

FICHE DEMETER

(Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction)

N° DEM 131

Méthylparabène

Formule

C₈H₈O₃

Numéro CAS

99-76-3

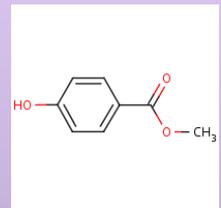
Famille chimique

*Esters de l'acide
parahydroxybenzoïque*

SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Données insuffisantes	Pas d'effet sur les organes sexuels chez l'animal juvénile
Fertilité femme	Pas d'évaluation possible	Pas d'évaluation possible
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pas d'effet
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : pas d'évaluation possible
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

Formule éclatée



Synonymes

*Ester méthylique de l'acide
hydroxy-4-benzoïque*

Names / Synonyms

*4-hydroxybenzoic acid
methyl ester*

Légende Pas d'effet Pas d'évaluation possible Preuves limitées d'un effet Preuves suffisantes d'un effet

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé (ATP01/-)
Classification Cancérogène	UE : non classé (ATP01/-) IARC : non classé EPA : non classé
Classification Reproduction	UE : non classé
Valeurs limites d'exposition professionnelle	-

FT INRS

Pas de fiche

Biotox

[Glossaire](#)

CARACTÉRISTIQUES

Caractéristiques physico-chimiques	Forme : poudre cristalline incolore ou blanche.
	Solubilité : soluble dans l'eau (2 g/l) et dans l'alcool.
	Volatilité : 0,031 Pa à 25 °C (très peu volatil) (HSDB)
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait (HSDB) : <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 152,5 • pKa : 8,4 • Liaison protéine • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{OW}) : $\log Kow = 1,96$
	Autre :
	Facteur de conversion : 1 ppm = 6,22 mg/m ³
Toxicocinétique	<p>Voies d'expositions : cutanée, respiratoire.</p> <p>Métabolisme : il a été montré par voie orale que le méthylparabène est rapidement et efficacement absorbé par le tractus gastro-intestinal aussi bien chez l'animal (rat, lapin, chien, chat) que chez l'humain. En revanche l'absorption cutanée des parabènes (méthyl et butyl parabène, respectivement de 85 et 81 %) est plus efficace chez l'humain que chez le rat.</p> <p>Après absorption par voie orale, il se distribue dans l'organisme, sans s'y accumuler. Il est ensuite hydrolysé en acide p-hydroxybenzoïque, principal métabolite, par les estérases présentes dans la peau, le foie, les muqueuses digestives et respiratoires. L'acide p-hydroxybenzoïque est ensuite excrété soit directement dans les urines, soit après sulfoconjugaison /glucuroconjugaison ou conjugaison à la glycine.</p> <p>Chez le lapin, le méthylparabène absorbé par voie orale est majoritairement (86%) éliminé en 24h sous forme d'acide p-hydroxybenzoïque (39 %), de p-hydroxybenzoyleglucuronide (22 %), de sulfate de carboxyphényle (10 %) et de conjugué à la glycine (15%). Seuls 0,2 à 0,9 % de la dose administrée est présente sous forme inchangée dans les urines (Soni et al., 2005).</p> <p>Par voie cutanée, de récents travaux ont montré que les estérases de la peau humaine et de rat avaient des activités et spécificités différentes, conduisant à une plus forte métabolisation chez le rat que chez l'humain, ainsi qu'une métabolisation plus efficace des parabènes à chaîne longue chez le rat et à chaîne courte chez l'humain. Ceci aurait pour conséquence de favoriser chez l'humain la présence de parabènes non métabolisés et d'augmenter leur biodisponibilité.</p> <p>Le méthylparabène est présent dans le lait maternel. Sa présence (mais non la gamme de concentrations) dans le sang de cordon a également été rapportée (Reproduction et environnement. Expertise collective. Paris : les Éditions INSERM ; 2011 : 736 p.).</p>
Indices biologiques d'exposition	<p>Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1^{ère} page. Dans le cas contraire, les Indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.</p> <p>Le méthylparabène a été proposé comme biomarqueur spécifique d'exposition (Ye X, Bishop AM, Reidy JA, Needham LL et al. - Parabens as urinary biomarkers of exposure in humans. <i>Environ Health Perspect.</i> 2006 ; 114 (12) : 1843-46). Il a notamment été dosé dans la totalité des échantillons urinaires de 77 étudiants de Harvard âgés de 18 à 23 ans (Carwile JL, Luu HT, Bassett LS, Driscoll DA et al. - Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. <i>Environ Health Perspect.</i> 2009 ; 117 (9) : 1368-72). A plus grande échelle, il a été détecté dans 99,1 % des 2548 échantillons urinaires recueillis dans la population générale des États-Unis, les adolescentes et les femmes adultes ayant des concentrations significativement plus élevées que les adolescents et hommes adultes (Calafat AM, Ye X, Wong LY, Bishop AM et al. - Urinary concentrations of four parabens in the U.S. population: NHANES 2005-2006. <i>Environ Health Perspect.</i> 2010 ; 118 (5) : 679-85).</p> <p>Il a également été récemment dosé dans 98 % des échantillons urinaires, de même que dans la majorité des échantillons de plasma et de liquide séminal de 60 hommes danois en bonne santé (Frederiksen H, Jorgensen N, Andersson AM - Parabens in urine, serum and seminal plasma from healthy Danish men determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). <i>J Expo Sci Environ Epidemiol.</i> 2011 ; 21 (3) : 262-71).</p>

