

ANNEE 2006

N°1

**THESE**  
  
**pour le**  
  
**DIPLÔME D'ETAT**  
  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**par**

**Justine MUSSARD**

*Présentée et soutenue publiquement le : 3 février 2006*

**Les parabens, des conservateurs omniprésents :  
un risque pour la santé ?**

**Président :** Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie

**Membres du Jury :** Mme Céline Couteau, Maître de conférence de Cosmétologie  
M. Eric Letourneux, Pharmacien

# SOMMAIRE

<b>SOMMAIRE .....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>5</b>
<b>I. GENERALITES SUR LES CONSERVATEURS .....</b>	<b>7</b>
1. LA CIBLE DES CONSERVATEURS : LES MICRO-ORGANISMES .....	7
1.1. <i>Classification des micro-organismes</i> .....	7
1.2. <i>Contamination des produits et conséquences</i> .....	11
1.3. <i>La protection vis-à-vis des micro-organismes</i> .....	16
1.4. <i>Résistance des micro-organismes</i> .....	18
2. DÉFINITIONS ET ASPECTS RÉGLEMENTAIRES.....	20
2.1. <i>Les conservateurs dans l'alimentation</i> .....	20
2.2. <i>Les conservateurs en cosmétologie</i> .....	24
2.3. <i>Les conservateurs dans les médicaments</i> .....	26
3. MÉCANISMES D'ACTION DES CONSERVATEURS .....	26
4. QUALITÉS REQUISES D'UN CONSERVATEUR.....	28
4.1 <i>Innocuité</i> .....	28
4.2. <i>Spectre d'activité</i> .....	28
4.3. <i>Solubilité dans l'eau</i> .....	28
4.4. <i>pH de la formulation</i> .....	29
4.5. <i>Propriétés physiques</i> .....	31
4.6. <i>Volatilité</i> .....	31
4.7. <i>Compatibilité</i> .....	31
4.8. <i>Stabilité</i> .....	33
4.9. <i>Efficacité à long- terme</i> .....	33
4.10. <i>Coût</i> .....	34
5. ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ D'UN SYSTÈME CONSERVATEUR.....	34
6. PRINCIPAUX CONSERVATEURS UTILISÉS DANS LES COSMÉTIQUES, SUSCEPTIBLES DE DÉCLENCHER DES RÉACTIONS ALLERGIQUES .....	36
6.1. <i>Le Kathon® CG</i> .....	36
6.2. <i>L'Euxyl® K 400</i> .....	38
6.3. <i>Les parabens</i> .....	38
6.4. <i>Le formaldéhyde (ou formol) et ses dérivés</i> .....	38
6.5. <i>Les phénols</i> .....	41
6.6. <i>Les tensio-actifs quaternaires</i> .....	42
6.7. <i>Les alcools</i> .....	42
6.8. <i>Les composés organiques</i> .....	43

6.9. Divers .....	43
7. CHOIX DU SYSTÈME CONSERVATEUR.....	44

## II. LES PARABENS : DES CONSERVATEURS OMNIPRESENTS ..... 46

1. PRÉSENTATION CHIMIQUE DES PARAHYDROXYBENZOATES (PHB) OU PARABENS .....	46
1.1. Structure chimique .....	46
1.2. Propriétés physico-chimiques .....	47
2. IDENTIFICATION DES PARABENS .....	49
2.1. Les parabens dans l'industrie .....	49
2.2. Les parabens à l'état naturel.....	50
3. MODE D'ACTION DES PARABENS .....	51
4. PHARMACOCINÉTIQUE.....	53
4.1. Absorption .....	53
4.2. Métabolisme .....	54
4.3. Excrétion.....	55
5. ETUDES DE TOXICITÉ.....	56
5.1. Toxicité aiguë .....	56
5.2. Toxicités sub-chronique et chronique .....	57
5.3. Carcinogénicité .....	58
5.4. Génotoxicité.....	59
5.5. Tératogénicité.....	59
5.6. Toxicité cellulaire proliférative.....	60
5.7. Vieillesse cellulaire photo-induit .....	60
5.8. Réévaluation de la toxicologie des parabens et conséquences .....	61
6. AVANTAGES DES PARABENS .....	62
7. LIMITES DES PARABENS .....	64
8. UTILISATION DES PARABENS .....	65
8.1. Utilisation en association .....	66
8.2. Domaines d'utilisation .....	68
9. AUTRES EFFETS DES PARABENS .....	76
9.1. Effet myorelaxant.....	76
9.2. Effet anesthésique .....	76
9.3. Effet sur les canaux sodium, voltage-dépendants .....	77
9.4. Effet anti-bactérien contre les caries .....	77
9.5. Effet anti-oxydant .....	78
9.6. Effet bronchodilatateur .....	78

## III. LES PARABENS : DES CONSERVATEURS DANGEREUX? ..... 79

1. RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ .....	79
1.1. Généralités .....	79
1.2. Les paradoxes des parabens.....	80

1.3. Mécanisme d'hypersensibilité .....	82
1.4. Test épicutané de dépistage.....	82
1.5. Risques de réactions croisées ou associées.....	84
2. EFFET ŒSTROGÉNIQUE DES PARABENS .....	85
2.1. Structures des parabens et du 17β-œtradiol .....	85
2.2. Etudes in vitro.....	86
2.3. Comparaison aux phyto-œstrogènes .....	88
2.4. Etudes in vivo .....	90
3. EFFETS DES PARABENS SUR LE SYSTÈME DE REPRODUCTION MÂLE.....	92
3.1. Propylparaben et butylparaben .....	92
3.2. Méthylparaben et éthylparaben.....	94
3.3. Activité spermicide in vitro.....	94
4. LA CONTROVERSE CONCERNANT LES PARABENS : IMPLICATION DANS LE CANCER DU SEIN.....	94
4.1. Des parabens retrouvés dans des biopsies de tumeurs du sein .....	95
4.2. Interprétation des résultats .....	96
4.3. Limites et critiques de l'étude .....	98
4.4. Y a-t-il un lien entre les parabens et les cancers du sein ?.....	100
4.5. Conséquences de cette étude .....	102
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>104</b>
<b>INDEX DES FIGURES .....</b>	<b>107</b>
<b>INDEX DES TABLEAUX.....</b>	<b>108</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>110</b>
<b>DOCUMENTS EN LIGNE .....</b>	<b>126</b>

# INTRODUCTION

Les conservateurs constituent un thème récurrent d'interrogations et de débats. Chaque fois que ce thème est abordé, de nombreux consommateurs associent ces substances à des produits chimiques dangereux. Présents dans les aliments, les produits cosmétiques ou les médicaments, les conservateurs sont omniprésents. Rappelons que cette notion de conservation, en l'occurrence des denrées alimentaires, a vu le jour il y a plusieurs siècles, lorsque l'homme a utilisé pour la première fois le sel (salaison) et la fumée (fumaison) pour empêcher la viande et le poisson de se dégrader.

Malgré certaines réticences de la part des consommateurs, les conservateurs constituent aujourd'hui une part indispensable des produits que nous consommons. Ceci est dû en partie à la demande croissante des consommateurs en faveur d'un choix plus vaste et de produits pratiques à utiliser, ainsi qu'aux normes de sécurité élevées qui sont les nôtres. En ce qui concerne les produits cosmétiques, la mise en place d'une législation au niveau français et européen date des années 70. Par ailleurs, le programme CIR (Cosmetic Ingredient Review) fut établi en 1976 aux Etats-Unis par la CTFA (Cosmetics, Toiletry and Fragrance Association), avec le soutien de la FDA (Food and Drug Administration) et la CFA (Consumer Federation of America). Ce programme indépendant rédige les articles évaluant l'innocuité des ingrédients contenus dans les cosmétiques.

Les parabens sont les conservateurs les plus employés (cosmétiques, aliments, médicaments). Depuis quelques années, les parabens contenus dans les

cosmétiques sont devenus un sujet de nombreuses études scientifiques et par là même un sujet de polémique, tant chez les chercheurs eux-mêmes que chez les consommateurs. Il suffit d'entrer le mot « parabens » dans un moteur de recherche d'internet et l'on s'aperçoit vite de l'intérêt que suscitent ces conservateurs. Ces sites internet, plus ou moins scientifiques et objectifs, foisonnent. Les forums, de consommatrices essentiellement, se multiplient. Du point de vue de la télévision, les émissions « Envoyé Spécial » et « Le Journal de la Santé » diffusées ces deux dernières années ont également contribué à la controverse des parabens. La parution du magazine « Que Choisir ? » de novembre a relancé la polémique. Le mensuel classe les parabens dans les conservateurs douteux, se basant sur leur potentiel endocrinien et leur éventuel lien dans le cancer du sein. L'article préconise de s'abstenir d'utiliser des cosmétiques dont la formule contient ce type de conservateur, en attendant les résultats des études en cours. Une émission « Arrêt sur images » diffusée en décembre les mentionne également... On assiste à une véritable « rumeur médiatique ». Des laboratoires mettent au point des formulations sans parabène et le spécifient sur les emballages. C'est le cas entre autres du laboratoire Avène® et sa gamme Trixéra® destinée aux peaux atopiques. Au niveau de l'officine, des clientes s'inquiètent à propos des ingrédients contenus dans les produits qu'elles consomment, et cette inquiétude porte notamment sur les parabens.

Après avoir étudié les conservateurs dans leur ensemble, nous ferons une description complète des parabens, tout en évaluant leurs avantages, leurs inconvénients, leur toxicité. Enfin nous aborderons l'analyse des études qui sont à l'origine de la controverse des parabens. L'objectif de cette thèse est d'analyser le fondement de cette rumeur, dans l'optique de la confirmer ou de l'infirmer.

# I. GENERALITES SUR LES CONSERVATEURS

## 1. La cible des conservateurs : les micro-organismes

### 1.1. Classification des micro-organismes

Le mot micro-organisme est employé pour décrire un organisme de petite taille qui ne peut être visualisé sans l'aide d'un microscope. Les virus, les bactéries, les mycètes (moisissures et levures), les Protozoaires et certaines algues appartiennent tous à cette catégorie (tableau I) (76).

Micro-organisme	Taille approximative	Nature des cellules
Virus	0,01 - 0,25 $\mu\text{m}$	Acellulaire
Bactérie	0,1 - 10 $\mu\text{m}$	Procaryote
Mycètes	2 $\mu\text{m}$ – 10 $\mu\text{m}$	Eucaryote
Protozoaires	2 – 1000 $\mu\text{m}$	Eucaryote
Algues	1 $\mu\text{m}$ – plusieurs mètres	Eucaryote

*Tableau I: Les différents types de micro-organismes, leurs tailles et leurs natures cellulaires (76)*

Les micro-organismes sont classés selon leur structure cellulaire. Ils peuvent être Procaryotes (noyaux cellulaires inorganisés) (figure 1), ou Eucaryotes (noyaux cellulaires bien définis) (figure 2). Les principales différences d'organisations cellulaires et génétiques sont réunies dans le tableau II.

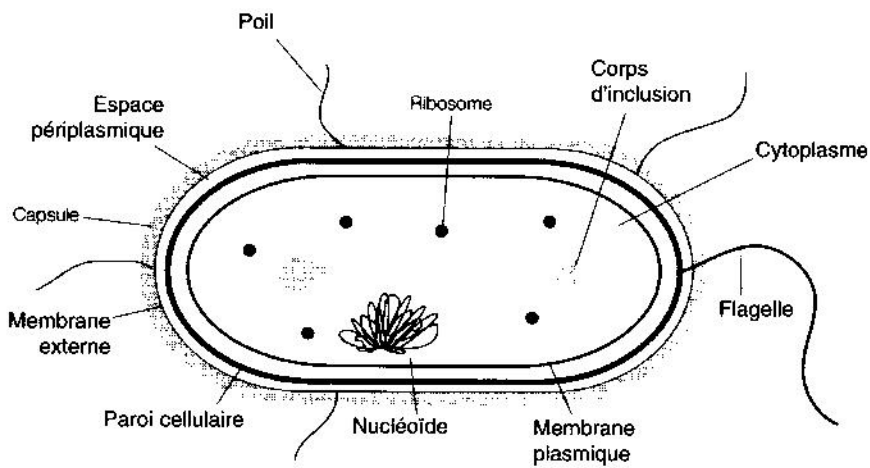


Figure 1 : Schéma d'une cellule procaryote (Gram -) (76)

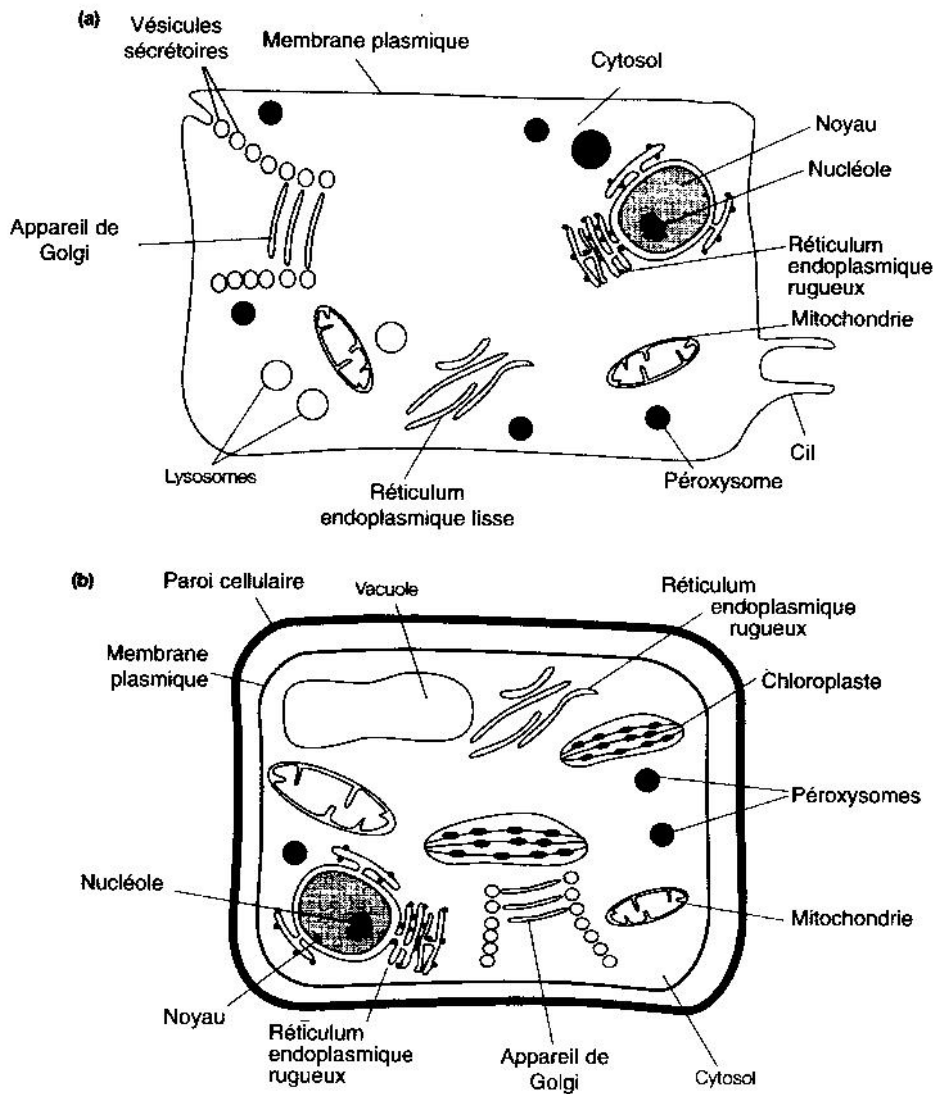


Figure 2 : Schémas d'une cellule eucaryote animale (a) et végétale(b)(76)

<b>Procaryotes</b>	<b>Eucaryotes</b>
<i>Organisation du matériel génétique et réplication</i>	
ADN libre dans le cytoplasme	ADN contenu dans un noyau entouré par une membrane, présence d'un nucléole
Seulement un chromosome	Plus d'un chromosome ; deux copies de chaque chromosome peuvent être présentes (diploïdie)
ADN associé à des protéines histone-like	ADN associé à des histones
Peuvent contenir des éléments extra-chromosomiques appelés plasmides	Plasmides uniquement présents dans les levures
Absence d'intron dans l'ARNm	Introns présents dans tous les gènes
Division cellulaire par fission binaire, réplication asexuée uniquement	Division cellulaire par la mitose
Transfert de l'information génétique par conjugaison, transduction et transformation	Echange de l'information génétique durant la reproduction sexuelle ; la méiose aboutit à la production de gamètes qui peuvent fusionner
<i>Organisation cellulaire</i>	
La membrane cytoplasmique contient des hapanoïdes, liposaccharides et des acides teichoïques	La membrane cytoplasmique contient des stérols
Métabolisme énergétique associé à la membrane cytoplasmique	Présence de mitochondrie dans la plupart des cas
Photosynthèse associée à des systèmes membranaires et des vésicules dans le cytoplasme	Chloroplastes présents dans les cellules des plantes et des algues
	Présence de membranes internes, de réticulum endoplasmique et d'appareil de Golgi, impliqués dans la synthèse et la maturation des protéines
	Présence de vésicules membranaires comme les lysosomes et péroxysomes
	Présence d'un cytosquelette formant des microtubules
Le flagelle est constitué d'une seule protéine : la flagelline	Le flagelle a une structure complexe avec une organisation microtubulaire 9 + 2
Ribosomes 70 S	Ribosomes 80 S (les ribosomes mitochondriaux et les chloroplastes sont 70 S)
Paroi cellulaire faite de peptidoglycane (eubactérie seulement, différents polymères chez les Archaeobactéries)	Paroi cellulaire polysaccharidique, si présente, constituée de cellulose ou de chitine

*Tableau II : Principales différences entre l'organisation cellulaire et génétique des Procaryotes et Eucaryotes (76)*

Les virus ne sont pas des cellules mais simplement un matériel génétique entouré d'un manteau protéique. Ils sont incapables de mener une existence indépendante.

Les bactéries sont des cellules de forme variée : sphérique (*coccus*), en spirale (*spirillum*), en bâtonnet (*bacillus*), en virgule (*vibrio*). Ces cellules sont divisées en deux groupes sur la base de leur réaction à un colorant établi par Christian Gram en 1884. La réaction à la coloration est liée à la structure de l'enveloppe cellulaire de ces deux groupes de bactéries. L'enveloppe des cellules Gram positif (ou Gram+) est constituée d'une membrane plasmique entourée d'une couche épaisse de peptidoglycane. La bactérie Gram négatif (ou Gram-) a seulement une couche fine de peptidoglycane mais est entourée d'une seconde membrane externe agissant comme une barrière (figure 3).

