The cause-effect relationship between parabens and breast cancer has not been demonstrated either.

Many uncertainties remain regarding conclusions of those studies, sometimes contradictory, and make the human health risk assessment difficult. However, this study has lead to a quantitative health risk assessment for the main four parabens for oral and cutaneous exposure routes.

The threshold value given by the European Food Safety Authority does not let the consumer take up any extra risk. This value has been used during the extrapolation from oral to cutaneous exposure route.

It seems that there is a need for a new estimation of the exposure to various parabens, as well as studies cooling down the current controversies in order to reduce the amount of uncertainties around this risk assessment.

Key Words: parabens, preservatives, food additives, cosmetics, estrogen, endocrine disruptors, health risk assessment

R é s u m é

Les parabens sont des conservateurs utilisés dans l'alimentation, les cosmétiques et les médicaments depuis les années 1920. Ils sont l'objet d'une polémique surtout depuis la publication, en 2004, d'une étude faisant état d'un lien possible entre l'utilisation de produits cosmétiques contenant des parabens et le développement de cancers du sein. Cette controverse a mené à une remise en question de l'utilisation banalisée des parabens.

Cette étude se propose de discuter de la problématique des parabens en santé publique. L'utilisation de ces substances est régie par la directive 2006/52/CE du Parlement Européen.

Une revue des études toxicologiques autour des parabens a été réalisée sur les quatre principaux parabens (méthyl, éthyl, propyl et butylparaben). Ainsi, les parabens sont rapidement absorbés, métabolisés et excrétés. Ils ne sont pas irritants, ni sensibilisants, chez la plupart des individus ayant une peau saine. Des études récentes ont suggéré un effet oestrogénique des parabens : l'administration de fortes doses de parabens entraîne un effet d'autant plus fort que la chaîne alkyle est longue, mais celui-ci reste très inférieur à celui de l'oestradiol. Un lien entre les parabens et l'altération de la fonction de reproduction masculine semble probable, mais n'a pas été formellement démontré. La relation de causalité entre parabens et cancer du sein n'a pas été établie. Les études *in vitro* et *in vivo* testant la génotoxicité, la cancérogénicité, et la tératogénicité des parabens ne mettent pas en évidence l'effet de ces molécules.

De nombreuses incertitudes persistent quant aux conclusions de ces études, parfois contradictoires, et rendent difficile l'extrapolation des effets des parabens sur l'Homme. Cette étude tente toutefois d'ébaucher une évaluation quantitative des risques sanitaires concernant les quatre principaux parabens pour les voies d'expositions orale et cutanée.

Il apparaît alors que la valeur seuil fixée par la réglementation européenne pour l'alimentation ne fait pas courir de risque aux consommateurs. Cette valeur a, par la suite, permis de réaliser les extrapolations à la voie cutanée pour les parabens à chaînes longues. Les ratios de danger ainsi calculés ne mettent pas en évidence de risque.

Une réestimation des expositions aux différents parabens, ainsi que de nouvelles études pour lever les controverses existantes, semblent nécessaires pour réduire les incertitudes entourant cette évaluation des risques.

Mots clés : parabens, conservateurs, additifs alimentaires, cosmétiques, œstrogène, perturbateurs endocriniens, évaluation des risques.