DANGERS POUR LA REPRODUCTION

Principales données humaines		
Références bibliographiques	Protocole	
Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM et al. - Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. <i>Environ Health Perspect.</i> 2011 ; 119 (2) : 252-57.	<p><i>Étude</i> : transversale</p> <p><i>Population</i> : hommes de 18 à 55ans suivis pour un problème de fertilité (190)</p> <p><i>Groupes de comparaison</i> : -</p> <p><i>Répondants (%)</i> :</p> <p><i>Mesure des expositions</i> : concentrations urinaires de méthyl, propyl et butyl parabènes.</p>	<p><i>Choix de l'effet analysé</i> : concentration urinaire de parabène (méthyl, propyl, butyl) et qualité du sperme</p> <p><i>Puissance</i> : 65 %</p> <p><i>Biais, facteurs de confusion ou d'interaction</i> : variabilité temporelle de mesure de l'exposition (erreur de mesure non différenciée possible) et variabilité des indices des effets sur la fertilité</p>
	<p>Résultats</p> <p>Différents parabènes (méthyl, propyl, butyl) et le bisphénol A ont été dosés dans des échantillons urinaires recueillis auprès de partenaires masculins (n=194) fréquentant une clinique d'infertilité gynécologique. Les auteurs ont recherché une association possible avec les taux sériques d'hormones (n = 167), les paramètres de la qualité du sperme (n = 190), et des mesures de dommages de l'ADN des spermatozoïdes (n = 132) en utilisant la régression linéaire multivariable.</p> <p>Dans les échantillons d'urine, 100 % contenaient du méthylparabène. Aucune association statistiquement significative n'a été observée entre le méthylparabène et les paramètres mesurés.</p> <p>A noter, par ailleurs, que les dosages effectués sur plusieurs échantillons urinaires successifs recueillis à partir d'un sous-ensemble des hommes (n=78) ont révélé une variation intra-individuelle temporelle importante de l'excrétion du méthylparabène.</p>	
Synthèse des données humaines		
Les données humaines ne montrent pas d'effet sur la fertilité masculine mais elles sont insuffisantes pour conclure à une absence d'effet du méthylparabène.		