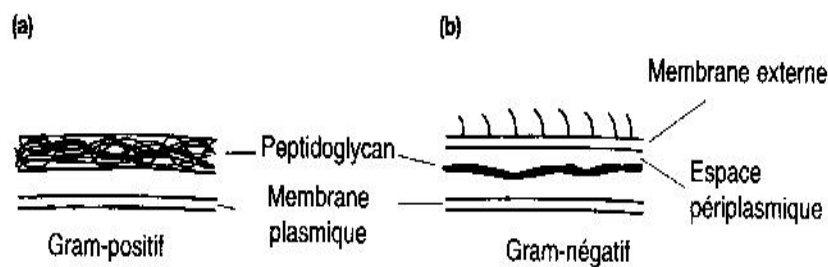


Figure 3 : Structures de la surface d'une cellule bactérienne Gram positif (a) et Gram négatif (b) (76)

Les cellules procaryotes et eucaryotes diffèrent considérablement en ce qui concerne la structure de leur enveloppe cellulaire (figures 1 et 2). De plus, au sein des Procaryotes, les parois des bactéries Gram+ et Gram- ont des compositions chimiques différentes (figure 3). Suivant la structure de la paroi du micro-organisme et la lipophilie des conservateurs, le micro-organisme sera plus ou moins sensible aux conservateurs.

Ce ne sont pas seulement les structures chimiques des conservateurs qui déterminent leur activité, mais la structure physique de la paroi des micro-organismes également. L'effet d'un agent conservateur est donc aussi fonction des espèces de micro-organismes (54).

## **1.2. Contamination des produits et conséquences**

La plupart des micro-organismes ne présente aucun risque pour la santé. Seuls quelques-uns peuvent être considérés comme pathogènes pour l'homme. Ainsi, il est nécessaire de bien faire la distinction entre les micro-organismes contaminants nuisibles et les représentants de la flore cutanée endogène, qui sont indispensables à un bon équilibre cutané (13).

### **1.2.1. Circonstances d'une contamination**

Dans un produit contaminé, le micro-organisme utilise celui-ci comme nourriture pour en tirer de l'énergie. En échange, il diffuse dans le milieu des déchets provenant de cette transformation.

Dans la contamination microbienne des produits, il faut distinguer la contamination primaire qui peut survenir lors de la fabrication, de la contamination secondaire, qui, elle, survient après.

- La contamination primaire peut avoir plusieurs origines. Elle peut être due aux matières premières (eau, produits biologiques d'origine animale, végétale, ou tellurique, colorants ou pigments insolubles, agents de surface...), aux locaux, au matériel, ou encore au personnel chargé de la fabrication, du conditionnement ou de l'entretien. Les bactéries sont les

agents contaminants les plus fréquemment rencontrés dans les produits finis. Les champignons inférieurs (moisissures, levures) sont moins fréquents. Les bactéries du genre *Pseudomonas* sont les plus souvent isolées des produits cosmétiques avant leur utilisation par le consommateur : cette fréquence s'explique par l'origine hydrique de ces germes. Viennent ensuite les bactéries de la famille des *Enterobacteriaceae*, puis les bactéries des genres *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Clostridium*... Les règles de Bonne Pratique de Fabrication (BPF) sont à suivre rigoureusement de façon à éviter toute contamination à ce niveau.

- La contamination secondaire concerne quant à elle le consommateur. Les germes retrouvés dans des produits cosmétiques contaminés par le consommateur ne sont pas les mêmes que ceux présentés précédemment. Il s'agit principalement de bactéries du genre *Staphylococcus* et de moisissures (63).

### **1.2.2. Conséquences d'une contamination**

La contamination microbiologique peut être préjudiciable pour la santé du consommateur, et dans une autre mesure pour le fabricant, pour des raisons économiques.

#### **1.2.2.1. Chez le consommateur**

Dans le cas des cosmétiques, ce risque peut être considéré comme faible. Très peu de cas d'infections liées à l'utilisation de produits contaminés ont été rapportés, connaissant l'importance de produits cosmétiques utilisés dans le monde. En cas d'emploi d'un produit contaminé, le risque sera fonction de la

nature du germe, de l'importance de la contamination du produit et du site corporel où sera déposé le produit. La peau saine, avec sa microflore résidente, constitue une barrière efficace vis-à-vis des micro-organismes exogènes. De plus la quantité du produit déposé par unité de surface cutanée est généralement faible (1 mg/cm<sup>2</sup>) (63).

Le risque sera d'autant plus important que le produit est appliqué sur une peau lésée, au voisinage d'une muqueuse (muqueuse oculaire par exemple), chez le jeune enfant ou encore chez les sujets dont la résistance aux infections est diminuée... Ainsi des ulcérations graves de la cornée ont été rapportées, liées à l'utilisation de mascaras contaminés par *Pseudomonas aeruginosa* (13).

La plupart des contaminations aboutissent à une modification du pH du milieu et à une modification de la composition finale du produit, avec apparition de produits de dégradation qui peuvent constituer par eux-mêmes des irritants, voire dans le cas de fractions protéiques, des allergènes puissants (7).

La contamination microbiologique peut également survenir au niveau alimentaire. Les bactéries ont une place importante dans la contamination microbienne. Leur multiplication au sein d'un aliment peut se traduire par divers signes tels que des odeurs désagréables. Les aliments contenant des glucides, des protéines et des graisses sont des environnements idéaux pour la multiplication des micro-organismes. Par exemple, le lait contaminé subit une série de réactions telles que la production d'acide lactique par *S. lactis*, la croissance d'organismes acido-tolérants et, finalement, la digestion des protéines par les bactéries fermentatives du genre *Clostridium*, ce qui altère la texture et le goût de l'aliment. La production de dioxyde de carbone et de sulfure d'hydrogène durant la contamination est responsable de la présence de bulles

dans les contenants. La principale inquiétude relative à une contamination est liée à la présence de bactéries pathogènes (tableau III).

Bactéries	Maladies	Aliments impliqués
<b>Contaminations alimentaires</b>		
<i>E. coli</i> entéropathogène	Entérite à <i>E. coli</i>	Fromages, viandes
<i>Listeria monocytogenes</i>	Listériose	Produits laitiers
<i>Salmonella thyphimurium</i> , <i>S. enteridis</i>	Salmonellose	Viandes, volailles, œufs, produis laitiers
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	Gastro-enterite	Fruits de mer
<b>Toxi-infections alimentaires (causées par une toxine sécrétée)</b>		
<i>Clostridium perfringens</i>	Intoxication	Viandes et volailles
<i>Clostridium botulinum</i>	Botulisme	Poissons, viandes et aliments sucrés
<i>Bacillus cereus</i>	Intoxication	Viandes, riz, céréales et pommes de terre

Tableau III : Principales maladies et intoxications alimentaires (76)

Par ailleurs, la multiplication des micro-organismes peut donner lieu à l'apparition de composés potentiellement toxiques. Ainsi les bactéries à Gram- (*Escherichia coli* par exemple) produisent des endotoxines thermostables et résistantes à la stérilisation. Le LPS (LipoPolySaccharide), constituant de leur enveloppe externe est pyrogène et induit la production d'interleukine 1 par les monocytes de l'homme contaminé. Les moisissures peuvent aussi produire des métabolites nocifs, comme *Aspergillus flavus* qui produit des aflatoxines toxiques et carcinogènes chez l'animal.

#### 1.2.2.2. Chez le fabricant

Pour le fabricant, la contamination microbienne implique des répercussions économiques. Elle entraîne un coût suite au rejet de lots trouvés contaminés par le laboratoire de contrôle. Ensuite, au cours de l'utilisation, des modifications des caractères organoleptiques et physico-chimiques du produit peuvent survenir, ce qui détourne alors le client de l'achat. On peut observer :

- Un changement de coloration dû soit à la dégradation de composants du produit, soit à la formation de métabolites diffusés par les contaminants (pigments de *Pseudomonas* par exemple) ;
- Une modification des caractères rhéologiques ou de la stabilité : variation de viscosité, rupture des émulsions ;
- L'apparition de gaz, le plus souvent dû au développement de bactéries anaérobies ;
- Un changement olfactif : certains micro-organismes produisent des composés d'odeur plus ou moins désagréable ou qui vont modifier le parfum naturel du produit ;
- Une modification du pH de la préparation, une oxydation, une réduction ou une hydrolyse d'actif ou d'additif..., réactions dues à l'activité des enzymes bactériennes ;
- L'apparition de troubles, floculats dans les préparations limpides, constitués par la biomasse bactérienne et/ou par des composants du produit insolubilisés sous l'influence du métabolisme microbien ;

- L'apparition de colonies parfois pigmentées, en surface des produits pâteux présentés en pots (bactéries du genre *Flavobacterium*, *Micrococcus*, levures, moisissures...). Cette apparition de colonies peut être favorisée par la présence, en surface de la préparation, de gouttelettes d'eau de condensation après fermeture du contenant (pot) (63).

### **1.3. La protection vis-à-vis des micro-organismes**

La protection vis-à-vis des micro-organismes peut être réalisée par stérilisation dans le cas des produits injectables, ou plus communément par addition d'agents antimicrobiens. Ces substances permettent d'éviter la prolifération microbienne qui peut constituer un risque infectieux pour le malade ou le consommateur (de cosmétiques ou d'aliments) et accélérer la détérioration du produit. L'usage des conservateurs en cosmétique remonterait à l'Égypte antique où le sulfate de cuivre aidait à la conservation des fards à paupières (28).

Il faut agir à tous les niveaux de la vie du produit : il importe, en premier lieu, de bien connaître les sources possibles de micro-organismes. On adoptera une hygiène industrielle maximale, en respectant les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), on instaurera un système de protection efficace du produit à l'utilisation, on fixera des taux de contamination maximum pour les produits finis. Aucune norme officielle n'est encore parue à propos de la teneur limite en micro-organismes des préparations cosmétiques. Cependant, la plupart des fabricants respectent les principes suivants, proposés pour la propreté microbiologique des cosmétiques :

- Le taux de micro-organismes viables totaux doit être inférieur ou égal à  $10^3$ / mL ou g de produit.
- L'absence de micro-organismes pathogènes, soit *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* et *Clostridium sp.* doit être totale.

Pour les cosmétiques destinés à être appliqués sur des zones ou organismes sensibles comme les produits pour bébés et produits utilisés autour des yeux, la limite supérieure est ramenée à  $10^2$  micro-organismes/ g ou mL de produit (63).

En 1990, la Cosmetic Toiletry & Perfumery Association Ltd (CTPA) a édité un fascicule de « Microbial Quality Management » (MQM). Cette brochure regroupe un certain nombre de procédures destinées à assurer la fabrication de produits cosmétiques conformes aux spécifications et présentant, par conséquent, un niveau de sécurité microbiologique optimal pour le consommateur. En préambule, les membres de ce comité, qui regroupe les plus grandes firmes cosmétiques américaines, insistent sur certaines notions d'importance capitale :

- La fonction du conservateur est de protéger le produit lors de son utilisation et non pas de se substituer à une hygiène rigoureuse en production.
- La détermination *in situ* de l'efficacité du conservateur adapté à une formule donnée (challenge test microbiologique) est irremplaçable, ce choix ne pouvant s'effectuer de manière satisfaisante sur la seule base de données théoriques.

- A chaque fois que cela est possible, le formulateur doit s'efforcer de développer des produits intrinsèquement hostiles à la prolifération microbienne afin d'éviter l'utilisation de conservateurs chimiques.
- Lorsque l'addition d'un conservateur est inévitable, son choix doit être effectué à un stade précoce du développement du produit et il doit être considéré comme un élément de la formule à part entière.
- Le conditionnement doit être conçu de façon à limiter l'accès des contaminants ainsi que les phénomènes de condensation favorables au développement microbien. Les phénomènes d'inactivation des systèmes conservateurs par les matériaux de conditionnement et la diffusion à travers ceux-ci doivent également être pris en considération.
- L'utilisation de matières premières biodégradables accentue la nécessité d'un système de protection efficace, dans la mesure où ces composés seront plus facilement employés comme source de nutriments par les micro-organismes contaminants.
- Toute modification dans les spécifications des matières premières entrant dans la composition d'un produit peut modifier l'activité du système de protection. Face à une telle situation, de nouveaux challenge tests devront être entrepris afin de vérifier l'efficacité de protection du produit (113).

#### **1.4. Résistance des micro-organismes**

La résistance des micro-organismes est variable selon les espèces considérées. Les formes les plus résistantes sont les endospores des bactéries à

Gram+ qui peuvent survivre dans une eau à 90°C. Similaires aux spores fongiques en ce qui concerne la résistance à la sécheresse, elles sont retrouvées dans la poussière et les sols. De nombreuses bactéries Gram-, en particulier les espèces du genre *Pseudomonas*, se rencontrent plus fréquemment en atmosphère humide. En conditions défavorables, elles peuvent se protéger de la déshydratation en sécrétant d'épaisses membranes muqueuses qui rendent difficile l'accès des molécules antimicrobiennes à la cellule. Ces types bactériens présentent, par conséquent, une résistance particulière aux conservateurs (47).

La résistance des micro-organismes aux conservateurs peut être soit naturelle, concernant par exemple toutes les bactéries d'une espèce donnée vis-à-vis d'un conservateur donné, soit acquise, ne concernant alors que certaines souches devenues résistantes, au sein d'une espèce habituellement sensible.

Chez les bactéries, on distingue la résistance chromosomique qui est liée au phénomène de mutation génétique, phénomène héréditaire, stable dans le temps et rare, et la résistance extra-chromosomique, liée à l'acquisition de fragments d'ADN extra-chromosomique : plasmides et transposons.

On observe trois principaux mécanismes biochimiques de résistance : la résistance par inactivation enzymatique (le micro-organisme sécrète une enzyme inhibant le conservateur), celle par défaut de pénétration (en changeant la structure des membranes) et celle par altération de cible (l'affinité du conservateur pour le micro-organisme se trouve alors réduite) (93).

Un contrôle correctement conduit du produit fini permettra d'écarter les lots accidentellement contaminés lors de la fabrication par des germes résistants au conservateur.

## **2. Définitions et aspects réglementaires**

### **2.1. Les conservateurs dans l'alimentation**

Les conservateurs sont des additifs ajoutés entre autres aux aliments. Le terme d'additif est issu du domaine de l'industrie alimentaire.

Selon la Directive 95/2/CE du Parlement européen et du Conseil du 20 février 1995 concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et édulcorants, on entend par conservateurs « des substances qui prolongent la durée de conservation des denrées alimentaires en les protégeant des altérations dues aux micro-organismes ». L'autorisation et les conditions d'utilisation des conservateurs sont régies par cette même Directive (120).

D'après le décret du 18/09/1989 relatif aux additifs pouvant être employés dans les denrées destinées à l'alimentation humaine, on entend par additif alimentaire « toute substance habituellement non consommée comme aliment en soi et habituellement non utilisée comme ingrédient caractéristique dans l'alimentation, possédant ou non une valeur nutritive et dont l'adjonction intentionnelle aux denrées alimentaires, dans un but technologique, au stade de leur fabrication, transformation, préparation, traitement, conditionnement, transport ou stockage, a pour effet ou peut raisonnablement être estimée avoir pour effet de devenir elle-même ou que des dérivés deviennent, directement ou indirectement, un composant de ces denrées alimentaires » (49).

En Europe, l'utilisation des additifs est strictement règlementée selon le principe dit de « listes positives », adopté en France depuis 1965. Autrement dit ce qui n'est pas expressément autorisé est interdit. La liste globale de ces additifs (soit au total 200 en France) est établie par catégories dans le Codex alimentarius (81). La demande d'autorisation de l'adjonction d'un nouvel additif sur la liste positive comprend un dossier technique, technologique, toxicologique et analytique.

Au niveau européen, les organismes chargés de l'évaluation de l'innocuité, de l'autorisation, du contrôle et de l'étiquetage des conservateurs sont l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA), la Commission européenne, le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne.

Au niveau international, il existe un Comité mixte d'experts des additifs alimentaires (JECFA : Joint FAO/OMS Expert Committee on Food Additive), qui dépend à la fois de l'Organisation des Nations-Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (120).

Enfin, en France, c'est la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) qui contrôle la présence des additifs dans les produits alimentaires (121). L'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) a, quant à elle, des missions d'évaluation qui comprennent les produits dont l'utilisation peut avoir des conséquences sur la sécurité des aliments. Les conservateurs en font partie.

En France, un nouvel additif ne peut être utilisé qu'après :

- avis de l'AFSSA
- avis du Comité Scientifique de l'Alimentation Humaine (CSAH), au plan communautaire

- qu'un arrêté d'autorisation, co-signé par les ministres chargés de l'économie, de la santé, de l'agriculture et de l'industrie, en précise les modalités d'emploi (doses et produits dans lesquels il peut être employé).

L'évaluation de l'innocuité des conservateurs, de même que de celle de tous les autres additifs, repose sur l'examen de l'ensemble des données toxicologiques disponibles, notamment des observations réalisées sur les modèles humains et animaux. En fonction des données disponibles, on détermine la quantité maximale d'un additif dont l'effet toxique n'est pas démontrable. C'est ce qu'on appelle la « Dose Sans Effet Indésirable Observé » (DSEIO), utilisée pour définir la « Dose Journalière Admissible » (DJA) pour chaque additif alimentaire. La DJA respecte une bonne marge de sécurité et indique la quantité d'additif alimentaire qui peut être consommée quotidiennement, tout au long de la vie, sans aucun effet néfaste sur la santé (120).

Les conditions d'emploi des additifs alimentaires dans les denrées alimentaires peuvent être fixées selon le principe de la quantité suffisante (*quantum satis*). En vertu de ce principe, aucune quantité maximale n'est fixée pour l'utilisation de ces additifs alimentaires. Toutefois, ceux-ci doivent être employés conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), la dose utilisée ne dépassant pas la quantité strictement nécessaire pour obtenir l'effet désiré, et à condition de ne pas induire le consommateur en erreur (50).

Les additifs doivent obligatoirement être mentionnés sur l'étiquette des denrées alimentaires, soit en clair (par exemple : « méthylparaben »), soit à l'aide d'un code précédé du nom de la catégorie (par exemple : conservateur E 200 pour l'acide sorbique). Le code de l'additif alimentaire est fixé au niveau

européen. Il se compose de la lettre « E » suivie d'un numéro permettant d'identifier facilement la catégorie. Par exemple :

- 100 pour les colorants
- 200 pour les conservateurs
- 300 pour les agents anti-oxygènes
- 400 pour les agents de texture (49)

On dénombre 48 conservateurs antimicrobiens utilisés comme additif alimentaire (81). En voici la liste:

- Acide sorbique et ses sels (E 200, 201, 202, 203)
- Acide benzoïque et ses sels (E 210, 211, 212, 213)
- Parahydroxybenzoates et leurs sels (E 214, 215, 216, 217, 218, 219)
- Anhydride sulfureux et sulfites (E 220, 221, 222, 223, 224, 228)
- Dérivés de la structure phényle (E 230, 231, 232)
- Thiabendazole (E 233)
- Nisine (E 234)
- Natamycine (E 235)
- Acide formique et dérivés (E 236, 237, 238)
- Hexaméthylènetétramine (E 239)
- Acide borique et dérivés (E 240, 241)
- Dicarbonate de diméthyle (E 242)
- Nitrites et nitrates (E 250, 251, 252)
- Acide acétique et ses sels (E 260, 261, 262, 263)
- Acide lactique (E 270)
- Acide propionique et ses sels (E 280, 281, 282, 283)
- Anhydride carbonique (E 290)
- Acide malique (E 296)
- Acide fumarique (E 297) (121)

On distingue :

- Les agents conservateurs minéraux comme les nitrates, nitrites, anhydride sulfureux et sulfites, anhydride carbonique et bicarbonates...
- Les agents conservateurs organiques comme l'acide acétique, benzoïque, citrique, tartrique, lactique, formique, propionique... (81)

## **2.2. Les conservateurs en cosmétologie**

Selon la Directive européenne n° 76/768/CEE du 27 juillet 1976 modifiée, les agents conservateurs : « sont des substances ajoutées comme ingrédients à des produits cosmétiques principalement pour inhiber le développement de micro-organismes dans ces produits ».

