

FICHE DEMETER

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

N° DEM 129

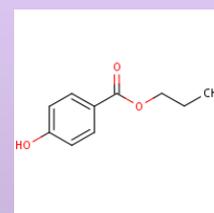
Propylparabène

Formule
C₁₀H₁₂O₃

Numéro CAS
94-13-3

Famille chimique
Esters de l'acide parahydroxybenzoïque

Formule éclatée



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	Atteinte de la spermatogénèse, baisse de la concentration sérique de testostérone chez le rat 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 de donnée
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : pas de donnée
	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

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

Synonymes
Ester propylique de l'acide p-hydroxybenzoïque

Names / Synonyms
p-hydroxy-benzoicpropyl ester; n-propyl p-hydroxybenzoate ; p-hydroxybenzoicacidpropyl ester ; p-hydroxypropyl benzoate

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 : très peu soluble dans l'eau, soluble dans les alcools.
	Volatilité : très peu volatil (66 Pa à 20°C)
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait (HSDB) :
	<ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 180,20 • pKa : 7,91 • Liaison protéine • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{ow}) : $\log Kow = 3,04$
	Autre : sans odeur.
	Facteur de conversion : 1 ppm = 7,36 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : cutanée et respiratoire.
	<p>Métabolisme : il a été montré que, par voie orale, le propylparabène est rapidement absorbé chez l'animal (rat, lapin, chien, chat). Il est également efficacement absorbé par voie cutanée chez l'animal et probablement davantage par la peau humaine.</p> <p>Après absorption, il est ensuite rapidement métabolisé par les estérases et ne s'accumule pas dans l'organisme. Il se forme majoritairement de l'acide p-hydroxybenzoïque qui est éliminé soit directement dans les urines ou conjugué notamment avec la glycine, l'acide glucuronique ou le sulfate pour former l'acide p-hydroxyhippurique, le glucuronide p-hydroxybenzoïque ou le sulfate p-carboxyphényle.</p> <p>Soixante-dix pour cent du propylparabène appliqué sur la peau de rat sont hydrolysés localement. Des travaux récents indiquent que les estérases de la peau humaine hydrolyseraient également les parabènes en acide p-hydroxybenzoïque, avec une efficacité moindre et une spécificité de substrat différente de celles observées chez le rat. La biodisponibilité de propylparabène appliqué sur la peau pourrait alors être plus importante chez l'humain que chez les rongeurs.</p> <p>Le passage du propylparabène dans le lait maternel a été mis en évidence dans la population générale.</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 propylparabène a pu être 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 également été détecté dans 92,7 % des 2548 échantillons urinaires recueillis dans la population générale des Etats-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 était également présent 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 55 ans suivis pour un problème de fertilité (194)</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>
	Résultats	
<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 concentrations 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 multi-variable.</p> <p>Dans les échantillons d'urine, 92 % contenaient du propylparabène. Aucune association statistiquement significative n'a été observée entre le propylparabène 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 propylparabène.</p>		

Synthèse des données humaines

Les données sur la fertilité masculine sont insuffisantes pour permettre de mettre en évidence un éventuel effet du propylparabène.

Principales données animales

Références bibliographiques	Protocole	
Oishi S - Effects of propyl paraben on the male reproductive system. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2002 ; 40 (12) : 1807-13.	<p><i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (4 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> : propylparabène (pureté : 99 %)</p>	<p><i>Doses</i> : 0 ; 0,01 ; 0,1 et 1 % (soit 0, 12, 125 et 1 290 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 19 à 21 jours.</p> <p>Le traitement a entraîné une baisse significative du poids des animaux uniquement à la plus forte dose testée de 1 290 mg/kg/j, alors que la consommation alimentaire est restée comparable parmi les groupes d'animaux traités ou non tout au long de l'étude.</p> <p>Les auteurs n'ont pas mis en évidence d'effet du traitement sur le poids (absolu ou relatif) des organes de la reproduction (testicules, épидидymes, prostate, vésicules séminales ou glandes préputiales).</p> <p>Une diminution dose-dépendante de la production des spermatozoïdes au niveau des testicules et de la réserve épидидymaire a été observée chez les animaux exposés à 0,1 et 1 % de propylparabène (environ 50 % à la plus forte dose). Une baisse significative d'environ 30 % de la production journalière de spermatozoïdes a également été observée dans tous les groupes d'animaux traités.</p>		