Principales données animales		
Références bibliographiques	Protocole	
Hoberman AM, Schreur DK, Leazer T, Daston GP et al. - Lack of effect of butylparaben and methylparaben on the reproductive system in male rats. <i>Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.</i> 2008 ; 83(2) : 123-33.	<p><i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (8 semaines)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (aliments)</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : mâle</p> <p><i>Substance</i>: méthylparabène (pureté : 99,5 %) <i>Méthode OCDE</i> : nd (Klimisch : 1)</p>	<p><i>Doses</i> : 0, 100, 1 000 et 10 000 ppm</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</p> <p><i>BPL</i> : oui</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>L'étude a été réalisée sur des animaux initialement âgés de 3 semaines.</p> <p>Le traitement n'a eu aucune incidence sur la croissance pondérale ou la prise de nourriture des animaux traités au méthylparabène.</p> <p>Les auteurs n'ont pas mis en évidence d'effet du traitement sur le poids des organes de la reproduction (testicules, épидидymes, prostate ou vésicules séminales). Ils précisent par ailleurs que seule l'augmentation du poids relatif des foies des animaux traités à 10 000 ppm a été observée, le poids absolu étant comparable à celui des animaux du groupe témoin.</p> <p>Les analyses de sperme réalisées en fin d'étude sur les mâles traités (mâles âgés de 11 semaines), n'ont mis en évidence aucun effet du méthylparabène sur le taux ou la motilité des spermatozoïdes, ou encore sur la concentration testiculaire de spermatides.</p> <p>En revanche, les auteurs ont observé une augmentation significative de la proportion de spermatozoïdes anormaux qui n'a toutefois pas excédé 4 à 5 % dans les groupes exposés à</p>	

	<p>1 000 et 10 000 ppm (versus 2,3 % chez les témoins). L'absence de tête était l'anomalie la plus fréquemment observée.</p> <p>Aucune lésion histologique n'a été observée sur les organes de la reproduction, le foie, les glandes surrénales, la thyroïde ou l'hypophyse.</p> <p>Les concentrations sanguines de testostérone, FSH et LH n'ont pas été mesurées dans cette étude, en raison des résultats négatifs obtenus selon le même protocole avec le butylparabène, ou encore l'absence d'effet sur les organes de la reproduction observée aussi bien avec le butyl que le méthylparabène.</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
Oishi S - Lack of spermatotoxic effects of methyl and ethyl esters of p-hydroxybenzoic acid in rats. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2004 ; 42 (11) : 1845-49.	<p><i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (8 semaines)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (aliments)</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : mâle</p> <p><i>Substance</i> : méthylparabène (pureté : 99,5 %)</p>	<p><i>Doses</i> : 0, 0,1 et 1 % (environ 100 et 1 000 mg/kg/j)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd (Klimisch : 2)</p>
	Description des principaux effets observés	
	<p>L'étude a été réalisée sur des animaux initialement âgés de 4 semaines (25-27 j).</p> <p>A la fin des 8 semaines de traitement, les auteurs n'ont pas observé d'effet sur la croissance pondérale des animaux ou encore sur le poids des testicules, des épидидymes, de la prostate, des vésicules séminales ou du prépuce.</p> <p>L'exposition au méthylparabène n'a pas eu d'incidence sur les concentrations de spermatozoïdes aussi bien au niveau des testicules que dans la queue de l'épididyme. L'observation des coupes histologiques des tubes séminifères a montré une répartition des cellules germinales aux différents stades de la spermatogenèse identique parmi les animaux traités ou témoins. Enfin, les concentrations sanguines de testostérone, LH et FSH sont restées comparables dans les groupes traités ou non au méthylparabène, y compris à la plus forte dose d'environ 1 000 mg/kg/j.</p>	
Synthèse des données animales		
Les effets du méthylparabène sur la fertilité n'ont pas été testés dans le cadre d'études réglementaires (études de reproduction ou toxicologie générale). Par voie orale, il est sans effet sur l'appareil reproducteur des mâles chez le rat juvénile.		
Références bibliographiques	Protocole	
Soni MG, Taylor SL, Greenberg NA, Burdock GA - Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2002 ; 40 (10) : 1335-73.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : méthylparabène</p>	<p><i>Doses</i> : 0 ; 5,5 ; 25,5 ; 118 et 550 mg/kg/j</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd (Klimisch : 4)</p>
	Description des principaux effets observés	
	Le traitement n'a pas mis en évidence d'effet sur les femelles gestantes, sur la nidation ou la survie des fœtus. Le traitement n'a pas entraîné une augmentation significative du nombre des anomalies externes, viscérales ou squelettiques.	
Références bibliographiques	Protocole	
Soni MG, Taylor SL, Greenberg NA, Burdock GA - Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2002 ; 40 (10) : 1335-73.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale</p> <p><i>Animal</i> : souris</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : méthylparabène</p>	<p><i>Doses</i> : 0 ; 5,5 ; 25,5 ; 118 et 550 mg/kg/j</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd (Klimisch : 4)</p>
	Description des principaux effets observés	
	Le traitement n'a pas mis en évidence d'effet sur les femelles gestantes, sur la nidation ou la survie des fœtus. Le traitement n'a pas entraîné d'augmentation significative du nombre des anomalies externes, viscérales ou squelettiques.	