La liste des conservateurs autorisés dans les produits cosmétiques est répertoriée dans l'Annexe VI de cette même Directive. La première partie comporte la liste des agents conservateurs admis ; la deuxième présente la liste des conservateurs provisoirement admis.

A des concentrations différentes de celles prévues dans l'Annexe, certaines substances (marquées d'un astérisque) peuvent être ajoutées à d'autres fins (déodorants dans les savons, agents antipelliculaires dans les shampoings par exemple).

On peut noter cependant que certains ingrédients non classés parmi les conservateurs peuvent posséder des propriétés antimicrobiennes et peuvent, de

ce fait, contribuer à la conservation des cosmétiques. C'est le cas de nombreuses huiles essentielles et de quelques alcools (52).

Dans l'inventaire publié au Journal Officiel des Communautés Européennes (JOCE) du 1<sup>er</sup> juin 1996, tout conservateur porté sur la liste est accompagné :

- de son nom INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients), une nomenclature développée par l'Industrie au niveau international, nom figurant sur les emballages cosmétiques
- du numéro CAS (code de référence appliqué aux substances chimiques, reconnu au niveau international)
- du numéro EINECS (European Inventory of Existing Commercial Substances) ou ELINCS (European List of Notified Chemical Substances), lorsque le conservateur est répertorié dans l'inventaire européen des substances chimiques
- de son nom chimique ou IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry)
- de sa fonction (28).

On notera que selon les normes européennes, l'étiquetage commun des cosmétiques commence par « INGREDIENTS », puis il est suivi du nom INCI des ingrédients, classés par ordre décroissant de quantité dans le produit jusqu'à atteindre la concentration de 1% (88). Du fait des faibles doses d'emploi, les conservateurs apparaissent le plus souvent en fin de liste.

### **2.3. Les conservateurs dans les médicaments**

Les Excipients à Effet Notoire (EEN) sont, selon l'AFSSAPS, « des excipients dont la présence peut nécessiter des précautions pour certains patients ».

Sur les 39 excipients à effet notoire répertoriés, on en dénombre 10 qui sont des conservateurs : l'acide borique et ses sels, l'acide benzoïque et benzoate, l'alcool benzylique, l'acide sorbique et ses sels, le bronopol, le chlorure de benzalkonium, le formaldéhyde, le paraformaldéhyde, les parahydroxybenzoates et leurs sels, et les sulfites (51). Le Vidal présente le tableau des EEN et décrit les risques encourus. Ainsi les parahydroxybenzoates ou parabens peuvent entraîner des dermatites de contact et exceptionnellement des réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes.

D'après l'article R 5143, le conditionnement extérieur du médicament doit comporter 19 mentions légales dont la liste des Excipients à Effet Notoire.

## **3. Mécanismes d'action des conservateurs**

On distingue deux mécanismes d'action, suivant le type de conservateur antimicrobien utilisé.

- Les conservateurs bactéricides tuent directement les bactéries : c'est une action dite irréversible.

- Les conservateurs bactériostatiques inhibent la multiplication des bactéries. C'est une action dite réversible car ils ne tuent pas les micro-organismes.

Dans tous les cas, le conservateur doit agir sur les micro-organismes tout en préservant les cellules humaines. Cette différence de toxicité vis-à-vis de ces deux types de cellules s'explique par leurs différences de structure.

Les conservateurs agissent sur les micro-organismes de façon différente selon le conservateur considéré, à un niveau bien déterminé de la structure ou du métabolisme du micro-organisme, appelé site d'action ou cible du conservateur.

L'action peut se situer au niveau de la paroi bactérienne, des membranes, au niveau ribosomal sur la synthèse des protéines, ou au niveau des acides nucléiques et des enzymes associées... (63)

Ainsi, le formaldéhyde et ses dérivés agissent en formant des ponts méthylène entre les acides aminés constitutifs des protéines membranaires, ce qui déstabilise de manière irréversible les membranes (28). Le chlorure de benzéthonium ainsi que les alcools altèrent la membrane des micro-organismes en solubilisant les lipides membranaires. Les acides organiques, eux, déséquilibrent le gradient osmotique à travers la membrane cytoplasmique (24).

Les mélanges de conservateurs présentent de nombreux avantages comme la possibilité de diminuer la concentration de chaque éléments et par là même les éventuels effets secondaires, et augmenter l'efficacité par synergie (28).

## **4. Qualités requises d'un conservateur**

Aucun conservateur ne remplit tous les critères d'un système idéal. En pratique, on utilise des associations de conservateurs.

Si le conservateur idéal existait, il devrait présenter les critères suivants (en plus d'une conformité aux réglementations en vigueur) :

### **4.1 Innocuité**

Le conservateur doit être dénué de tout effet toxique, irritant, sensibilisant, au niveau de la peau ou des membranes muqueuses, à la concentration utilisée pour la conservation, à court et à long terme. En pratique, les conservateurs les plus efficaces sont souvent les plus toxiques.

### **4.2. Spectre d'activité**

Le conservateur doit présenter un large spectre d'activité. Il doit être efficace contre les bactéries Gram+ et Gram-, les levures et les moisissures.

De plus, un haut niveau d'activité est demandé aux concentrations les plus faibles possibles, aussi bien pour diminuer la toxicité que le coût.

### **4.3. Solubilité dans l'eau**

Les micro-organismes se multiplient en phase aqueuse ; il est donc important que le conservateur se maintienne à concentration efficace dans la

phase hydrophile du produit, d'où l'importance de la solubilité du conservateur dans l'eau.

Quand le produit en question est une émulsion, deux phases, hydrophile et lipophile, sont présentes, et le coefficient de partage du conservateur est déterminant.

Idéalement, un conservateur doit posséder une grande solubilité en phase aqueuse et une basse solubilité dans la phase grasse, donnant ainsi un coefficient de partage ou de répartition huile/eau faible (K).

- Si  $K < 1$ , le conservateur aura un caractère hydrophile marqué
- Si  $K > 1$ , le conservateur aura un caractère lipophile marqué

Le coefficient de répartition varie en fonction du pH de la formulation et de la nature de la phase lipophile.

Ainsi, pour deux conservateurs ayant une concentration active identique et introduits à concentration égale dans une émulsion, le plus actif sera celui ayant le plus faible coefficient de partage huile/eau (63).

#### **4.4. pH de la formulation**

La plupart des bactéries se développent à un pH neutre ou proche de la neutralité, contrairement aux levures et moisissures pour lesquelles un pH acide (de 3 à 6) semble idéal, comme le montre le tableau IV.

Organismes	Croissance possible à pH
Levures	1,5 à 8,5
Staphylocoques	4,5 à 8,5
<i>Pseudomonas</i>	3,0 à 11,0

*Tableau IV : pH de croissance de micro-organismes*

Etant donné que les micro-organismes peuvent supporter des variations de pH allant de 1,5 à 11, le conservateur idéal devrait être actif sur toute cette fourchette. En pratique, la majorité des préparations cosmétiques est ajustée à un pH voisin de la neutralité, pH qui permet la meilleure tolérance cutanée.

De plus, l'efficacité de nombreux conservateurs est étroitement liée au pH du milieu. Le pH d'un produit doit par conséquent être stable dans le temps. Ainsi, les acides faibles organiques ionisables, utilisés comme conservateurs antimicrobiens (acide benzoïque, déhydroacétique, salicylique, sorbique), ne sont actifs qu'à l'état d'acide indissocié. La proportion active dépend du pH du système et de la constante de dissociation de l'acide concerné (63). Les composés organiques sont d'autant plus actifs contre les bactéries que le pH est acide. Leur activité diminue notablement avec l'augmentation du pH (88). L'activité antimicrobienne des phénols est aussi fortement dépendante du pH (28).

Les esters de l'acide p-hydroxybenzoïque se comportent comme des acides plus faibles et sont de ce fait moins affectés par le pH. Par exemple, à pH 8,5, le méthylparaben se trouve encore environ à 50% sous forme indissociée.

D'autres conservateurs, dont les cationiques, sont actifs seulement sous leur forme ionisée. Ainsi, les ammoniums quaternaires, actifs à pH alcalin, perdent progressivement leur activité avec la diminution du pH.

Certains conservateurs sont dépendants du pH en raison de leur instabilité chimique, tel le Bronopol qui perd son activité, en raison de sa dégradation, plus rapidement au-dessus de pH 7 qu'à pH 4 (63).

#### **4.5. Propriétés physiques**

Le conservateur idéal devrait être incolore, inodore et insipide dans le produit fini. En outre, il doit être facile à utiliser et incorporer.

#### **4.6. Volatilité**

Les conservateurs devraient être non-volatiles, évitant une perte d'activité si le produit est sujet à des élévations de température, que ce soit pendant la fabrication ou durant son usage.

#### **4.7. Compatibilité**

Il faut considérer la compatibilité du conservateur avec le processus de fabrication, ainsi qu'avec les matériaux de conditionnement.

Une qualité fondamentale pour le conservateur est qu'il doit être compatible avec tous les autres composants du produit, en particulier en ce qui concerne les trois types de tensioactifs, comme indiqué ci-dessous :

- Anioniques : beaucoup de tensioactifs anioniques présentent une activité antimicrobienne à des concentrations supérieures à celles utilisées pour leur usage classique d'émulsionnant, mais ne contrent pas le développement des bactéries Gram- et des champignons. Ils peuvent parfois interférer sur l'activité du conservateur.
- Cationiques : les tensioactifs cationiques possèdent souvent une bonne activité antimicrobienne et procurent une protection supplémentaire vis-à-vis des micro-organismes, quand ils sont utilisés avec des conservateurs. Ils interfèrent rarement sur l'activité du conservateur.
- Non ioniques : les tensioactifs non ioniques ne présentent aucune activité antimicrobienne et constituent un bon substrat pour la croissance des micro-organismes. Ils interfèrent souvent de façon négative sur l'action du conservateur.

Le pouvoir inhibiteur des tensioactifs, augmentant avec leur liposolubilité, serait dû à une solubilisation micellaire des conservateurs par ces agents de surface et à la formation de complexes. Les conservateurs les plus touchés sont les parabens, les phénols substitués et les ammoniums quaternaires (63). Ainsi, dans le cas des phénols, ce sont les tensioactifs cationiques et non ioniques qui ont un impact négatif (28).

En outre, il faut aussi considérer la compatibilité du conservateur avec des sels métalliques, en particulier les sels d'aluminium, zinc et fer (63).

Ainsi le formaldéhyde est un conservateur compatible avec la plupart des tensioactifs, mais ne peut pas s'employer avec les sels d'ammonium, les protéines, les sels de métaux lourds et le peroxyde d'hydrogène (28).

On doit également considérer la compatibilité du conservateur avec les matériaux de conditionnement, tel que le caoutchouc naturel. Certains polymères synthétiques, comme le polyéthylène dans des contenants en plastique, peuvent adsorber de nombreux composants du produit conditionné, et en particulier les conservateurs (119).

#### **4.8. Stabilité**

Idéalement, les conservateurs devraient être hautement stables vis-à-vis de la température, l'air, l'humidité, la lumière, l'eau, le pH..., conférant ainsi une grande flexibilité d'utilisation, dans des procédés de fabrication divers.

#### **4.9. Efficacité à long-terme**

Les conservateurs devraient maintenir leur efficacité durant toute la vie du produit. Ils doivent présenter une activité constante dans le temps. De plus, ils ne doivent pas être dégradés, évitant ainsi le risque de produire des métabolites pouvant modifier les caractéristiques du produit, ou bien néfastes à la santé de l'utilisateur.

#### **4.10. Coût**

Un conservateur doit être rentable, facilitant ainsi son utilisation sur une base commerciale peu onéreuse (56).

Cette liste de paramètres pouvant intervenir sur l'activité du conservateur montre qu'il est indispensable de contrôler l'efficacité de la protection antimicrobienne du produit terminé, et, autant que possible, dans le conditionnement prévu pour sa commercialisation.

### **5. Evaluation de l'efficacité d'un système conservateur**

L'efficacité d'un système conservateur peut être évaluée par le challenge test décrit aux diverses pharmacopées française, européenne, américaine.

C'est un test efficace et très prédictif qui permet de prévoir la conservation du produit dans le temps (exigence légale quant à la date de péremption d'un produit) et d'éviter des réactions d'intolérance imprévisibles liées à un développement bactérien non contrôlé. Il a une importance sur le plan marketing : l'aspect du produit n'évoluera pas dans le temps.

En pratique, on ensemence le produit fini (protégé par son système conservateur) avec des souches bactériennes et fongiques décrites dans les Pharmacopées française, européenne ou américaine, à raison de  $10^6$  UFC/ mL (Unités Formant Colonies/ mL). Les micro-organismes choisis par les instances réglementaires sont des souches pathogènes pour l'être humain (par exemple : *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*,

*Escherichia coli*, *Aspergillus niger*) et certaines d'entre elles sont difficiles à détruire, voire résistantes à certains types de conservateurs (7). L'inoculum de cellules bactériennes se fait à 30-35°C pendant 18 à 24h, celui de *C. albicans* à 20-25°C pendant 48h, et celui d'*A. niger* à 20-25°C pendant une semaine.

On dénombre les bactéries et les champignons survivants à J2, J7, J14 et J28. En fonction du pourcentage de diminution dans le temps, on en déduit l'efficacité du système conservateur ; les critères d'acceptation varient pour les diverses catégories de préparations, selon le degré de protection recherché (7).

Les critères recommandés par la Pharmacopée européenne 3<sup>ème</sup> édition pour l'évaluation de l'activité antimicrobienne, pour les préparations pour application locale, sont donnés dans le tableau V en termes de réduction logarithmique du nombre de micro-organismes viables par rapport à la valeur obtenue pour l'inoculum.

Les critères A représentent l'efficacité qu'il est recommandé d'atteindre. Dans des cas justifiés, lorsque ces critères A ne peuvent être respectés, par exemple, en raison d'une augmentation du risque de réactions indésirables, des critères B s'appliquent.

		Réduction logarithmique			
		2 j	7 j	14 j	28 j
Bactéries	A	2	3	-	NI
	B	-	-	3	NI
Champignons	A	-	-	2	NI
	B	-	-	1	NI

NI : pas d'augmentation

Tableau V : critères d'efficacité A et B d'un conservateur (84)

Les critères recommandés d'efficacité des conservateurs « A » sont :

- pour les bactéries : réduction de 2 log en 2 jours de la population initiale, de 3 log en 7 jours, et pas d'augmentation ultérieure (au 28<sup>ème</sup> jour)
- pour les champignons : réduction de 2 log en 14 jours, sans augmentation ultérieure.

Il n'existe pas aujourd'hui de méthode universellement reconnue ; les différences portent sur les différents points suivants: les micro-organismes utilisés, la préparation et la taille de l'inoculum, le nombre de tests effectués, les temps de prélèvements, les limites de décroissance à observer pour conclure à l'efficacité du conservateur (56).

## **6. Principaux conservateurs utilisés dans les cosmétiques, susceptibles de déclencher des réactions allergiques**

Les conservateurs, molécules très actives, peuvent être sensibilisantes. Le taux de sensibilisation varie en fonction de la fréquence de leur utilisation, différente selon les pays (90).

### **6.1. Le Kathon® CG**

C'est un mélange de 5-chloro-2-méthyl-isothiazolinone et de 2-méthylisothiazolinone. Conservateur à large spectre, il est sur le marché depuis 1975. Son emploi est autorisé dans la plupart des pays (28).

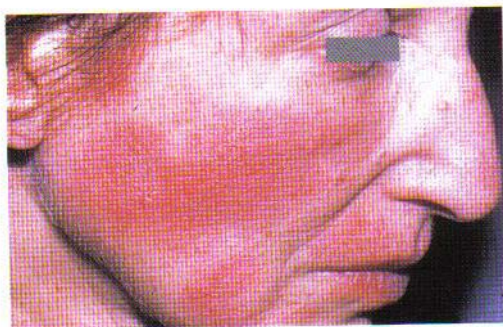
Excellent conservateur anti-bactérien (efficace sur les bactéries Gram+ et Gram-), anti-levurique et anti-moisissures, il a été de ce fait trop largement utilisé dans les produits cosmétiques et a déterminé, vers les années 1990, des sensibilisations fréquentes (de 4 à 10% selon les pays européens) qui ont justifié une limitation de son emploi (69).

Utilisé à la concentration de 15 ppm dans les produits rincés (shampoings, savons liquides, gels douches), il entraîne parfois des prurits du cuir chevelu ou de tout le corps, d'intensité modérée.

Dans les produits non rincés (crèmes de soin) où il est employé à la concentration maximale de 7,5 ppm, il peut provoquer des érythèmes eczématiformes du visage, du cou et des mains ou un érythème palpébral très prurigineux.

Inclu dans de nombreux rouges à lèvres, il peut être à l'origine de chéilites sèches dont le diagnostic étiologique est souvent méconnu (88).

Exceptionnellement, il a pu être responsable d'éruptions aiguës et étendues ou de lésions pseudo-lupiques ou pseudo-lymphomatoïdes notamment au niveau de la face (Figure 4)



*Figure 4 : Dermatite pseudo- lymphomatoïde au Kathon® CG (88)*

## **6.2. L'Euxyl® K 400**

Ce conservateur est un mélange de deux composés chimiques très différents : le phénoxyéthanol (80%) et le méthyldibromoglutaronitrile (20%). Il était utilisé dans les crèmes de soin, laits, shampooings, gels, mousse de bains et certains produits solaires. Depuis le 16 juillet 2004, le méthyldibromoglutaronitrile, responsable d'un grand nombre d'allergies en Europe, est limité aux produits rincés.

Cliniquement, ce conservateur peut provoquer des eczémas très aigus, notamment du visage. Les applications sur peau lésée de certaines préparations peuvent être à l'origine de réactions particulièrement graves et étendues. Des cas d'urticaire de contact ont été décrits suite à l'application d'un gel d'échographie contenant ce conservateur (28).

## **6.3. Les parabens**

L'hypersensibilité vis-à-vis des parabens est traitée dans la troisième partie de cette thèse.

