

FICHE DEMETER

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

N° DEM 130

Éthylparabène

Formule
C₉H₁₀O₃

Numéro CAS
120-47-8

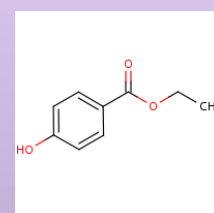
Famille chimique

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 | Pas d'évaluation possible | Pas d'effet sur les organes sexuels (étude incomplète, à confirmer) |
| 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'évaluation possible |
| 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 d'effet (à confirmer) |
| Allaitement ou exposition post-natale | Pas de donnée disponible | Pas de donnée disponible |

Formule éclatée



Synonymes
p-hydroxybenzoate d'éthyle ;

Names / Synonyms
4-hydroxybenzoic acid 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 : modérément soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool. |
| | Volatilité : 0,012 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 : 166,17 • pKa : 8,37 • Liaison protéine • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{OW}) : $\log Kow = 2,47$ |
| | Autre : |
| | Facteur de conversion : 1 ppm = 6,797 mg/m ³ |
| Toxicocinétique | Voies d'expositions : cutanée, respiratoire |
| | <p>Métabolisme : l'éthylparabène est rapidement et efficacement absorbé par voie orale chez l'animal (environ 100 %) et également chez l'humain. En revanche l'absorption cutanée des parabènes (méthyl et butylparabène, respectivement de 85 et 81 %) est plus importante chez l'humain que chez le rat.</p> <p>Par voie orale, il est ensuite rapidement métabolisé en acide p-hydroxybenzoïque, métabolite principal, par les estérases présentes dans la muqueuse gastro-intestinale. Ce métabolite peut être ensuite conjugué notamment avec la glycine, l'acide glucuronique ou le sulfate pour former l'acide p-hydroxyhippurique, le glucuronide para-hydroxybenzoïque ou le sulfate para-carboxyphényle. La métabolisation et l'élimination de l'éthyl parabène sont rapides et quasiment totales par voie orale. Chez la femelle gestante, l'éthylparabène peut se concentrer (jusqu'à 10 fois) dans le liquide amniotique.</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>L'éthylparabène est présent dans le lait maternel (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>L'éthylparabène a récemment été dosé dans 80 % des échantillons urinaires 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> <p>Dans la population générale des Etats-Unis, il a été détecté dans 42,3 % des 2548 échantillons urinaires recueillis, sans toutefois mettre en évidence de différence en fonction de la classe d'âge (adolescent/adulte), du sexe (homme/femme) ou des origines ethniques des individus (hispanique/non hispanique) (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> |

DANGERS POUR LA REPRODUCTION

Principales données humaines

| Références bibliographiques | Protocole | |
|-----------------------------|---|---|
| | Étude : - Population : - Groupes de comparaison : - Mesure des expositions : - | Choix de l'effet analysé :- Puissance : - Biais, facteurs de confusion ou d'interaction : - |
| | Résultats | |
| | Pas de donnée. | |

Synthèse des données humaines

Aucune étude sur la reproduction ou le développement n'a été identifiée pour l'éthylparabène.

Principales données animales

| 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. | Étude : toxicité à doses répétées (8 semaines) Voie d'exposition : orale (aliments) Animal : rat Sexe : mâle Substance: éthylparabène (pureté : 99,5 %) | Doses : 0, 0,1 et 1 % (environ 100 et 1 000 mg/kg/j) Modalité de traitement : - Traitement pendant la période de gestation : - BPL : nd Méthode OCDE : nd (Klimisch : 2) |
| | Description des principaux effets observés | |
| | L'étude a été réalisée sur des animaux initialement âgés de 4 semaines (25-27 j). À la fin des 8 semaines de traitement, les auteurs n'ont pas observé d'effet sur le poids des testicules, des épидидymes, de la prostate, des vésicules séminales ou des glandes préputiales. Les auteurs n'ont pas observé d'altération des concentrations de spermatozoïdes aussi bien au niveau des testicules que de la queue de l'épididyme. Les taux sanguins de testostérone, LH et FSH sont restés semblables dans les groupes traités ou non à l'éthylparabène, y compris à la plus forte dose d'environ 1 000 mg/kg/j. | |