Références bibliographiques	Protocole	
Soni MG, Taylor SL, Greenberg NA, Burdock GA - Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2002 ; 40 (10) : 1335-73.	Étude : développement prénatal	Doses : 0, 3, 14, 65 et 300 mg/kg/j
	Voie d'exposition : orale	Modalité de traitement : -
	Animal : hamster	Traitement pendant la période de gestation : j6-j10
	Sexe : femelle	BPL : nd
	Substance: méthylparabène	Méthode OCDE : nd (Klimisch : 4)
	Description des principaux effets observés	
Le traitement n'a pas mis en évidence d'effet sur les femelles gestantes, sur la nidation ou la survie des fœtus. Le traitement n'a pas entraîné d'augmentation significative du nombre des anomalies externes, viscérales ou squelettiques.		
Références bibliographiques	Protocole	
Soni MG, Taylor SL, Greenberg NA, Burdock GA - Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2002 ; 40 (10) : 1335-73.	Étude : développement prénatal	Doses : 0, 3, 14, 65 et 300 mg/kg/j
	Voie d'exposition : orale	Modalité de traitement : -
	Animal : lapin	Traitement pendant la période de gestation : j6-j18
	Sexe : femelle	BPL : nd
	Substance: méthylparabène	Méthode OCDE : nd (Klimisch : 4)
	Description des principaux effets observés	
Le traitement n'a pas mis en évidence d'effet sur les femelles gestantes, sur la nidation ou la survie des fœtus. Le traitement n'a pas entraîné d'augmentation significative du nombre des anomalies externes, viscérales ou squelettiques.		
Synthèse des données animales		
Sur la base de résumés d'études, le méthylparabène administré par voie orale n'a pas eu d'effets embryotoxiques. Il n'est pas tératogène (rat, souris, lapin, hamster). Il n'est pas possible d'évaluer un effet fœtotoxique, les études disponibles n'ayant pas testé les fins de gestation.		

Autres données pertinentes	
	<p>L'effet utéro-trophique du méthylparabène est faible : la plupart des résultats obtenus chez la rate et la souris immatures par les voies orales ou sous cutanées sont négatifs. Chez le rat, des effets sur l'appareil reproducteur des femelles juvéniles sont visibles à partir de 1 000 mg/kg/j.</p> <p>Des tests <i>in vitro</i> ont également mis en évidence une faible activité estrogénique, de même que, plus récemment, une faible activité anti-androgénique. L'affinité du méthylparabène pour le récepteur aux œstrogènes est 2 500 000 fois plus faible que celle du 17β-oestradiol, son ligand naturel.</p> <p>L'activité perturbatrice endocrinienne des parabènes, dont le méthylparabène, pourrait être au moins partiellement indirecte, par inhibition des sulfotransférases, enzymes nécessaires à la régulation de l'action des œstrogènes <i>in vivo</i> (Boberg J, Taxvig C, Christiansen S, Hass U - Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. <i>Reprod Toxicol.</i> 30 (2) : 301-12 / Parabènes. In: <i>Reproduction et environnement. Expertise collective.</i> Paris : les Éditions INSERM ; 2011 : 599-639, 736 p.).</p>