## **6.4. Le formaldéhyde (ou formol) et ses dérivés**

Le formaldéhyde et ses dérivés, actifs contre de nombreux micro-organismes, sont après les parabens, les conservateurs les plus employés en cosmétique (28).

### **6.4.1. Le formaldéhyde**

Il semble que l'innocuité du formaldéhyde soit actuellement remise en cause. Il est de moins en moins utilisé en cosmétologie où il peut être à la fois irritant et sensibilisant. Fortement volatiles, ses vapeurs sont source d'irritation pour les muqueuses (28). Sa présence à faible concentration dans les shampooings et savons entraîne peu d'intolérance du fait du temps de pose court et du rinçage. Par contre, au niveau des ongles où il est utilisé dans les durcisseurs, il peut provoquer un périonyxis de contact et même une véritable onycholyse. Par voie systémique, il peut provoquer des troubles digestifs et des diarrhées (88). D'après certaines études, il serait cancérigène chez le rat (28).

Une allergie croisée avec un ou plusieurs conservateurs libérateurs de formol peut conforter le diagnostic positif d'allergie au formol (88, 51, 28).

Dans la Directive européenne 76/768/CEE modifiée, il est spécifié que tous les produits contenant du formol ou des substances de l'Annexe en libérant doivent porter obligatoirement sur l'étiquetage la mention « contient du formaldéhyde » dans la mesure où la concentration en formol du produit fini dépasse 0,05%. La concentration maximale autorisée en formaldéhyde et paraformaldéhyde est de 0,2% dans les cosmétiques, excepté pour les produits destinés à l'hygiène buccale où elle est de 0,1%. Le formaldéhyde et le paraformaldéhyde sont interdits dans les aérosols du fait de leur toxicité pulmonaire (28).

### **6.4.2. Les dérivés du formaldéhyde**

Les aspects négatifs du formol évoqués précédemment ont poussé la recherche en direction d'autres aldéhydes qui en solution aqueuse libèreront la

molécule de formaldéhyde. On peut citer comme libérateurs de formol le Quaternium 15, l'Imidazolidinyl Urée, la Diazolidinyl Urée, le bronopol, la DMDM hydantoïne.

Ces « précurseurs » ont l'avantage de provoquer une moindre irritation, présentent une toxicité plus faible, et offrent une plus grande compatibilité avec les autres ingrédients (28).

Le QUATERNIUM 15 est un ammonium quaternaire bactéricide, et, de façon moindre, antifongique. Il est très utilisé en cosmétologie, notamment dans les shampooings, lotions, crèmes et produits d'usage capillaire (colorants en particulier). La fréquence de sensibilisation est faible et donc à l'origine de peu de dermatites de contact, la localisation palpébrale étant la plus fréquente. Il n'existe pas forcément d'allergie croisée ou concomitante avec les autres libérateurs de formol.

L'IMIDAZOLIDINYL UREE est souvent associé aux parabens dans les produits cosmétiques, notamment les lotions hydratantes, les fards à paupières, les gels capillaires. Il peut être allergisant par lui-même ou éventuellement par la libération de formol, la fréquence est cependant assez faible. On observe en général des réactions croisées avec le Diazolidinyl Urée (88).

Le DIAZOLIDINYL UREE est souvent associé aux parabens ou à d'autres conservateurs actifs vis-à-vis des champignons. Son pouvoir allergisant semble supérieur à celui de l'Imidazolidinyl Urée. La sensibilisation peut être due à la fois à la molécule elle-même ou au formol libéré.

Le BRONOPOL (bromo-2-nitro-2-propan-1,3-diol) est un faible libérateur de formol. Actif essentiellement vis-à-vis des bactéries, il est toujours

employé avec d'autres conservateurs et est responsable de très peu de dermatites de contact. Il est employé essentiellement dans les fonds de teint, les produits de maquillage et les produits capillaires. Par voie systémique, il peut provoquer des troubles digestifs et des diarrhées (88).

Sachant qu'un rouge à lèvres constitue un système anhydre, il y a peu de chance que les micro-organismes s'y développent. Cependant, pendant l'utilisation, le produit est régulièrement mis en contact avec la bouche et de ce fait, est soumis à la contamination par les bactéries ou moisissures. Il est courant d'ajouter un conservateur lipophile dans les rouges à lèvres. Ainsi, le butylparaben est parfois utilisé, mais son efficacité contre les micro-organismes de surface est limitée, tellement sa lipophilie est importante. C'est pourquoi on lui préfère le bronopol, qui présente une efficacité supérieure, car il agit aussi sur la surface supérieure aqueuse du fait de sa moindre lipophilie (56).

La DMDM hydantoïne utilisée dans les cosmétiques semble être sensibilisante dans 1% des cas. Elle peut provoquer des chéilites.

### **6.5. Les phénols**

Ils sont utilisés en cosmétique depuis le XIX<sup>ème</sup> siècle. Le taux d'incorporation de ces composés hydrosolubles est inférieur à 2%.

De nombreux phénols, notamment le chloroxylénol et le thymol, sont actifs contre les bactéries et les champignons. Le phénoxyéthanol, qui est un éther de glycol, est l'un des phénols les plus utilisés dans les produits de soin, et est plus particulièrement actif contre les Gram- (28).

## **6.6. Les tensio-actifs quaternaires**

Certains sont antimicrobiens. En raison de leur très bonne solubilité dans l'eau, ils sont destinés à être placés en phase aqueuse. Le chlorure de benzalkonium est antibactérien, particulièrement sur les Gram+ (28). Il est irritant et peut également être sensibilisant. Il peut être à l'origine d'un bronchospasme. Par voie ophtalmique, il entraîne un risque d'altération des lentilles de contact (88). Le chlorure de benzethonium est actif contre les algues et les champignons.

## **6.7. Les alcools**

Les alcools tels que l'éthanol, le chlorobutanol, les alcools dichlorobenzyle, benzylique, phényléthylique sont communément employés en raison de leurs propriétés antimicrobiennes. Leurs propriétés dépendent de leurs concentrations. Bien qu'il s'agisse d'un diol, le propylène glycol est rattaché à ce groupe.

L'éthanol et le propylène glycol sont efficaces à une concentration supérieure à 15%. En revanche, l'alcool benzylique et le chlorobutanol sont actifs à des concentrations très nettement inférieures (respectivement 1 à 3%, et 0,5%) (28).

Utilisé comme antiseptique dans la parfumerie et les produits de coiffure, l'alcool benzylique peut provoquer une réaction allergique, immédiate ou retardée, notamment chez les sujets sensibilisés au baume du Pérou, en raison d'une réaction croisée (le baume du Pérou est d'ailleurs désormais interdit en

cosmétologie). L'alcool benzylique est contre-indiqué chez les enfants de moins de 3 ans.

### **6.8. Les composés organiques**

De nombreux composés organiques sont antimicrobiens, tels que les acides benzoïque et sorbique, le benzoate de sodium et le sorbate de potassium (28).

L'acide benzoïque et benzoate peuvent causer par voie topique de faibles irritations de la peau, des yeux et des muqueuses (en outre, ils peuvent augmenter le risque de jaunisse chez le nouveau-né par voie parentérale).

L'acide sorbique est irritant pour les yeux et la peau mais peu sensibilisant. Il peut cependant provoquer un urticaire de contact (88).

### **6.9. Divers**

- La chloracétamide présente une incidence de sensibilisation assez faible.
- La chlorhexidine est plus irritante que sensibilisante. Cependant on a rapporté des réactions allergiques à type d'eczéma et des réactions immédiates à type d'urticaire ou même anaphylactoïdes.
- Le triclosan, conservateur à large spectre, est utilisé comme antiseptique dans les déodorants et savons et est également peu sensibilisant.

- Les sulfites peuvent provoquer des réactions allergiques, y compris des chocs anaphylactiques et des bronchospasmes (88, 51).

## **7. Choix du système conservateur**

L'efficacité d'un conservateur dans un produit quel qu'il soit (cosmétique, médicament, aliment) va dépendre du pH du milieu, de sa dose d'emploi, de son coefficient de répartition, des micro-organismes présents, de la présence de particules solides, de la température, de la présence d'huile naturelle, du conditionnement (56).

Tout est fonction de la formulation de base du produit. Certaines molécules inhibent l'action de certains types de conservateurs : on peut noter l'incompatibilité des protéines avec le formaldéhyde, des tensioactifs non ioniques et cationiques avec les phénols (28), du sorbitol avec les parabens (6)... La liste n'étant pas exhaustive, chaque formulation devra être étudiée en fonction de ces paramètres.

Un compromis doit être réalisé entre un bon système conservateur et une bonne tolérance. Il faut faire particulièrement attention au surdosage : des réactions d'irritation sont possibles comme dans le cas des thiazolinones, des donneurs de formol et également des parabens à un moindre niveau.

La solution est l'utilisation de plusieurs conservateurs différents en plus petite quantité, mais en synergie (7).

Cependant, certaines formulations peuvent posséder une auto-protection suffisante et ne pas nécessiter l'ajout d'un conservateur anti-microbien. Cette auto-protection peut être la conséquence :

- des caractéristiques physico-chimiques de la formulation (pH très acide, quantité d'eau libre très faible ou inexistante) ;
- de la présence suffisante d'actifs ou d'additifs possédant des propriétés antimicrobiennes et introduits dans la formulation pour une autre fonction que la conservation : certains acides gras à chaîne moyenne et leurs dérivés (ex : monolaurine, lipoaminoacides...), les huiles essentielles, les alcools (éthylrique, benzylique...), les glycols aliphatiques (glycérine, propylène glycol, butylène glycol...), les agents anti-oxydants (BHT ou butylhydroxytoluène, BHA ou butylhydroxyanisol...) (63). Ainsi, un conservateur est inutile pour tout cosmétique ayant une teneur suffisante en éthanol (70%), n-propanol ou isopropanol (50%) (114).
- de leur forme cosmétique : conditionnement pressurisé, poudre... (63)

Les conservateurs les plus connus dans l'industrie cosmétique sont les parabens : leur première utilisation remonte à 1924 dans les médicaments (97). C'est cette classe de conservateurs que nous allons étudier en détail dans la seconde partie de notre travail.

## II. LES PARABENS : DES CONSERVATEURS OMNIPRESENTS

### 1. Présentation chimique des parahydroxybenzoates (PHB) ou parabens

#### 1.1. Structure chimique

Sous le nom générique de PARABENS sont réunis les esters de l'acide para-hydroxybenzoïque ou parahydroxybenzoates (PHB), ainsi que leurs dérivés sodiques (23).

Les parabens résultent de l'estérification en C4 de l'acide para-hydroxybenzoïque par un alcool, en présence d'un catalyseur acide :

- Méthanol : PHB de méthyle ou méthylparaben
- Ethanol : PHB d'éthyle ou éthylparaben
- Propanol : PHB de propyle ou propylparaben
- Isopropanol : PHB d'isopropyle ou isopropylparaben
- Butanol : PHB de butyle ou butylparaben
- Isobutanol : PHB d'isobutyle ou isobutylparaben
- Hexanol : PHB d'hexyle ou hexylparaben
- Isodécanol : PHB d'isodécyle ou isodécylparaben
- Alcool benzylique : PHB de benzyle ou benzylparaben
- Phénoxyéthanol : PHB de phénoxyéthyle ou phénoxyéthylparaben
- Hexamidine : PHB d'hexamidine ou hexamidineparaben (sel)

Ces esters existent sous forme de sels sodiques, potassiques ou calciques  
(59)

La figure 5 présente les structures chimiques des principaux parabens.

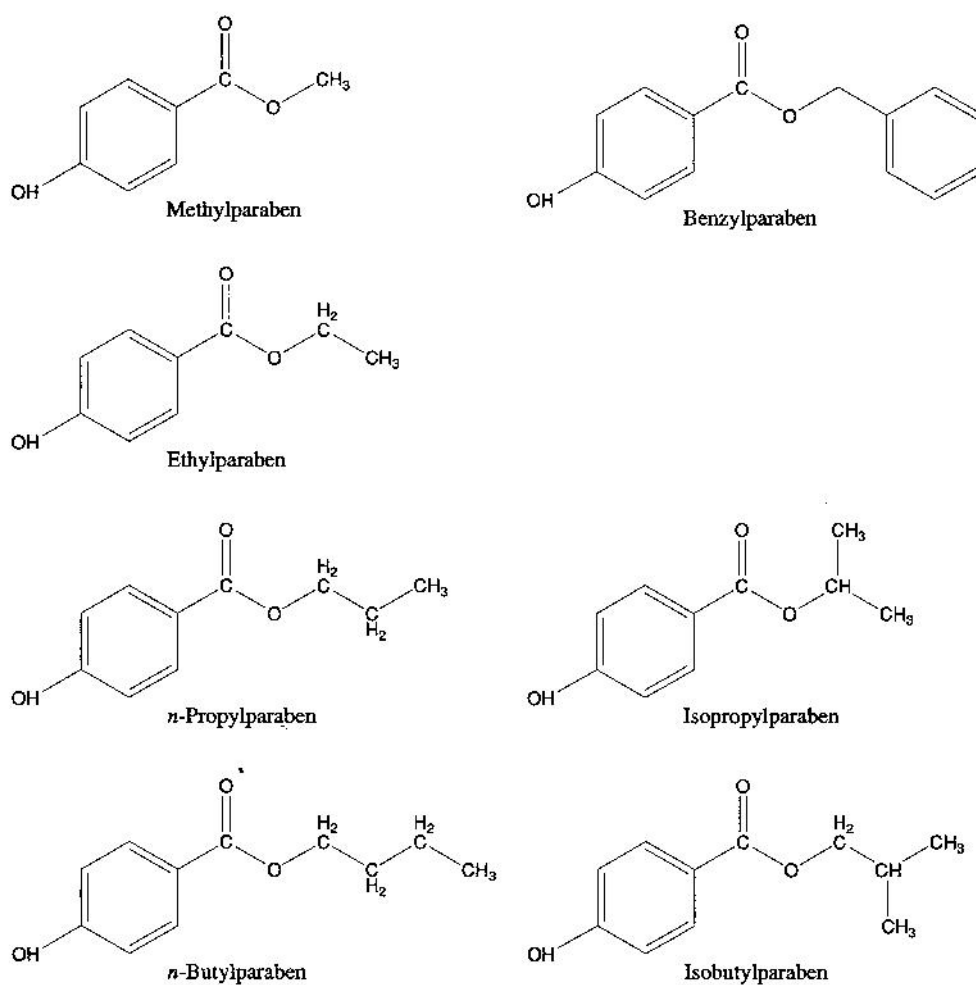


Figure 5 : Structures des principaux parabens (42)

## 1.2. Propriétés physico-chimiques

Le tableau VI résume quelques propriétés chimiques des quatre principaux parabens.

Caractéristiques	Méthyl	Ethyl	Propyl	Butyl
Formule chimique	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>
Poids moléculaire	152,16	166,18	180,21	194,23
Point de fusion (°C)	131	116-118	96-98	68-69
Point d'ébullition (°C)	270-280	297-298	-	-
Indice de réfraction	1,525	1,505	1,505	
pKa	8,17	8,22	8,35	8,37

*Tableau VI : Propriétés physico-chimiques des parabens (106)*

Les parabens se présentent comme des petits cristaux incolores ou des poudres cristallines blanches ou sensiblement blanches, inodores et insipides (ou possèdent un léger goût de brûlé) (107).

D'après les monographies de la Pharmacopée européenne V<sup>ème</sup> édition, les esters de l'acide para-hydroxybenzoïque doivent contenir au moins 98,0% et au maximum l'équivalent de 102% d'ester, calculé par rapport à la masse de substance anhydre (85).

Ils ont un coefficient de partage huile/eau défavorable : les acides sont peu solubles dans l'eau : la solubilité décroît du méthyle (0,25%) au butyle (0,015%) ; elle augmente avec la température. Ils sont facilement solubles dans l'alcool et le méthanol. En revanche, leurs sels de sodium sont parfaitement solubles dans l'eau (85).

Ils sont stables dans l'air et résistants à l'hydrolyse et aux solutions acides. L'allongement de la chaîne alkyle augmente la résistance à l'hydrolyse (106). En revanche, ils s'hydrolysent dans des solutions alcalines et à un pH supérieur à 7 (107).

Les sels de sodium sont très hygroscopiques et leur dégradation par hydrolyse transforme le paraben en acide para-hydroxybenzoïque et en alcool, puis en phénol par décarboxylation (63).

## **2. Identification des parabens**

### **2.1. Les parabens dans l'industrie**

Dénomination internationale	Numéro CAS	N° d'additif alimentaire
Méthylparaben	CAS n° [99-76-3]	E 218
Sel sodique	CAS n° [5026-62-0]	E 219
Ethylparaben	CAS n° [120-47-8]	E 214
Sel sodique	CAS n° [35285-68-8]	E 215
Propylparaben	CAS n° [94-13-3]	E 216
Sel sodique	CAS n° [35285-69-9]	E 217
Isopropylparaben	CAS n° [4191-73-5]	
Butylparaben	CAS n° [94-26-8]	
Isobutylparaben	CAS n° [4247-02-3]	
Phénylparaben	CAS n° [17696-62-7]	
Benzylparaben	CAS n° [94-18-8]	
Phénoxyéthylparaben	CAS n° [55468-88-7]	

*Tableau VII: Identification des parabens par dénomination internationale, numéro CAS et n° d'additif alimentaire (59)*

Dans le domaine de l'industrie alimentaire, les seuls parabens autorisés sont les méthylparaben, éthylparaben et propylparabens et leurs sels.

Dans la littérature, les méthylparaben, éthylparaben et propylparaben sont commercialisés respectivement sous le nom de Nipagine® M, Nipagine® A et Nipasol® (23).

Pour identifier les parabens dans un produit, on utilise la Chromatographie en milieu Liquide à Haute Performance (HPLC) (88).

## **2.2. Les parabens à l'état naturel**

Les parabens sont obtenus après une synthèse chimique comme on l'a vu précédemment. Mais on peut également trouver des parabens à l'état naturel dans la plante *Rubus chamaemorus L.* ou « cloudberry », également dans le fruit de passion jaune, le vin blanc, les vins liquoreux et la vanille Bourbon.

En 1998, le propylparaben a aussi été détecté dans la partie aérienne de la plante *Stocksia brahuica* (famille des Sapindacées) (3).

On notera également que Goodwin a identifié en 1979 le méthylparaben comme composant des sécrétions vaginales de la chienne pendant l'œstrus. Des analyses de sécrétions à d'autres moments du cycle n'ont pas révélé la présence de ce paraben. Les auteurs de cette étude ont alors suggéré que le méthylparaben était une hormone sexuelle de type phéromone chez le chien (107).

### **3. Mode d'action des parabens**

Malgré le fait qu'on les utilise depuis plus de 50 ans, le mécanisme d'action des parabens n'est toujours pas complètement élucidé (75).

Les parabens sont actifs vis-à-vis d'un grand nombre de micro-organismes. Ils interagissent avec les voies métaboliques clés, l'efficacité étant plus importante vis-à-vis des levures et des moisissures que vis-à-vis des bactéries. Les bactéries à Gram+ sont cependant plus sensibles aux parabens que celles à Gram -.