	<p>Le traitement a également eu une incidence sur la concentration sérique de testostérone, significativement diminuée dans le groupe d'animaux exposés à la plus forte dose de 1 290 mg/kg/j.</p> <p>À noter dans cette étude, que le cycle complet de la spermatogénèse chez le rat (52 jours) n'a pas été couvert.</p>
--	---

Synthèse des données animales

Les effets du propylparabène sur la fertilité n'ont pas été testés dans le cadre d'études réglementaires (études de reproduction ou toxicologie générale). Par voie orale, il a des effets sur la spermatogénèse chez le rat juvénile, qui méritent d'être vérifiés.

Références bibliographiques	Protocole
	<p><i>Étude :</i> <i>Doses :</i></p> <p><i>Voie d'exposition :</i> <i>Modalité de traitement :</i></p> <p><i>Animal :</i> <i>Traitement pendant la période de gestation :</i></p> <p><i>Sexe :</i> <i>BPL :</i></p> <p><i>Substance:</i> <i>Méthode OCDE : (Klimisch :)</i></p>
	Description des principaux effets observés
	-

Synthèse des données animales

Les effets du propylparabène sur le développement n'ont pas été testés chez l'animal.

Autres données pertinentes	<p>Des effets estrogéniques (hypertrophie du myomètre, baisse du taux sérique d'œstradiol) ont pu être observés par voie orale chez le rat (1000 mg/kg/j), ou par voie sous-cutanée chez le rat et la souris. D'autres études, notamment par voie orale se sont révélées négatives.</p> <p>Le propylparabène, comme la plupart des parabènes, est capable de se lier au récepteur de l'œstradiol avec toutefois une affinité 30 000 fois plus faible que son ligand naturel. Des tests <i>in vitro</i> ont également mis en évidence, plus récemment, une faible activité anti-androgénique. L'activité perturbatrice endocrinienne des parabènes, dont le propylparabène, pourrait être, au moins partiellement indirecte, par l'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: Reproduction et environnement. Expertise collective. 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. Des travaux en cours réalisés par l'Afssaps (étude BPL) devraient permettre de préciser la nature des effets du propylparabène sur les organes reproducteurs mâles pendant la période pré-pubère, initialement observés dans l'étude d'Oshi (Reproduction et environnement, expertise collective INSERM, 2011. IX : Parabènes)
- Les effets du propylparabène sur le développement n'ont pas été étudiés chez l'animal.

- Le propylparabène est associé à une activité de type perturbateur endocrinien : d'après les connaissances actuelles, son activité estrogénique reste toutefois modérée aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Des études de toxicité chez les rongeurs mâles relatent une toxicité sur la spermatogenèse, et une diminution de la concentration sérique de testostérone chez les animaux traités. Ces études ne sont cependant pas réalisées selon des protocoles standards et les effets observés n'ont pu être reproduits. Aucune étude n'a été menée chez les femelles.

On peut considérer qu'il y a des signaux douteux d'atteinte à la fertilité masculine.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail, chez l'homme comme chez la femme. En cas de découverte de telles difficultés, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

Le propylparabène n'a pas été testé afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement fœtal. Du fait de l'absence de données 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). Cette position est renforcée par les données concernant les effets perturbateurs endocriniens.

Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons connaissance d'aucune étude conduite chez l'homme ou chez l'animal des risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Dans la population générale l'éthylparabène est détectable dans le lait. 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) Propylparabène (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 Aucun
FT INRS	Aucun
IUCLID	Aucun
TOXNET HSDB GENE-TOX CCRIS IRIS Toxline	14/05/2007 06/04/1995 Aucun Aucun 9 références
Bases de données bibliographiques DART / ETIC Medline Reprotox	5 références 3 références 11/2010
Classification cancérogène IARC CE EPA	Aucun Aucun Aucun