COMMENTAIRES

- Aucune donnée fiable sur la reproduction ou le développement n'a été identifiée chez l'humain.
- Chez l'animal, aucune étude de reproduction sur une ou plusieurs générations n'est disponible. Les effets sur l'appareil reproducteur des jeunes mâles se limitent à une augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux, une baisse de poids des testicules.
- Le méthylparabène est associé à une activité de type perturbateur endocrinien. Il est toutefois, parmi les parabènes, celui qui présente la plus faible activité œstrogénique.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Aucune étude de bonne qualité, permettant l'évaluation des effets sur la fertilité mâle ou femelle, n'a été publiée. Cependant une étude sur des rats immature montre une augmentation de la proportion de spermatozoïdes anormaux chez les animaux traités.

On peut considérer qu'il s'agit là de signaux douteux d'alerte d'atteinte à la fertilité masculine.

Par ailleurs, le méthylparabène a un effet perturbateur endocrinien (œstrogénique), moins élevé que ceux des autres parabènes.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. Si de telles difficultés existent, il est conseillé d'orienter la personne vers une consultation spécialisée, en fournissant au spécialiste toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

Plusieurs études de développement prénatal ont été conduites dans différentes espèces de rongeurs et non rongeurs et n'ont montré aucun effet du méthylparabène sur le développement embryonnaire. Néanmoins ces études ne testent pas la période fœtale et ne sont publiées que sous formes d'analyse dans des rapports d'expertise. Elles ne sont donc pas considérées comme optimales afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement fœtal.

Du fait de l'absence de données fiables permettant de détecter des signaux d'alerte, nous proposons de prendre une marge de sécurité supplémentaire et de considérer que la valeur moyenne d'exposition atmosphérique ou l'indice biologique d'exposition à ne pas dépasser est égale au dixième de la valeur officielle (VLEP ou VLB).

Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons retrouvé aucune étude publiée chez l'homme ou chez l'animal sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Dans le doute, on évitera d'exposer une femme allaitant à des niveaux supérieurs à ceux autorisés durant la grossesse. En cas de signes cliniques chez l'enfant (sommolence, troubles digestifs...), une consultation pédiatrique est conseillée.

Les règles générales de prévention du risque chimique s'appliquent. Notamment l'employeur doit, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition, procéder à l'évaluation des risques encourus pour la santé (art. R. 4412-5 du Code du Travail). Il prend en compte entre autres « la nature, le degré et la durée d'exposition, les conditions dans lesquelles se déroulent les activités ».

L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (art. R. 4412-15 du Code du Travail). En cas d'impossibilité, la substitution par un autre agent chimique moins dangereux est préconisée. Si elle n'est pas possible, l'émission de polluants doit être réduite au maximum, les polluants captés à la source, et en dernier lieu des mesures de protection individuelle doivent être proposées.

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 2) Méthylparabène (2011)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	Pas sur LP
Etiquetage	Aucun
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts NTP TER NTP RDGT NTP RACB	Aucun Aucun Aucun
FT INRS	Aucun
IUCLID	Aucun
TOXNET HSDB GENE-TOX CCRIS IRIS Toxline	14/05/2007 Aucun 15/12/1992 Aucun 12 articles
Bases de données bibliographiques DART / ETIC Medline Reprotox	8 articles 9 articles 08/2011
Classification cancérogène IARC CE EPA	Aucun Aucun Aucun