Les parabens agissent sur les deux phases, germinative et végétative, du développement des micro-organismes. La phase de germination est beaucoup plus sensible aux parabens que la croissance végétative des champignons ou bactéries.

Les parabens présentent de multiples actions biologiques, mais il est généralement admis que leurs effets sur le transport à travers la membrane cellulaire et la paroi cellulosique, et sur le fonctionnement des mitochondries, sont la clé de leur action (106).

Le mode d'action présumé des parabens serait lié à la fixation de ces derniers à la surface de la membrane cytoplasmique des bactéries, ce qui provoquerait une altération et une destruction de cette membrane. Il en résulterait une fuite extra-cellulaire des électrolytes et des constituants vitaux de la bactérie, qui se viderait littéralement de son contenu (12).

Au niveau du cytoplasme, les parabens agissent en provoquant une perturbation de la respiration cellulaire (effet inhibiteur sur la consommation d'oxygène), du transport des électrons et des systèmes enzymatiques d'oxydation.

Une étude récente australienne (2005) examinant les effets des éthylparaben et propylparaben sur l'ouverture des canaux mécano-sensitifs de la bactérie *Escherichia coli*, montre que les parabens interagissent également avec les canaux sensitifs, en forçant leur ouverture, désorganisant ainsi le gradient osmotique dans la bactérie (75).

Une autre étude de 2005 de la faculté de médecine de Marseille confirme ces résultats en démontrant que le propylparaben induit une libération du potassium ( $K^+$ ) cytoplasmique de la bactérie (*E. coli*), de façon tout à fait comparable à l'action de la polymyxine B, antibiotique bien connu (9).

L'importance de l'activité antimicrobienne est proportionnelle à la longueur de la chaîne alkyle. Ainsi la plus faible CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) vis-à-vis des genre mycéliens *Aspergillus*, *Fusarium* et *Penicillium* est celle des butylparaben et propylparaben (comparés au méthylparaben et éthylparaben). Elle est de 1 à 2 mmol.L<sup>-1</sup> (115).

En ce qui concerne l'hydrosolubilité, c'est l'inverse, celle-ci diminue avec le nombre de carbones. Généralement, la réplication microbienne a lieu dans la phase aqueuse. Ainsi, la quantité de parabens dissous dans la phase aqueuse détermine la capacité du conservateur (26).

Dans une étude datant de 1951 portant sur 186 patients sujets à des candidoses à *Candida albicans*, les résultats observés suggèrent que les parabens

peuvent se montrer utiles dans le contrôle du développement de levures comme *Candida albicans*, durant un traitement antibiotique. Ainsi, une administration de méthylparaben et propylparaben par voies orale, vaginale ou rectale, diminue le risque de développement d'une candidose lors d'un traitement antibiotique par l'auréomycine. Chez trois patientes présentant des candidoses vaginales, l'application journalière intra-vaginale de 200 mg de paraben améliore les symptômes (68).

## **4. Pharmacocinétique**

### **4.1. Absorption**

Dans une évaluation sur les méthylparaben et propylparaben en 1972, le SCOGS (Select Committee on GRAS/Generally Recognized As Safe Substances), démontre que les parabens, après administration par voie orale, sont rapidement absorbés au niveau gastro-intestinal, et métabolisés (études réalisées sur des rats, souris, lapins, chiens, chats et humains) (101).

Au niveau cutané, les parabens sont facilement absorbés à travers la peau saine, l'absorption augmentant avec la longueur de la chaîne, du fait d'une plus grande liposolubilité (106). Celle-ci peut être influencée par la présence d'agents de pénétration introduits dans la préparation cosmétique (14). Des études ont mis en évidence la dégradation des parabens après application sur la peau par 4 carboxyestérases, ce qui explique une faible exposition systémique du consommateur (94). Ceci montre l'importance du métabolisme au niveau cutané dans la réduction du taux de parabens susceptibles d'accéder à la circulation générale.

Pourtant, en 1997, une étude *in vitro* menée sur de la peau prélevée chez le rat, montre qu'une partie du propylparaben appliqué (30 %) par voie locale subit un passage transdermique sans être transformée par les enzymes cutanées (caboxyestérases) en acide para-hydroxybenzoïque. Il en va de même pour le butylparaben en moindre proportion (4%) (8).

## **4.2. Métabolisme**

Les parabens, une fois dans le sang, se lient à l'albumine. La liaison augmente avec la longueur de la chaîne alkyle, elle induit une perte d'activité antifongique (53).

Des études *in vivo* sur l'homme ont montré qu'il n'existait aucun phénomène d'accumulation dans l'organisme, même suite à une administration chronique (5). C'est ce que confirme le rapport du SCOGS de 1972 à propos du méthylparaben et du propylparaben (101).

La quasi-totalité de la dose de parabens administrée par voie orale est transformée en 5 à 72h en acide para-hydroxybenzoïque et ses conjugués. Cette transformation se fait par une hydrolyse par des estérases et conjugaison, par les systèmes enzymatiques hépatiques et rénaux. Jusqu'à 86% du méthylparaben est excrété dans l'urine dans les 24 heures après l'administration (107). Le métabolisme est rapide, des métabolites apparaissent au niveau urinaire 1/2 heure après l'ingestion des parabens (41).

Une étude *in vitro* de 1984 suggère que les estérases du foie et des reins sont très efficaces dans l'hydrolyse des parabens (100% d'hydrolyse en 3 minutes) (26).

Une étude *in vivo* de 1999 réalisée par le Ministère de la Santé du Japon, à Tokyo, rapporte que les parabens sous forme estérifiée ne peuvent être détectés ni dans le sang, ni le lait maternel. Cependant, l'acide para-hydroxybenzoïque, principal métabolite, est détecté dans tous les échantillons analysés. Les principales concentrations sont de 44 ppm dans le sang d'un adulte, 73 ppm dans le sang d'une femme enceinte, 96 ppm dans le sang du cordon ombilical, et 108 ppm dans le lait maternel (73).

D'après l'AFSSaPS et sur la base des données de la littérature, il apparaît que le profil pharmacocinétique des parabens est mal caractérisé, notamment en terme de distribution et d'accumulation (36). Elle préconise la conduite d'une étude permettant de caractériser le devenir des parabens dans l'organisme (évaluation de la distribution, de l'accumulation potentielle, de l'élimination) (37).

### **4.3. Excrétion**

Les principaux métabolites excrétés sont, par ordre décroissant, l'acide para-hydroxybenzoïque et la glycine, l'acide glucuronique et l'acide sulfurique conjugués à l'acide para-hydroxybenzoïque, l'acide para-hydroxyhippurique (101, 41). L'excrétion urinaire des parabens sous forme d'esters inchangés est très faible, habituellement moins de 1 % de la dose administrée (27).

Dans une série d'études (1960, 1962, 1964), Tasukamoto et Terade étudient le métabolisme des méthyl-, ethyl-, propyl- et butylparabens chez le lapin. En général, 24h après l'administration de parabens par voie orale, ceux-ci sont excrétés sous différentes formes : 25 à 39% d'acide para-hydroxybenzoïque, 25 à 29% de glycine conjuguée, 5 à 8% d'ester glucuronique, 10 à 18% d'éther glucuronique et 7 à 12% d'acide sulfurique.

Plus la chaîne alkyle est longue, moins le taux d'excrétion d'acide para-hydroxybenzoïque est important (112).

## **5. Etudes de toxicité**

En janvier 2005, trois rapports officiels importants au niveau européen ont été rédigés sur le profil de toxicité et l'innocuité des parabens dans les produits de consommation. Ils s'appuient sur un rapport de base du SCF (Scientific Committee on Food) datant de 1994.

### **5.1. Toxicité aiguë**

La toxicité aiguë des parabens, quelle que soit la voie d'administration, est peu importante dans le cadre des expériences menées sur des animaux. Elle décroît avec l'augmentation de la chaîne alkyle, en raison d'un temps d'hydrolyse de la molécule plus important (66).

Le rapport du SCF (Scientific Committee on Food) affirme que la toxicité aiguë des parabens n'apparaît qu'à doses élevées. Une valeur NOAEL (no-

observed-adverse-effect level, soit une dose sans effet nocif observé) de 1000 mg/kg/jour est acceptée pour tous les esters (27).

Les doses létales des parabens et de leurs sels entraînent chez la souris une perte rapide du contrôle musculaire (ataxie), une paralysie, une profonde dépression du système nerveux central ressemblant à une anesthésie, et une mort rapide (66). Une administration de doses élevées mais cependant non létales entraîne les mêmes effets, cette fois-ci suivis d'un rétablissement (27).

Les doses létales 50 (DL 50) chez l'homme par voie orale sont de :

- 8 g/kg pour les méthyl-, propyl-, éthylparabens
- 5 g/kg pour le butylparaben (72).

On notera que la DL 50 pour le Kathon®CG est de 3 g/kg.

Des résultats d'études sur la toxicité du mélange de différents parabens n'ont pas excédé les valeurs théoriques additives, suggérant que ces composés ne présentaient pas une toxicité synergique.

## **5.2. Toxicités sub-chronique et chronique**

Des études menées en 1956 de toxicité orale sub-chronique et chronique, conduites sur des rats, chiens et souris, indiquent également que les parabens ne sont pratiquement pas toxiques. Le chercheur C. Matthews affirme que « les doses requises pour produire des effets toxiques sont si élevées qu'il est difficile d'obtenir une courbe dose-réponse satisfaisante » (66).

Le rapport du SCOGS (Select Committee on GRAS- Generally Recognized As Safe - Substances) de 1972 mentionne une étude de 1952 qui

consiste en l'administration de propylparaben à la dose de 150 mg/kg/jour par voie orale, à des rats, pendant 18 mois. Les résultats ne révèlent aucune toxicité à long terme (106). A la concentration de 1500 mg/kg/jour, on n'observe aucun changement pathologique, mais un ralentissement de la croissance est observé (103).

Dans des études de toxicité chronique du méthylparaben chez le rat, on a reporté une NOAEL s'élevant à 1050 mg/kg/jour (107).

Dans une autre étude de toxicité chronique portant sur l'isobutylparaben sur des souris, le seul effet secondaire notoire est une amyloïdose chez 58 % des mâles et 33 % des femelles, survivant 78 semaines, comparés aux 25 % des mâles de contrôle et 10 % des femelles (106).

### **5.3. Carcinogénicité**

La structure chimique des parabens n'indique pas de potentiel carcinogène, et ceci est conforté par les études menées chez les animaux (35).

Une étude de 1971, réalisée sur 80 rats, montre que le méthylparaben, administré à des doses de 3,5 mg/kg deux fois par semaine, ceci pendant 52 semaines par voie sous-cutanée, n'est pas carcinogène (64).

L'éthylparaben administré dans le régime alimentaire de 65 rats, à une concentration de 2% (soit 1 g/kg/jour) durant toute leur vie, ne montre aucun potentiel carcinogénique (45).

Dans une étude de 1956, 8 % de propylparaben fut incorporé au régime alimentaire de rats pendant 96 semaines. Les six organes majeurs (foie, rein, cœur, poumon, rate et pancréas) furent examinés. Aucune incidence du propylparaben ne fut établie sur l'augmentation du nombre des tumeurs (66).

Dans une étude de carcinogénicité du butylparaben et de l'isobutylparaben, il n'apparaît pas de changement, tant sur l'incidence d'un cancer que sur l'accélération du développement d'une tumeur, chez des souris nourries avec ces parabens à une concentration massique de 0,6%, pendant 102 semaines, par rapport à un lot témoin (48).

#### **5.4. Génotoxicité**

D'après le rapport SCF (Scientific Committee of Food), les études de mutagénicité, *in vivo* et *in vitro*, montrent que les méthyl-, propyl- et butylparabens ne sont pas génotoxiques (27).

Cependant, une étude *in vitro* de 1979, réalisée sur des cellules de poumon de hamsters, rapporte qu'en présence de biphényles polychlorés, une dose de 0,125 mg/mL de méthylparaben peut provoquer des aberrations chromosomiques (65).

#### **5.5. Tératogénicité**

Le rapport du SCF rapporte des études sur la reproduction et la tératogénicité chez le rat avec l'éthylparaben (celui-ci représentant plus de 10% du régime alimentaire des animaux testés). Elles n'ont pas démontré d'effets secondaires sur la reproduction. En revanche, on a observé des anomalies

foetales, bien qu'il n'y ait pas de lien dose à effet établi. Pour cette raison, une nouvelle étude de tératogénicité chez le rat par voie orale est souhaitée (27).

L'EFSA (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments) rapporte en 2004 que de récentes études sur la toxicité développementale chez des rats, souris, hamsters et lapins ayant ingéré quotidiennement du méthylparaben ont été menées, et aucune toxicité foétale n'a été relevée, et ce pour des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour pour le lapin et 550 mg/kg/jour pour le hamster (doses les plus élevées testées) (27).

### **5.6. Toxicité cellulaire proliférative**

D'après le SCF, des études ont montré que les parabens administrés par voie orale (en particulier les propylparaben et butylparaben) étaient capables d'induire des effets prolifératifs sur des cellules de la partie antérieure de l'estomac de rongeurs. Cependant, l'EFSA rappelle en 2004 que dans une ré-évaluation de ces effets prolifératifs, ceux-ci ne se produisent qu'au dessus d'un certain seuil, et l'exposition humaine résultant de l'utilisation des parabens en tant que conservateurs est bien inférieure à de telles doses (27).

### **5.7. Vieillesse cellulaire photo-induit**

Une étude récente (août 2005) provenant du Japon (université de médecine de Kyoto) affirme que le méthylparaben pourrait augmenter le vieillissement cellulaire de la peau quand celle-ci est exposée aux rayons ultraviolets (augmentation des rides d'expression, apparition précoce des taches brunes, perte d'élasticité de la peau...).

L'essai consiste en l'application de méthylparaben sur la peau à des doses compatibles avec celles trouvées dans les produits cosmétiques. La peau est ensuite exposée à 30 millijoules de rayons ultraviolets / cm<sup>2</sup> de peau, une dose qui est équivalente à la durée moyenne journalière d'exposition au soleil durant l'été. Les résultats montrent que 19 % des cellules exposées sont détruites, alors que le taux des cellules témoins (sans application de paraben sur la peau) s'élève à 6 %. De plus, le taux de peroxyde lipidique, substance accélérant le vieillissement cellulaire, est trois fois plus élevé dans les cellules traitées (124).

### **5.8. Réévaluation de la toxicologie des parabens et conséquences**

En 2004, sur la demande de la Commission européenne, le groupe AFC, groupe scientifique sur les additifs alimentaires, les arômes, les auxiliaires technologiques et les matériaux en contact avec les aliments, de l'EFSA (European Food Safety Authority) a réévalué la toxicologie des parabens, en tenant compte d'études récentes, et la sécurité de leur utilisation dans les aliments. Il a publié un avis concernant la sécurité d'utilisation des parabens dans les produits alimentaires.

Le groupe est parvenu à la conclusion qu'une DJA (Dose Journalière Admissible) groupée de 0 à 10 mg/kg de poids corporel pourrait être fixée pour les parabens méthylique et éthylique et leurs sels de sodium, sur la base d'une NOAEL de 1000 mg/kg (27).

Il a toutefois estimé que cette DJA ne devrait pas s'appliquer au paraben propylique puisque, contrairement aux formes méthylique et éthylique du paraben, la forme propylique a démontré avoir des effets sur des paramètres de

reproduction mâle chez le rat. Le groupe n'a pas été en mesure de recommander une DJA pour le paraben propylique en raison de l'absence d'une NOAEL (dose sans effet nocif observé) claire pour cet effet.

Le Dr Sue Barlow, Présidente du groupe AFC de l'EFSA, a émis un avis concernant les risques liés à l'utilisation du propylparaben. Elle dit en effet : « Nous convenons qu'il est très improbable que la présence de paraben propylique dans l'alimentation soit source d'un quelconque risque immédiat ou à long terme pour la santé, étant donnée son utilisation très limitée, à notre connaissance, dans l'industrie alimentaire dans l'Union européenne » (123). Il faut tout de même rappeler qu'une quantité infime de produit suffit à provoquer chez un individu sensible une intolérance de type allergie, ou être responsable d'effets secondaires.

## **6. Avantages des parabens**

Les parabens peuvent être considérés comme étant proche du conservateur idéal. En effet, ils présentent beaucoup d'avantages:

- Ils offrent un très large spectre d'activité.
- Ils ont peu d'effets secondaires.
- Ils sont bien tolérés : sur une peau normale, ils sont relativement non-irritants et non-sensibilisants (des allergies peuvent tout de même survenir : urticaire, dermatite).

- Ils présentent une très faible toxicité générale et présentent un rapport bénéfique/ risque élevé.
- Leurs propriétés organoleptiques sont favorables : inodores, insipides, incolores. De plus, ils ne provoquent pas de décoloration du produit. Ils ont un pH quasi neutre et ne causent pas de changement d'aspect du produit dans lequel ils sont incorporés (106).
- Ils présentent une excellente stabilité chimique quel que soit le pH et ce dans un intervalle de 4,5 à 7,5. Ils sont par ailleurs thermostables. Ainsi, grâce à leur stabilité à haute température, les produits contenant des parabens peuvent être stérilisés en autoclave sans perte d'efficacité antimicrobienne qui pourrait venir d'une hydrolyse. Ils sont stables également vis-à-vis de l'air, résistent à une hydrolyse dans une eau chaude ou froide et dans une solution acide (106).
- Ils sont suffisamment hydrosolubles pour avoir une concentration significative en phase aqueuse (107).
- Ils sont rapidement absorbés, métabolisés et excrétés sans accumulation de la molécule initiale ou de ses métabolites.
- Ils apparaissent ni photosensibilisants, ni phototoxiques (28, 102).
- Ils sont biodégradables.
- Ils ont un faible coût (106).

## **7. Limites des parabens**

Leur activité est très faible contre certaines bactéries, particulièrement du genre *Pseudomonas*. En 1976, on identifia un micro-organisme possédant l'estérase capable d'hydrolyser la liaison ester des parabens. La souche bactérienne *Pseudomonas cepacia*, résistante aux propylparaben, utilise alors celui-ci une fois hydrolysé comme source de carbone (11). Une autre étude datant de 2002 porte sur la bactérie *Enterobacter cloacae*, qui, mise en culture, entraîne l'hydrolyse de 500 mg/L de propylparaben en phénol en 2 heures (116).

La performance des parabens est également affectée par un certain nombre de facteurs environnementaux:

- une charge pulvérulente à granulométrie très fine (114)
- le pH du produit fini : L'efficacité est modérée à un pH supérieur à 7, ce phénomène est dû à l'hydrolyse. A pH 8 par exemple, une solution de méthylparaben s'hydrolyse dans une proportion de 10% en 137 jours et ce à 25°C (63). Plus la longueur de la chaîne alkyle est importante, plus la résistance à l'hydrolyse augmente (106).
- la teneur en huile : le paraben subit une inactivation par complexation (28).
- la présence d'agents de surface, essentiellement non ioniques, qui provoquent une solubilisation micellaire des conservateurs et la formation de complexes (63).