Synthèse des données animales

Les effets de l'éthylparabène 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 | |
|---|---|---|
| Moriyama I, Hiraoka K, Yamaguchi R – Teratogenic effects of food additive ethyl-p-hydroxybenzoate studied in pregnant rats. <i>Acta Obstet Gynaecol.</i> 1975 ; 22 (2) : 94-106. In: Final amended report on the safety assessment of Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Isopropylparaben, Butylparaben, Isobutylparaben, and Benzylparaben as used in cosmetic products. <i>Int J Toxicol.</i> 2008 ; 27(Suppl.4) : 1-82. | Étude : développement prénatal Voie d'exposition : orale (alimentation) Animal : rat Sexe : femelle Substance : éthylparabène | Doses : 0 ; 0,1 ; 1 et 10 % dans les aliments (soit environ 60, 540 et 2800 mg/kg/j) Modalité de traitement : - Traitement pendant la période de gestation : j8-j15 BPL : Méthode OCDE : (Klimisch : 3) |
| | Description des principaux effets observés | |
| | L'examen des fœtus en fin de gestation a révélé, dans le groupe exposé à la plus forte dose de 10 %, la présence d'hémorragies cérébrales et une dilatation des ventricules cérébraux sur certains des fœtus exposés in utero à 10 % d'éthylparabène, de même que quelques cas d'hydronéphrose et d'altérations du développement osseux. A l'autopsie, l'absence de sang dans les ventricules cardiaques ou encore des hémorragies intra-péritonéales ont, d'autre part, été observées parmi les fœtus du groupe exposé à 1 %. Aucune anomalie viscérale ou squelettique n'a été relevée dans le groupe exposé à 0,1 %. Les auteurs ont considéré que | |

l'incidence des anomalies viscérales et squelettiques observées à partir de l'examen des 363 fœtus exposés *in utero* à l'éthylparabène n'était pas différente de celle du groupe témoin.

Dans le cadre de l'examen de la croissance postnatale, les auteurs ont par ailleurs observé dans deux groupes d'animaux supplémentaires, la croissance des petits exposés uniquement *in utero* à 0,1 ou 10 % d'éthylparabène puis maternés pendant 1 mois. Les auteurs n'ont pas observé de retard de croissance, de trouble du comportement ou encore de malformation à l'autopsie.

Les auteurs considèrent que l'éthylparabène n'est pas tératogène jusqu'à la dose de 10 % (soit 2800 mg/kg/j).

Synthèse des données animales

Seule une étude sur le développement a été réalisée. Cette étude, publiée en japonais et jugée par un groupe d'experts comme présentant des ambiguïtés et incohérences, ne permet pas de conclure. Aucune évaluation n'est possible.

Autres données pertinentes

Malgré quelques résultats négatifs (voies orale et cutanée), il est admis que l'éthylparabène présente des effets utéro-trophiques chez le rat et la souris immatures par voie cutanée.

Plusieurs tests *in vitro* ont par ailleurs mis en évidence une activité œstrogénique, de même que, plus récemment, une activité anti-androgénique. Son affinité pour le récepteur aux œstrogènes est toutefois très modérée, environ 150 000 fois plus faible que celle du 17 β -œstradiol, son ligand naturel.

L'activité perturbatrice endocrinienne des parabènes, dont l'éthylparabène, pourrait être, au moins partiellement indirecte, par l'inhibition des sulfotransférases, enzymes nécessaires à la régulation de l'action des œstrogènes *in vivo* (Boberg J, Taxvig C, Christiansen S, Hass U - Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reprod Toxicol.* 30 (2) : 301-12 / Parabènes. In: *Reproduction et environnement. Expertise collective.* Paris : les Éditions INSERM ; 2011 : 599-639, 736 p.).

- Aucune donnée 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. L'appareil reproducteur des jeunes mâles ne semble pas être sensible aux effets de l'éthylparabène, mais les données expérimentales sont incomplètes.
- De même, les conditions expérimentales et la retranscription de l'étude sur le développement réalisée chez le rat ne permettent pas d'affirmer que l'éthylparabène est sans effet sur l'embryon ou le fœtus.
- L'éthylparabène est associé à une activité de type perturbateur endocrinien : d'après les connaissances actuelles, son activité estrogénique reste toutefois faible.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Les effets de l'éthylparabène sur la fertilité des femelles n'ont pas été testés. Chez le mâle, une étude limitée ne montre pas d'effet sur la spermatogenèse ou les organes sexuels. Mais les règles actuellement considérées comme adéquates afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité exigent au moins une étude de bonne qualité sur deux générations. De plus, on sait que l'éthylparabène a *in vitro*, un effet perturbateur endocrinien.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. Si de telles difficultés existent, 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

L'éthylparabène a été testé dans une étude de développement prénatal, qui montre des effets (anomalies vasculaires et malformations viscérales). La qualité méthodologique de cette étude est néanmoins insuffisante, et les effets rapportés peuvent être considérés comme des signaux d'alerte douteux. Du fait de l'existence de ces signaux d'alerte et bien qu'ils soient douteux, 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 et/ou VLB).

Exposition durant l'allaitement

Il n'y a pas d'étude publiée des risques pour l'enfant (chez l'homme ou chez l'animal) 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) Éthylparabène (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 Aucun Aucun 8 articles |
| Bases de données bibliographiques DART / ETIC Medline Reprotox | 5 articles 5 articles 08/2011 |
| Classification cancérogène IARC CE EPA | Aucun Aucun Aucun |