- la présence de macromolécules employées fréquemment comme agents viscosants : PEG (polyéthylène glycol), sorbitol, esters de cellulose, gélatine, protéines, lécithine, polyvinylpyrrolidinones (6, 63).
- la présence de certains pigments, comme l'ultramarine, le talc, le dioxyde de titane, les oxydes de fer (rouge, jaune), qui peuvent diminuer par adsorption l'activité des parabens (99).

D'où leur utilisation conjointe avec d'autres conservateurs.

## **8. Utilisation des parabens**

Il est reconnu que les conservateurs doivent être utilisés pour assurer la stabilité et la sûreté du produit, et que les parabens sont des conservateurs présentant une relative innocuité. De ce fait, les parabens constituent les conservateurs de choix pour la plupart des formulations. L'usage courant de ces parabens dans les produits cosmétiques, n'entraînant pas un nombre de plaintes significatif de la part des consommateurs, conforte cette notion de sûreté et d'efficacité (106).

Les parabens sont les conservateurs les plus utilisés à travers le monde (110). Ils sont largement introduits dans les aliments, les cosmétiques et les produits pharmaceutiques depuis plus de 50 ans (107).

L'importance de leur emploi, toute catégorie de produits confondue, classe par ordre décroissant le méthylparaben, le propylparaben, le butylparaben puis l'éthylparaben (59).

## **8.1. Utilisation en association**

Pour évaluer l'efficacité d'un conservateur, on peut considérer deux facteurs :

- L'activité intrinsèque de la substance, souvent liée à la lipophilie de la molécule permet de plus ou moins bien traverser la paroi cellulaire et la membrane plasmique du micro-organisme.
- La solubilité aqueuse est déterminante car la réplication microbienne a lieu généralement dans la phase aqueuse.

On a vu que l'augmentation de la chaîne alkyle induisait une augmentation de la lipophilie mais une réduction de la solubilité en milieu aqueux. En considérant ces deux propriétés, on peut agir de différentes façons :

- On procède à un mélange de parabens de chaînes alkyles de longueurs différentes, permettant d'augmenter la concentration totale en conservateur. Cette association aboutirait à des effets antimicrobiens additifs, et non synergiques (39). L'association la plus fréquemment rencontrée est celle comportant du méthylparaben et du propylparaben.

Plusieurs associations sont commercialisées comme le Nipastat® (laboratoire Nipa), mélange de méthyl-, éthyl-, propyl-, et de butylparabens (4). Le Ligua par® (Mallinckrodt, Inc.) est un mélange d'isopropylparaben, d'isobutylparaben et de butylparaben.

- Pour augmenter l'efficacité des parabens, on peut aussi ajouter des agents solubilisants ou co-solvants, comme le propylène glycol. Une étude

réalisée par Darwish et Bloomfield a montré l'augmentation significative de la solubilité des méthylparaben et propylparaben avec l'ajout d'un co-solvant, la meilleure dissolution étant obtenue avec l'éthanol, solvant le moins polaire parmi ceux étudiés (18).

Selon une autre étude de Darwish, l'augmentation d'activité des parabens en présence de co-solvant serait liée à une synergie des effets au niveau de la membrane cellulaire des micro-organismes, l'action du co-solvant étant d'autant plus importante que sa polarité est faible (19).

- Les parabens sont aussi très souvent utilisés en association avec d'autres conservateurs antimicrobiens (59) comme le phénoxyéthanol, qui améliore l'activité vis-à-vis des bactéries à Gram-, l'Imidazolidinyl Urée, ou la Diazolidinyl Urée. Le Phénonip® (laboratoire Nipa) et le Sepicide®HB (laboratoire Seppic) sont des mélanges de phénoxyéthanol, de méthylparaben, d'éthylparaben, de propylparaben et de butylparaben.

Le Germaben II® (laboratoire Sutton) est un mélange de Diazolidinyl Urée, de méthylparaben, de propylparaben et de propylène glycol. Il est efficace vis-à-vis des bactéries, levures et moisissures. Il peut être utilisé dans une large gamme de pH allant de 3 à 9. Il est soluble dans l'eau et dans la phase aqueuse des émulsions aux concentrations d'utilisation. Il est compatible avec la plupart des ingrédients utilisés en cosmétologie.

L'activité antimicrobienne des parabens est également augmentée par synergie en présence d'EDTA (éthylènediaminotétra-acétate), qui a un effet chélateur notamment sur le fer, un élément essentiel à la croissance bactérienne (24). L'effet des parabens augmente aussi avec l'anti-oxydant BHA

(butylhydroxyanisol) qui possède de bonnes propriétés antimicrobiennes contre les bactéries Gram+ (28).

## **8.2. Domaines d'utilisation**

Ces conservateurs bien tolérés sont très largement employés dans les cosmétiques, les médicaments topiques ou d'usage systémique, et les aliments (tableau VIII). Chaque individu est continuellement exposé à ces conservateurs.

Produits cosmétiques	Très nombreux produits d'hygiène, de soin et de maquillage, crèmes dépilatoires, crèmes solaires, dentifrices, déodorants, lotions après-rasage, gels, poudres, savons, rouges à lèvres, teintures capillaires, mascaras, shampooings, détergents
Médicaments	Crèmes, pommades, onguents, lotions, ovules, suppositoires, crèmes « barrière », solutions injectables, gouttes nasales/ ophtalmologiques/ auriculaires/ buvables, ampoules buvables, aérosols, sirops, comprimés, lyophilisats oraux, médicaments vétérinaires
Aliments	Assaisonnements, caviar et autres œufs de poissons, conserves de poissons/fruits, crèmes, friandises, gelées, jambons, jus de fruits, préparations à base de lait, sauces industrielles, sirops, viandes hachées, articles de boulangerie et pâtisserie, confitures, olives, crustacés, poissons fumés, tomates
Divers	colles et pansements graisses industrielles et huiles, cirages

*Tableau VIII : Domaines d'utilisation des parabens (méthyl-, propyl-, butyl- et éthylparabens) (88, 59)*

### **8.2.1. Dans les aliments**

Les parabens sont incorporés aux aliments depuis plus de 50 ans, et, au fil du temps, se sont imposés à de plus en plus de catégories d'aliments. Ce sont les méthylparaben et propylparaben les plus utilisés dans l'alimentation.

En 1973, une étude a été réalisée pour déterminer dans quel aliment était utilisé chaque paraben et à quelle dose. Ainsi, l'utilisation du méthylparaben s'est révélée être 30 fois plus importante en 1970 qu'en 1960 (30).

En 1972, le SCOGS (Select Committee on GRAS – Generally Recognized As Safe - Substances) a estimé que la moyenne journalière de consommation de méthylparaben et propylparaben via l'alimentation était de 0,15 mg. Les parabens consommés provenant d'une source naturelle y étaient jugés négligeables (101).

En 1984, la moyenne journalière de consommation de parabens via les aliments par les adultes était estimée à 4-6 mg/kg (26), une consommation nettement supérieure à celle déterminée en 1972, ce qui montre bien l'engouement de l'industrie alimentaire pour cette classe de conservateurs.

La concentration massique du paraben incorporé est généralement faible (exprimée en acide). Leurs principales utilisations dans l'industrie alimentaire sont :

- les gâteaux, pâtisseries, pâtes à tartes, sucre glace, garnitures de desserts : 0,03 à 0,06% d'un mélange méthyl- et propylparabens (rapport 3 / 1)

- les sodas : 0,03 à 0,05% d'un mélange méthyl- et propylparabens (rapport 2 / 1)
- les crèmes et pâtés : 0,1% d'une combinaison de parabens
- les jambons, gelées et conserves : 0,07% d'un mélange méthyl- et propylparabens (rapport 2 / 1)
- les olives et cornichons : 0,1% d'une combinaison de parabens
- les sirops : 0,07% d'une combinaison de parabens (106).

Il est enfin à souligner qu'au niveau des produits alimentaires, les parabens peuvent aussi être utilisés par vaporisation à la surface des aliments fragiles, ou en les incorporant au papier d'emballage pour lui conférer un pouvoir antimicrobien, sans limite ou restriction (117).

Les parabens méthylique, éthylique et propylique et leurs sels de sodium sont autorisés dans l'Union européenne en tant qu'additifs alimentaires dans quatre catégories de produits alimentaires industriels, en vertu de la Directive 95/2/CE du Parlement européen et du conseil du 20 février 1995 concernant les additifs alimentaires autre que les colorants et édulcorants (Annexe III). Ils sont retrouvés dans le groupe des additifs portant les n° E 214 à E 219. Il n'y a pas de dose maximale d'utilisation. La concentration du ou des parabens doit être inférieure à 0,1% en poids de l'aliment, d'après cette même Directive (123).

Leur utilisation est autorisée de la façon suivante:

- On parle de « *quantum satis* » (quantité nécessaire à l'obtention de l'effet technologique désiré en travaillant selon les BPF ou Bonnes Pratiques de Fabrication) pour le traitement superficiel des produits à base de viande séchée.

- La dose maximale acceptable est de 1g/kg dans la gelée qui recouvre des produits à base de viande comme le pâté.
- Elle s'élève dans les confiseries, à l'exclusion du chocolat, à une dose de 0,3 g/kg.
- Dans les compléments alimentaires diététiques liquides, la concentration maximale est de 2 g/kg (123).

Le butylparaben n'est pas autorisé dans les produits alimentaires.

L'heptylparaben est autorisé par la FDA (U.S. Food and Drug Administration) dans les boissons maltées fermentées, les boissons non gazeuses et les fruits à une dose ne dépassant pas 12 ppm (106).

### **8.2.2. Dans les cosmétiques**

Les parabens, essentiellement les propylparaben et méthylparaben, sont utilisés dans presque toutes les formes de cosmétiques, depuis plus d'un demi-siècle (106).

La présence de cette famille de conservateurs dans les produits cosmétiques est très importante. Une étude de 1982 réalisée sur 20183 cosmétiques montrait que les parabens étaient présents dans 14335 d'entre eux, soit 71% des produits concernés (20).

En 1984, la FDA (U.S. Food and Drug Administration) listait 13200 formulations de cosmétiques contenant des parabens (71). En 2004, elle relevait que les méthyl-, éthyl- et propylparabens étaient utilisés dans 82% des cosmétiques contenant des conservateurs, listés en 2003. Les autres parabens,

butyl-, isobutyl-, isopropyl- et benzylparabens étaient contenus dans 13%, 1,3%, 0,2% et 0,02% des cosmétiques respectivement (111).

En 2004, l'AFFSaPS confirme que les parabens seraient contenus dans près de 80% des produits cosmétiques mis sur le marché, et constituent le groupe le plus important d'additifs de formulations de produits cosmétiques (87).

D'après Rastogi en 1995, on y trouve dans l'ordre décroissant de fréquence le méthyl-, l'éthyl-, le propyl-, le butyl- et le benzylparaben. On notera d'ailleurs que le benzylparaben n'est plus autorisé dans la Communauté européenne à ce jour dans les cosmétiques. Dans cette étude, sur les 215 produits cosmétiques analysés, 77% contenaient des parabens, avec des concentrations allant de 0,01 % à 0,87 % (ainsi un contenant de 125 mL peut contenir 1 g de parabens dans un produit à 0,87% de parabens). Dans cette étude, presque tous les produits non rincés contenaient des parabens (99 %), de même que 77 % des produits rincés (91).

Il faut également rappeler une étude de 2000 montrant que la présentation des ingrédients figurant sur les produits cosmétiques était incorrecte dans 10% des produits analysés en ce qui concerne les parabens.

Les produits contenant des parabens sont destinés à être appliqués sur la peau, les cheveux et le cuir chevelu, les lèvres, les muqueuses (labiale, oculaire, vaginale), les aisselles et les ongles (107).

L'utilisation des parabens est régie par la Directive européenne appliquée aux cosmétiques 76/768/CEE dans l'Annexe VI, à la référence 12. Ils peuvent être utilisés comme conservateurs dans les cosmétiques à une concentration maximum de 0,4 % (équivalent en acide para-hydroxybenzoïque libre) dans le

produit fini et 0,8 % dans le cas d'un mélange. Ils peuvent cependant être ajoutés à d'autres fins à des produits cosmétiques, et ce à des concentrations autres que celles indiquées dans l'Annexe VI (27).

On notera qu'au Japon, les parabens sont autorisés jusqu'à 1% et c'est le butylparaben le plus utilisé (80).

Les parabens peuvent être présents dans des cosmétiques dits « hypoallergéniques ». Les concentrations usuelles ne dépassent pas alors 0,3%, le système le plus commun se décomposant en 0,2% de méthylparaben et 0,1% de propylparaben (32, 71).

### **8.2.3. Dans les médicaments**

Les parabens furent utilisés pour la première fois dans les médicaments dans les années 1920 (98).

C'est le propylparaben le plus utilisé.

On les retrouve dans les suppositoires, anesthésiques, comprimés, sirops, solutions injectables, contraceptifs, médicaments OTC (Over-The-Counter) : en tout, l'AFSSaPS en 2004 dénombre 1096 spécialités pharmaceutiques contenant des parabens (35).

Le Vidal 2005 nous a permis de dénombrer 656 médicaments dont le système conservateur comporte un ou plusieurs parabens.

Aux Etats-Unis, l'« Ophthalmic Drug Panel » de la FDA ( Food and Drug Administration), a déterminé que le méthylparaben et le propylparaben, s'ils sont utilisés à des concentrations efficaces contre les micro-organismes, ne sont pas acceptés comme conservateurs des produits ophtalmiques OTC, car ils sont irritants pour les yeux. Il a été suggéré que des études supplémentaires soient menées (31).

Les méthylparaben et propylparaben sont considérés comme inertes dans les dentifrices, contraceptifs, topiques analgésiques, dans les médicaments injectables (voie sous-cutanée, intra-musculaire, intra-veineuse, intra-articulaire, synoviale...), dans les inhalations et solutions nasales, et pour les médicaments des voies ophtalmique (pommades, solutions, suspensions), orale, topique, rectale et vaginale (29).

Le benzylparaben est commercialisé comme actif antiprurigineux dans la poudre Nisapulvol® et la crème Nisaseptol®. On le trouve comme antiseptique dans la solution Nisasol®. Le Service Médical Rendu ou SMR a d'ailleurs été jugé insuffisant, d'où un déremboursement de ces spécialités (59).

Les parabens figurent sur la liste des Excipients à Effet Notoire (EEN) parue en Annexe II de la décision du 28 juillet 1999 dans le Journal Officiel du 29 août 1999. Ceci concerne la voie topique et la voie parentérale où il n'y a pas de dose seuil établie. Les concentrations varient d'un produit à l'autre mais dépassent rarement 1% (106).

Les doses généralement utilisées sont fonction de la forme galénique :

- 0,1 à 0,15% : crèmes, gels, lotions
- 0,05 à 0,1% : gouttes ophtalmiques (en association avec le benzalkonium)
- 0,05 à 0,15% : voie orale et vaccins.

L'ajout de conservateur devra être précisé sur l'étiquette du médicament avec la teneur par unité de masse ou de volume (86).

#### **8.2.4. Exposition quantitative aux parabens**

En 1984, une étude rapporte qu'approximativement 10% des cosmétiques contiennent des parabens à des doses ne dépassant pas 1%. Si l'on considère que la dose journalière d'utilisation de cosmétiques et produits d'hygiène est estimée à 50 g, et que 10% de ces produits contiennent des parabens à une concentration maximale, l'exposition en parabens s'élève alors à 50 mg/jour ou 0,833 mg/kg/jour (26).

Évaluant une dose maximum de 0,5% de parabens dans un médicament, et la quantité de médicaments ingérée en une journée étant de 20 g maximum, l'exposition aux parabens peut s'élever à 0,1 g. Cependant, du fait que plus de la moitié des médicaments ne sont pas pris de façon journalière, et si on estime que les parabens sont présents dans 50% des médicaments, la consommation de parabens via les médicaments est réduite à 25 mg/jour, soit 0,417 mg/kg/jour (106).

On estime alors que la dose d'exposition totale aux parabens, provenant de toutes les sources possibles, est de 75,78 mg /jour ou 1,26 mg/kg/jour pour un individu de 60 kg, selon la répartition suivante : soit 1 mg/jour provenant des aliments, 50 mg/jour issus des cosmétiques et produits d'hygiène et 25 mg/jour résultant de traitements médicamenteux (106).

## **9. Autres effets des parabens**

### **9.1. Effet myorelaxant**

Des études sur tissus animaux réalisées *in vitro* ont porté sur les excipients du médicament Narcan® (naloxone), utilisé comme antidote des morphiniques. Les excipients étudiés comprennent 1,8 mg/mL de méthylparaben et 0,2 mg/mL de propylparaben, et ont montré des propriétés myorelaxantes qui n'étaient pas liées à des mécanismes cholinergique ou adrénérique. Le mécanisme a été relié à des phénomènes de capture et libération de calcium.

La transposition *in vivo* de cette action pharmacologique n'a pas été réalisée. Cependant, ces études *in vitro* ont mis en évidence la vigilance dont il faut faire preuve pour interpréter le bénéfice de la naloxone dans les chocs septiques, dans un essai *versus* placebo, quand celui-ci est sa phase excipient (108).

### **9.2. Effet anesthésique**

Les parabens ont montré qu'ils possédaient une action anesthésique par de nombreuses expériences *in vitro* (étude sur animal) et *in vivo* (58). De ce fait, il a été démontré que les méthylparaben, éthylparaben et propylparaben bloquaient la conduction nerveuse (57).

L'effet obtenu avec 0,1% de méthylparaben est similaire à celui provoqué par 0,05% de procaine, anesthésique de référence (74).

### **9.3. Effet sur les canaux sodium, voltage-dépendants**

Une étude chez le rat a démontré que le propylparaben inhibe le courant de sodium au niveau des canaux voltage-dépendants de myocytes isolés sains, de manière dose-dépendante.

De plus, cette étude suggère que les canaux sodium voltage-dépendants sont impliqués dans le mécanisme de lésion durant la perfusion post-ischémie myocardique.

Le propylparaben est ainsi une molécule prometteuse pour la protection du myocarde par inhibition des canaux sodium, qui apparaissent comme étant une cible thérapeutique lors d'une perfusion suite à une ischémie myocardique (118).

### **9.4. Effet anti-bactérien contre les caries**

La bactérie *Streptococcus sobrinus* est une des bactéries les plus cariogènes et son élimination est une étape essentielle dans la prévention et le traitement des caries.

Une étude de 2001 rapporte que les parabens ont un effet antibactérien quand ils sont incorporés dans des bains de bouche. L'effet antibactérien observé vis-à-vis de ce streptocoque est d'autant plus important que la chaîne estérifiant l'acide para-hydroxybenzoïque est courte. Ainsi on classe par ordre décroissant d'activité le méthylparaben, l'éthylparaben, le propylparaben et le butylparaben.

Un effet antibactérien synergique a été découvert parmi la combinaison de ces quatre parabens sur la flore résidente comportant entre autres *S. sobrinus* (22).

### **9.5. Effet anti-oxydant**

Une étude datant de 2005 démontre une activité anti-oxydante, croissante avec la longueur de la chaîne alkyle. On peut donc observer une activité anti-oxydante décroissante du propylparaben, de l'éthylparaben au méthylparaben, cette dernière étant considérée comme pratiquement négligeable (57).

Une étude *in vitro* de 1985 montre que les méthylparaben, éthylparaben et propylparaben inhibent l'oxydation de l'éthanol et la réduction de l'acétaldéhyde. Les parabens inhibent compétitivement les enzymes aldéhyde déshydrogénases. C'est bien le propylparaben le plus actif. L'inhibition de l'aldéhyde déshydrogénase affecte le métabolisme de l'éthanol, ce qui pourrait être utile pour l'étude de ce métabolisme et la prévention de l'intoxication au méthanol ou au propylène glycol. Cependant, l'inhibition de l'oxydation de l'éthanol *in vivo* n'a pas encore été démontrée (21).

### **9.6. Effet bronchodilatateur**

En 1973, une étude *in vitro* est réalisée sur une trachée isolée de porc de Guinée. Les méthylparaben et propylparaben induisent une relaxation de celle-ci, rapide, réversible et dose-dépendante. A une dose de 1,5 µg/mL, le propylparaben potentialise les effets de l'isoprotérénol et de l'AMP cyclique. Les investigateurs de cette étude suggèrent que l'effet bronchodilatateur des parabens pourrait être dû à l'inhibition des phosphodiésterases (38).

# III. LES PARABENS : DES CONSERVATEURS DANGEREUX?

## 1. Réactions d'hypersensibilité

### 1.1. Généralités

Sur la base de l'analyse des données de la littérature et des données de pharmacovigilance, il apparaît que les parabens sont peu toxiques et bien tolérés, bien que des réactions allergiques puissent survenir chez certaines personnes (37).

Dans une population de sujets n'ayant pas de terrain atopique, les parabens sont pratiquement non-irritants et non-sensibilisants. Ils ne donnent que rarement une dermatite de contact cosmétologique (88). La majorité des tests de sensibilisation chez l'animal indique que les parabens ne sont pas sensibilisants. Ainsi, une étude montre que les parabens, à une concentration massique de 10% sont moyennement irritants sur une peau de lapin, et ne se montrent pas irritants à des concentrations plus faibles (106).

A contrario, l'application de produits contenant des parabens sur une peau altérée entraîne une sensibilisation (59). Une étude de 1985 montre que l'incidence de sensibilité aux cosmétiques contenant des parabens, chez des patients présentant des dermatites, est de 19 sujets sur 713, soit 2,7% (1).

Les eczémas de contact médicamenteux affectent surtout les patients appliquant les produits en question sur peau lésée, en particulier autour des ulcères de jambe (59). Les parabens sont également parfois responsables de chéilites allergiques (88).

Les patients présentant une hypersensibilité de contact sont susceptibles de développer une réaction d'eczéma endogène (systémique), suite à une administration de parabens utilisés comme conservateur dans des préparations injectables, voire orales (102). Cependant, les parabens contenus dans les médicaments d'usage systémique ou dans les aliments le sont à des concentrations telles qu'ils n'induisent généralement aucune manifestation : il n'est donc pas licite de les contre-indiquer. Les réactions immédiates à type d'urticaire prurigineux et/ou bronchospasmes, après administration systémique de produit contenant des parabens, restent exceptionnelles (59).

Au final, il est reconnu qu'inclure du méthylparaben ou du propylparaben dans des préparations topiques destinées à une peau altérée est contre-indiqué. En revanche, l'usage de ces deux parabens comme conservateur dans des produits cosmétiques pour peau non lésée est considéré comme sûr (106).

### **1.2. Les paradoxes des parabens**

On peut observer, chez les malades allergiques aux parabens sur peau lésée, trois paradoxes.

Le premier paradoxe est la tolérance lors d'un emploi sur la peau saine, par exemple dans un cosmétique (59). C'est le cas d'un homme de 49 ans qui a développé une dermatite à l'aisselle gauche, après avoir appliqué une crème à

l'hydrocortisone contenant des parabens, sur une peau lésée. L'application ultérieure d'un spray déodorant contenant des parabens sur les deux aisselles provoque alors une dermatite uniquement à l'aisselle gauche où la peau était lésée (33).

Par ailleurs, une dermatite allergique de contact, chez un sujet sensibilisé, se développera plus certainement avec un médicament à usage topique qu'un produit cosmétique. La raison de cette différence est que les agents thérapeutiques sont habituellement appliqués sur une peau lésée ou inflammée, permettant une meilleure pénétration des allergènes, et sont en général plus concentrés en parabens, tandis que les cosmétiques sont surtout appliqués sur une surface de peau saine, autorisant une moindre pénétration, avec en outre des concentrations plus faibles en parabens (106).

Le second paradoxe est le fait que les individus sensibles aux parabens peuvent tolérer des médicaments contenant des parabens administrés par voie orale ou injectable.

Le troisième paradoxe s'observe chez des patients brûlés. L'application de parabens contenus dans des médicaments topiques n'entraîne pas une incidence plus élevée de sensibilisation. L'explication possible peut être liée au rôle que jouent les cellules de Langherans dans la réaction immédiate de dermatite. Ce sont des cellules du système immunitaire de la peau, présentes dans l'épiderme, dont le rôle est la présentation de fragments d'antigènes aux lymphocytes T. En effet, chez les patients brûlés, les cellules de Langherans sont rapidement détruites (106).

### **1.3. Mécanisme d'hypersensibilité**

La structure chimique des parabens indique qu'ils sont incapables d'induire une réaction immédiate ou retardée d'hypersensibilité, sans une conjugaison préalable avec une molécule porteuse, généralement une protéine. Le paraben lié à la molécule est alors considéré comme un haptène (106).

### **1.4. Test épicutané de dépistage**

Pour déterminer si un individu est allergique aux parabens, on procède à un test de dépistage. On incorpore un mélange de parabens appelé « Paraben mix » (méthyl-, éthyl-, propyl- et butylparaben) à 12 % (3 % de chacun des 4 esters) dans de la vaseline blanche (batterie standard d'allergènes EECDRG). Le produit est appliqué sur une peau saine, dans la région dorsale, sans préparation préalable. Il est recouvert et maintenu en place pendant 48 heures. La lecture des réactions est effectuée après un délai d'une demi-heure suivant l'arrachage du matériel, une seconde lecture à quatre-vingt-seize heures pouvant être effectuée en cas de réaction douteuse (7).

On se méfiera d'un test douteux (+/-) ou faiblement positif (+) révélant un érythème plus ou moins prononcé, qui peut traduire un phénomène d'irritation. Il est préférable de le refaire et/ou d'effectuer le détail des constituants individuels, dilués chacun à 3% dans de la vaseline (59).

Une étude portant sur 20 allergènes, a été réalisée sur onze années au sein de l'unité de dermato-allergie de l'Hôpital Saint-Louis, à Paris. Les statistiques portaient sur une population ciblée venue consulter pour des manifestations

dermatologiques, susceptibles d'être d'origine allergique. Les résultats concernant le Paraben Mix sont rapportés dans le tableau IX.

Année	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1999	2000	2001
Nombre de sujets testés	947	1009	1045	1190	1139	1166	1185	1364	1035	921	901
Tests positifs du Paraben Mix (%)	0,53	0,30	0,29	0,42	1,76	1,03	0,76	0,44	0,7	0,7	0,3

*Tableau IX : Résultats de tests épicutanés de dépistage du Paraben Mix chez des individus à terrain allergique (7, 88)*

La moyenne de tests positifs de dépistage des parabens s'élève à 0,66 % pour les parabens. Elle reste inférieure à celles du Kathon® CG (1,55 %), du formaldéhyde (1,52 %) et de l'Euxyl®K 400 (0,90 %) (7, 88).

Afin de consigner les ingrédients susceptibles de provoquer une allergie chez un individu donné, on complète une « carte d'allergie » (tableau X).

PARABENS (esters de l'acide para-hydroxybenzoïque, parahydroxybenzoates), BENZYLPARABEN, BUTYLPARABEN, ETHYLPARABEN, ISOBUTYLPARABEN, ISOPROPYLPARABEN, METHYLPARABEN, PHENOXYETHYLPARABEN, PHENYLPARABEN, PROPYLPARABEN...

– Médicaments topiques : collyres, crèmes, gouttes auriculaires, lotions, pommades, suspensions nasales, ovules...

– Cosmétiques : indication de présence sous le titre et dans la rubrique « ingrédients »

Date du test : Cotation du test : Test pertinent : oui/non

*Tableau X : Données à consigner sur la « carte d'allergie » du malade (59)*

### **1.5. Risques de réactions croisées ou associées**

La sensibilisation à l'ensemble du groupe des parabens, habituelle quoique non systématique, résulte de l'hypersensibilité à l'acide para-hydroxybenzoïque, obtenu après hydrolyse intra-cutanée de la liaison ester.

Il n'y a pas de sensibilisation « croisée » vis-à-vis des substances ayant un groupement « amine en para » comme la benzocaïne, la paraphénylènediamine, l'acide para-aminobenzoïque ou certains sulfamides (59). Les parabens diffèrent de ces substances par leur groupe hydroxyle en position para à la place du groupe amine.

Cependant, une autre référence indique qu'il existerait une éventuelle et très peu fréquente réaction croisée entre les parabens et les autres allergènes substitués par une amine primaire en position para (88).

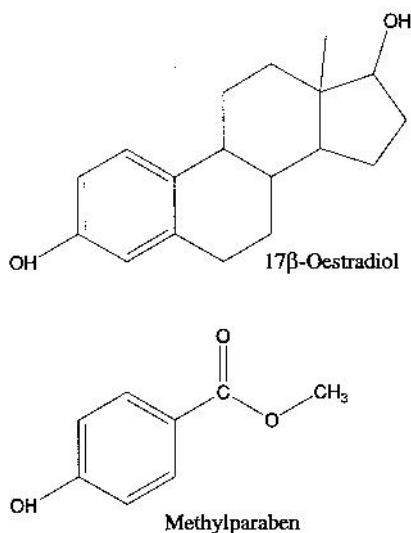
## **2. Effet œstrogénique des parabens**

Un certain nombre d'études indépendantes réalisées sur humains ou animaux, ayant pour thème l'innocuité des parabens, figurent dans la littérature. Celles-ci indiquent qu'une exposition aux parabens peut agir sur le système endocrinien, et ainsi avoir des conséquences sur la santé.

Une douzaine d'études réalisées *in vitro* et *in vivo* ont montré que les parabens (méthyl, éthyl, propyl, butyl, isopropyl, isobutyl et benzylparabens) (42) exerçaient une activité œstrogénique faible, nettement moins importante que celle du 17 $\beta$ -œstradiol, mais non négligeable du fait d'un hypothétique effet d'accumulation (35).

### **2.1. Structures des parabens et du 17 $\beta$ -œstradiol**

La structure des parabens est en partie similaire à celle du 17 $\beta$ -œstradiol, comme le montre la figure 6. La modélisation moléculaire a montré que les parabens à longue chaîne alkyle peuvent se lier au ligand qui se fixe au domaine alpha du récepteur à œstrogène, avec les groupes hydroxyles propres à chaque paraben, mimant la position des deux groupes hydroxyles du 17 $\beta$ -œstradiol (10).



*Figure 6 : Comparaison des structures chimiques du 17β-œstradiol et du méthylparaben (42)*

## **2.2. Etudes *in vitro***

Les études *in vitro* (cultures de cellules, incluant les cellules cancéreuses MCF-7 et ZR-75-1) ont montré que les parabens sont capables de se lier aux récepteurs œstrogéniques alpha et bêta, d'activer les gènes contrôlés par ce même récepteur, de stimuler la croissance cellulaire et d'augmenter la sensibilité de la protéine du récepteur œstrogénique. Les parabens peuvent alors être considérés comme des xéno-œstrogènes (agents de synthèse qui miment l'action de l'œstrogène).

Le potentiel œstrogénique déterminé par une méthode *in vitro* croît avec la longueur de la chaîne et les ramifications de la branche alkyle, soit une activité croissante du méthyl-, éthyl-, propyl-, butyl-, benzyl-, isopropyl- à l'isobutylparaben. Dans une étude de 1998, les effets pour le méthylparaben, l'éthylparaben, le propylparaben et le butylparaben, sont estimés

approximativement à 2 500 000, 150 000, 30 000 et 10 000 fois moins importants que le 17 $\beta$ -œstradiol respectivement (95).

Le 4-hydroxytamoxifène est une molécule indiquée dans le traitement des cancers du sein hormono-dépendants. C'est un antiœstrogène agissant par inhibition compétitive de la liaison de l'œstradiol avec ses récepteurs, inhibant les effets des œstrogènes sur certains tissus notamment du sein. Le tamoxifène inhibe l'activité œstrogénique *in vitro* des parabens, confirmant que les parabens agissent bien au niveau du récepteur œstrogénique (95).

L'acide para-hydroxybenzoïque, le métabolite commun de tous ces parabens, apparaît comme étant inactif dans les essais *in vitro* (27, 95). Cependant, une étude de 2005 contredit ces résultats : l'acide para-hydroxybenzoïque posséderait une activité œstrogénique dans des essais sur des lignées cellulaires MCF-7 issues de tumeurs du sein. Dans ces cellules, l'acide para-hydroxybenzoïque déplace l'œstradiol du récepteur cytosolique œstrogénique, à 54% quand il est incorporé à une concentration de  $5 \cdot 10^6$  supérieure à celle de l'œstradiol, et à 99% pour une concentration de  $10^7$  supérieure. D'après l'étude, la prolifération de 2 lignées cellulaires cancéreuses (MCF-7, ZR-75-1) peut être induite par une solution  $10^{-5}$  M d'acide para-hydroxybenzoïque. L'activité œstrogénique intrinsèque de l'acide para-hydroxybenzoïque est similaire à celle du méthylparaben en terme de liaison au récepteur à œstrogène, mais l'activation de l'expression des gènes et la prolifération cellulaire sont moins importantes que pour le méthylparaben (89).

En plus de l'activité œstrogénique, les butylparaben et isobutylparaben augmentent l'expression du gène du récepteur à la progestérone (77).

Le tableau XI résume les résultats de quatre études et montre que les parabens sont de 1000 à 1 000 000 fois moins actifs que le 17 $\beta$ -œstradiol.

Etudes	Affinité relative au récepteur à œstrogène	Puissance relative de la régulation des gènes (a)	Puissance relative de la prolifération des cellules (b)
Byford et al. (2002)	Œstrogène (1)	Œstrogène (1)	Œstrogène (1)
	Méthyl(1 000 000)	Méthyl (10 000)	Méthyl (1 000 000)
	Ethyl (1 000 000)	Ethyl (10 000)	Ethyl (1 000 000)
Darbre et al. (2002, 2003)	Propyl (100 000)	Propyl (10 000)	Propyl (100 000)
	Butyl (100 000)	Butyl (1000)	Butyl (100 000)
	Isobutyl (100 000)	Isobutyl (1000)	Isobutyl (100 000)
Okubo et al. (2001)	Benzyl (1000)	Benzyl (1000)	Benzyl (100 000)

(a) expression du gène après 7 jours

(b) pour obtenir 10<sup>6</sup> cellules après 7 jours

*Tableau XI : Résumé des données de potentiel œstrogénique des parabens dans des cellules MCF-7 (41)*

### **2.3. Comparaison aux phyto-œstrogènes**

L'action œstrogénique des parabens est négligeable comparée à celle de l'œstradiol ou bien celle des phyto-œstrogènes, molécules issues du soja et du yam, utilisées dans le traitement des troubles liés à la ménopause et faisant l'objet de controverses également. Ces composés sont également présents dans de nombreux aliments à l'état naturel (on dénombre 300 aliments en contenant). Ils peuvent avoir une activité œstrogénique ou anti-œstrogénique. Les affinités de ces phyto-œstrogènes pour le récepteur à œstrogène sont réunies dans le tableau XII, comparées à celle des parabens (41).

Molécule	Affinité relative au récepteur alpha	Affinité relative au récepteur bêta
17 $\beta$ -œstradiol	100	100
Coumestrol	20	140
Zearalenone	7	5
Génistéine	4	87
Daidzéine	0,1	0,5
Ethylparaben	0,011	0,011
Propylparaben	0,033	0,044
Butylparaben	0,053	0,123
Isopropylparaben	0,040	0,054
Isobutylparaben	0,110	0,093

*Tableau XII : Comparaison des affinités de liaison aux récepteurs à œstrogène de l'œstradiol, des phyto-œstrogènes et des parabens (41)*

En ce qui concerne la puissance œstrogénique, une seconde étude *in vitro* concernant les phyto-œstrogènes donne comme valeur pour la génistéine et la daidzéine, 0,084 et 0,013 respectivement (toujours en se basant sur une valeur de 100 pour le 17 $\beta$ -œstradiol), bien supérieures à celles obtenues pour les parabens. Ces résultats sont obtenus à partir de cultures de cellules cancéreuses humaines obtenues à partir de tumeurs mammaires (96). Il serait intéressant de faire le même type d'étude en utilisant des tissus sains.

## 2.4. Etudes in vivo

Les études *in vivo* de Hossaini et al. (2000), Routledge et al. (1998), Hossaini et al. (2000) montrent que les méthyl-, éthyl- et propylparabens n'exercent pas d'activité utérotrrophe, tandis que des hautes doses de butylparaben et d'isobutylparaben entraînent une réponse positive utérotrrophe, mais toujours largement moins importante que le 17 $\beta$ -œstradiol (41).

Une étude *in vivo* réalisée au Mexique, datant de 2004, contredit ces résultats et affirme que les methylparaben, éthylparaben, propylparaben et butylparaben ont un potentiel œstrogénique. Chaque paraben est administré à un lot de souris ovariectomisées différent, par voie sous-cutanée, quotidiennement, durant 3 jours, à deux doses (362 puis 1086  $\mu$ mol/kg). Une dose de 0,036  $\mu$ mol d'œstradiol est administrée par voie sous-cutanée à un dernier lot de souris. Après observations de coupes histologiques d'utérus, on observe que les doses les plus importantes de parabens entraînent des effets utérotrrophes chez 38 à 76% des souris observées selon le paraben étudié. L'œstradiol exerce un effet utérotrrophe dans 100% des cas. Ces résultats confirment que les parabens, aux doses étudiées, induisent des changements histologiques œstrogéniques au niveau d'utérus de souris ovariectomisées (60).

Une autre étude datant de 1998 traite spécifiquement du butylparaben. Une dose administrée par voie sous-cutanée de 600 mg/kg/jour entraîne une augmentation significative du poids de l'utérus de 38,8 mg, comparée à la valeur de 27,1 mg obtenue pour les échantillons de contrôle. Une dose d'œstradiol de 0,04 mg/kg/jour (soit 15 000 fois moins importante) entraîne un effet utérotrrophe de 108,7 mg, contre 27,1 mg dans les échantillons témoins (95).

Selon une étude de 2002, l'administration sous-cutanée d'isobutylparaben induit également une augmentation du poids de l'utérus chez la souris immature après trois doses journalières de 1,2 mg de ce paraben (15).

Quant à l'acide para-hydroxybenzoïque, des résultats contradictoires ont été reportés dans les études *in vivo* : l'une montre qu'il n'a aucun effet œstrogénique (83), tandis qu'un autre essai datant de 1997 indique un potentiel œstrogénique 1 000 fois inférieur à celui du  $\beta$ -œstradiol, quand il est administré à 5 mg/kg/jour, durant 3 jours consécutifs, par voie sous-cutanée, à des souris immatures ou ovariectomisées (82, 61).

En ce qui concerne la voie orale, une étude danoise datant de 2000 indique que les méthyl-, éthyl-, propyl et butylparabens n'induisent pas d'effet utérotrrophe chez la souris quand ils sont administrés par voie orale, pendant trois jours consécutifs à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour pour l'éthylparaben (46).

Le potentiel œstrogénique des parabens, sur la base des présentes études, reste équivoque ; il doit être étudié chez l'homme, le métabolisme et les taux d'élimination des parabens étant dépendants de la dose, de la voie d'administration et de l'espèce considérée (106).

D'une part, il est admis que les substances chimiques de synthèse ayant une activité œstrogénique (contraceptifs oraux, traitement hormonal substitutif) sont supposées être des facteurs étiologiques dans les anomalies du système de reproduction mâle, ainsi que dans l'incidence croissante d'apparition de cancer du sein chez la femme.

D'autre part, comme nous l'avons étudié précédemment, les parabens présentent une activité œstrogénique, cependant très largement inférieure à celle

observée avec les molécules utilisées en thérapeutique. La présomption d'un risque lié à leur exposition reste spéculative (41). Etudions maintenant les effets des parabens vis-à-vis du système de reproduction mâle, puis leur éventuel lien avec le cancer du sein.

### **3. Effets des parabens sur le système de reproduction mâle**

#### **3.1. Propylparaben et butylparaben**

Des effets toxiques du propylparaben et du butylparaben sur la sécrétion hormonale et sur les fonctions de reproduction mâle ont été mis en évidence chez le jeune rat, par voie sous-cutanée et par voie orale. Les études ont été réalisées à des doses susceptibles d'être compatibles avec les expositions humaines et suggèrent un risque potentiel pour la fertilité masculine (37). C'est le butylparaben qui montre le plus grand potentiel vis-à-vis des effets sur le système de reproduction mâle, ce qui est en adéquation avec les résultats des tests œstrogéniques (27).

Une étude de 2002 montre que l'exposition d'un rat femelle en gestation, à 100 mg/kg de butylparaben (administration sous-cutanée) durant la gestation et la lactation (du 6<sup>ème</sup> jour gestationnel au 20<sup>ème</sup> jour postnatal) peut entraîner des effets secondaires sur le développement des rats mâles de la portée, notamment des organes reproducteurs. Au 49<sup>ème</sup> jour postnatal, il est observé une diminution du poids des testicules, des vésicules séminales et de la prostate, et une réduction de la production et de la mobilité spermatiques. Au 90<sup>ème</sup> jour postnatal, l'expression d'ARNm des récepteurs alpha et bêta œstrogéniques est

diminuée pour une dose administrée à la mère de 200 mg/kg de butylparaben (55).

Une étude réalisée en 1999 montre que l'administration orale de 2 mg/kg de poids corporel et par jour de butylparaben à des rats 2 jours après la naissance, jusqu'au 18<sup>ème</sup> jour postnatal, ne montre pas d'effet détectables sur les paramètres de reproduction (34). A contrario, une dose de 10 mg/kg/jour administrée à des rats sevrés pendant huit semaines via le régime alimentaire, entraîne une réduction du poids de l'épididyme, une diminution du nombre de cellules spermatiques, de la spermatogenèse journalière et du taux de testostérone sanguin (78). Ces effets toxiques sont dose-dépendants (79).

Par conséquent, l'EFSA a considéré en 2004 la valeur de 2 mg/kg de poids corporel et par jour comme une NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) et la valeur de 10 mg/kg /jour comme une LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level ou Dose Minimale induisant un Effet Nocif Observé) pour les propylparaben et butylparaben (25).

On notera que ce niveau d'exposition où les effets sont observés est égal à la limite maximale de la DJA (Dose Journalière Admissible) pour les méthylparaben et éthylparaben, soit 10 mg/kg/jour pour un individu, dans l'Union européenne (79).

Le groupe d'experts de l'AFSSaPS a estimé en juin 2005 que les données sur la toxicité liée à la reproduction étaient insuffisantes et que des études complémentaires de reprotoxicité étaient nécessaires pour préciser ce risque (37).

### **3.2. Méthylparaben et éthylparaben**

En revanche, le méthylparaben et l'éthylparaben n'ont pas présenté d'effets sur les hormones sexuelles et les organes reproducteurs mâles chez les jeunes rats, à des doses atteignant jusqu'à 1030 mg/kg de poids corporel/jour (80).

Par conséquent, 1000 mg/kg de poids corporel/jour a été considérée par l'EFSA (en 2004) comme une Dose Sans Effet Nocif Observé (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) pour le méthylparaben et l'éthylparaben (25).

### **3.3. Activité spermicide *in vitro***

On notera également que les métyhl-, éthyl-, propyl- et butylparabens présentent de façon croissante une activité spermicide *in vitro*, en agissant sur la membrane spermatique. Il est par conséquent biologiquement plausible que les propyl- et butylparabens exercent cette action toxique directe *in vivo*, expliquant les variations des paramètres spermatiques, qui ne seraient alors pas la conséquence d'une action œstrogénique. Cette action fut étudiée lors d'un éventuel développement des parabens comme agents contraceptifs vaginaux. Le butylparaben apparaît 6 fois plus actif que le méthylparaben dans les études utilisant le sperme humain (104, 105).

## **4. La controverse concernant les parabens : implication dans le cancer du sein**

Les parabens sont des conservateurs controversés. Pourtant, au début de leur utilisation, ils permettaient de remplacer d'autres conservateurs tels que le

formaldéhyde, jugé dangereux, et dont l'usage aujourd'hui est limité. La détection de parabens dans un petit nombre d'échantillons de tissus de tumeurs du sein, et les effets secondaires sur la reproduction des parabens sur les animaux, ont provoqué une controverse sur l'utilisation habituelle de ces substances.

En vue de cette récente controverse sur la sécurité d'utilisation des parabens, l'objectif de cette partie est de faire le point sur l'ensemble des informations fournies par les études cliniques et non-cliniques pour déterminer leur éventuelle innocuité.

#### **4.1. Des parabens retrouvés dans des biopsies de tumeurs du sein**

En 2004, une étude anglaise est publiée dans le Journal of Applied Toxicology et suscite une polémique. Le but de cette étude était de déterminer si des parabens pourraient être détectés dans des tissus mammaires (17).

Dans cette étude, les chercheurs observent 20 biopsies de tumeurs du sein et trouvent pour la première fois des parabens, sous forme d'esters non métabolisés, parmi 18 d'entre elles, dont 4 hautes concentrations (106). Le méthylparaben qui est le paraben ayant le moins de potentiel œstrogénique, représente approximativement 60% des parabens détectés. Le tableau XIII présente les concentrations moyennes des cinq parabens trouvés dans les tumeurs (106). Ils sont analysés par deux techniques : la Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) et la spectrométrie de masse (43).

Paraben	Concentration (ng/g de tissu)
Méthylparaben	12,7
Propylparaben	2,6
Butylparaben	2,3
Ethylparaben	2,0
Isobutylparaben	0,9

*Tableau XIII : Concentrations moyennes des parabens retrouvés dans les 18 tumeurs mammaires (106)*

Les concentrations détectées sont comparables aux concentrations des parabens ayant un potentiel œstrogénique dans des cellules de tumeurs du sein *in vitro* (42).

#### **4.2. Interprétation des résultats**

Le responsable de l'étude, le Dr Philippa Darbre, chercheur cancérologue à l'université de Reading en Angleterre, affirme: « Retrouver ces substances dans des tumeurs cancéreuses humaines compte beaucoup, car d'autres travaux ont montré que les parabens pouvaient copier la façon dont les œstrogènes contribuent à développer un cancer. C'est la première étape ; nous avons besoin de voir si ces substances sont identifiables dans un tissu sain et si oui, sous quelles concentrations. Mais nous avons détecté ces molécules intactes et je ne pense pas qu'il faille l'ignorer. Pendant des années, les gens ont dit qu'elles ne pouvaient en aucune façon pénétrer dans l'organisme à cause de notre physiologie, mais je pense que cette accumulation observée correspond à une surcharge physique de substances chimiques et que quelques-unes sont absorbées par la peau. » (92).

Les chercheurs de cette étude suggèrent qu'une proportion des parabens présents dans les cosmétiques et médicaments à usage topique, peut être absorbée par l'épiderme, retenue, et accumulée dans des tissus de l'organisme sans subir d'hydrolyse (16).

Le Dr Philip Harvey, éditeur européen du Journal of Applied Toxicology, affirme que les résultats doivent être considérés avec prudence. Il ajoute que la découverte est importante car elle montre que « ces substances œstrogéniques sont détectables dans le sein et donc bien absorbées » (92).

Il faut souligner que cette étude ne prétend pas conclure que les parabens sont responsables de cancers du sein. La détection d'un composé dans un tissu ne peut être source de causalité.

De plus, elle ne met en évidence, ni la source des parabens, ni la voie d'administration, orale ou topique (92). Cependant, le Dr Darbre ajoute que la forme ester de parabens retrouvée dans les tumeurs indiquerait qu'ils viennent d'un produit appliqué sur la peau, tel qu'un déodorant, une crème, un spray pour le corps... En effet, les parabens ingérés par voie orale sont métabolisés par les estérases hépatiques et perdent leur fonction ester, leur conférant moins de pouvoir œstrogénique. Bien que les estérases de la peau hydrolysent les parabens administrés par voie topique en acide para-hydroxybenzoïque, ces enzymes peuvent être saturées par un excès de molécules-cibles, et les parabens sont par conséquent absorbés en partie intacts (42).

L'auteur émet finalement l'hypothèse d'une relation entre la présence de parabens dans le tissu mammaire, leur activité œstrogénique, démontrée dans des tests *in vitro* et *in vivo*, et l'induction du cancer du sein (16). En résumé,

l'étude ne permet pas de mettre en évidence un lien possible entre l'exposition aux parabens via un usage cosmétique et la survenue de tumeurs mammaires.

### **4.3. Limites et critiques de l'étude**

Il faut savoir que quelques-unes des autres études du Dr Darbre n'ont pas été reconnues par les scientifiques qui pensent qu'il n'y a aucun lien formel entre cancer du sein et substances chimiques. Il serait physiologiquement très difficile pour ces substances de pénétrer dans le sein, car les glandes mammaires évacuent habituellement les toxines. Ils mettent plutôt en cause le développement de l'obésité et les grossesses de plus en plus tardives chez les femmes, comme raison principale de l'augmentation des cancers du sein... (92)

L'étude en question comporte de nombreux biais techniques et méthodologiques soulevés par les experts. De l'avis même de l'auteur, certaines mesures de contrôle seraient erronées (35).

La principale défaillance de cette étude est l'absence d'analyse de biopsies de tissus témoins, c'est-à-dire de tissus sains, ou d'autres tissus des sujets de l'essai. Elle ne montre pas si les parabens sont présents dans des poitrines saines, ni quel rôle ils peuvent jouer dans le développement d'une tumeur.

Il manque aussi des informations utiles, telles que l'âge des patients, l'éventuelle utilisation des déodorants contenant des parabens, l'historique médicamenteux du patient (utilisations éventuelles de médicaments contenant des parabens), des informations concernant le type de cancers du sein... (106)  
Ces informations peuvent jouer sur l'interprétation des résultats. Ainsi

l'exemestane, inhibiteur de l'aromatase utilisé pour le traitement du cancer du sein, est associé au méthylparaben pour sa conservation. Or ce dernier est détecté à 62 % dans les biopsies des tumeurs du sein de cette étude. En dehors du fait que le méthylparaben exerce une activité oestrogénique *in vivo* négligeable, il serait plus judicieux de faire les essais sur des patients non traités avec des médicaments contenant des parabens (40).

Le Dr Richard Sullivan, directeur des Programmes cliniques à Cancer Research UK, affirme: « Il faut noter que l'échantillonnage est très petit. En outre, on ne trouve aucune relation de cause à effet entre les cosmétiques contenant des parabens appliqués au niveau des aisselles et le cancer du sein. » (92). Une étude portant sur un si petit nombre d'échantillons ne paraît pas réellement significative.

Ces découvertes doivent être interprétées avec prudence. En effet, des traces de substances largement employées, ayant des activités œstrogéniques supérieures à celle des parabens, peuvent être détectées au niveau de tissus humains : ainsi quelques produits chimiques persistants ayant une activité œstrogénique supérieure à celle des parabens ont été trouvés dans des tissus mammaires sans lien avec le cancer (106). C'est le cas des composés organochlorés (41).

Karol Sikora, professeur d'oncologie au Collège impérial de Londres, dit : « Nous sommes tous exposés à toutes sortes de substances chimiques, mais cela ne veut pas dire qu'elles soient toutes cancérigènes. La question est : Ces substances ont-elles un impact sur les hormones ? Et aussi à quel taux retrouverions-nous ces substances dans un tissu mammaire sain ? »

En dépit de ces imperfections, cette étude représente une première étape importante. Elle soulève finalement plus de questions qu'elle n'apporte de réponses. Comment les parabens sont parvenus jusqu'au sein ? Combien de temps persistent-ils dans les tissus ? Peuvent-ils être nocifs ? (106) Les auteurs déclarent aussi que l'exposition prénatale aux parabens et son effet potentiel sur le cancer chez l'adulte doivent être étudiés.

#### **4.4. Y a-t-il un lien entre les parabens et les cancers du sein ?**

Le Dr Philippa Darbre recherche les causes du doublement de la fréquence du cancer du sein en 20 ans, celui-ci étant passé de 20 000 cas à la fin des années 1970 à presque 40 000 cas par an aujourd'hui. Elle étudie notamment l'implication de certaines molécules, notamment la famille des parabens (92). En effet, les parabens sont largement utilisés dans les formules de produits cosmétologiques, exercent un pouvoir œstrogénique, sont absorbés par la peau, et ont donc été détectés dans des tissus de tumeurs du sein chez la femme.

Les observations cliniques montrent une incidence de plus de 60% (contre 31 % en 1926) des cancers du sein dans le quadrant supérieur externe du sein, représentant seulement 20% de la zone de la poitrine, et correspondant à la zone locale où les déodorants et anti-transpirants sont appliqués (106). De plus, il est reconnu que le sein gauche est plus sujet au développement de cancer que le droit. Le Dr Darbre suggère que ce pourrait être dû au fait que la majorité de la population est droitnière, ce qui impliquerait une application plus importante de produit au niveau de l'aisselle gauche.

Il est admis que les œstrogènes sont les facteurs étiologiques principaux dans le développement de la majorité des cas de tumeurs du sein. Il est

cependant impossible de déterminer quantitativement le niveau d'exposition œstrogénique qui est étiologiquement associé à un risque élevé. Les œstrogènes de synthèse utilisés comme contraceptifs oraux ont aussi été impliqués dans les facteurs de risque des tumeurs mammaires. Des études ont montré que les parabens possédaient une très faible activité œstrogénique, tandis que d'autres ont émis l'hypothèse d'un lien entre l'utilisation de déodorants contenant des parabens et l'incidence des cancers du sein. Le Dr Darbre émet l'hypothèse que l'action des parabens s'additionne à d'autres effets de produits toxiques, comme par exemple l'aluminium ou le zirconium (contenus aussi dans les formules de déodorants), dont les effets toxiques sur l'ADN sont reconnus.

Deux études de données épidémiologiques, conduites sur des femmes ayant un cancer du sein, se contredisent. Elles portent sur l'utilisation de cosmétiques destinés à être appliqués au niveau des aisselles, et la fréquence des cancers du sein. L'une en 2002, conduite sur 813 femmes de 20 à 74 ans, n'a pas mis en évidence de relation entre cette pathologie et l'utilisation de produits cosmétiques (70). L'autre, portant sur 437 femmes, publiée dans l'European Journal of Cancer Prevention en 2003, établit une relation entre l'âge de survenue du cancer et l'utilisation d'anti-transpirants ou déodorants. Celui-ci surviendrait préférentiellement chez des femmes ayant utilisé de façon précoce ce type de cosmétique. Ceci suggère une réponse dose-dépendante en termes toxicologiques et surtout un phénomène d'accumulation (67). Le seul facteur potentiel étiologique considéré dans cette étude était la présence de sels d'aluminium, utilisés dans les anti-transpirants pour leur pouvoir asséchant. Tandis que l'aluminium est analysé en détails, les parabens n'y sont pas mentionnés (41).

Comme nous l'avons vu précédemment, les parabens ont un très faible pouvoir œstrogénique de par leur liaison au récepteur à œstrogène. Il existe par

ailleurs un autre mécanisme par lequel les œstrogènes contribuent au développement des cancers du sein. En effet, le métabolisme des œstrogènes aboutit à la formation de métabolites réactifs, incluant les 16-hydroxy-, 2-hydroxy- et 4-hydroxyœstrogènes, qui peuvent endommager l'ADN. Le métabolisme des parabens est bien connu et ne présente pas une telle transformation (41).

#### **4.5. Conséquences de cette étude**

Suite à l'étude du Dr Darbre, l'AFSSaPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), en collaboration avec l'AFSSA (Agence Française de Sécurité des Aliments) et l'InVS (Institut de Veille Sanitaire), décida de poursuivre en 2004 une veille scientifique et technique dans le cadre de ses missions de sécurité sanitaire et mit en place un groupe d'experts à ce sujet, en juin 2004, afin de procéder à l'évaluation de la sécurité d'utilisation des parabens (2).

Le dernier bulletin de vigilance de l'AFSSaPS (décembre 2005) rapporte les décisions suite à cette évaluation. Au vu de l'ensemble des données disponibles et des conclusions de comités d'experts de la Commission Européenne dans les domaines cosmétique (100) et alimentaire (25), et après expertise de l'ensemble des études actuellement disponibles, la commission de cosmétologie du 29 septembre 2005 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 (en 2004, seuls deux d'entre eux étaient concernés : les méthylparaben et éthylparaben), soit les méthyl-, éthyl-, propyl- et butylparabens. Pour l'isobutylparaben, la commission de

cosmétologie s'est montrée favorable à la poursuite de l'utilisation de ce conservateur dans les produits cosmétiques sous réserve que des études complémentaires soient réalisées permettant de confirmer l'absence de risque aux conditions d'utilisation dans les produits cosmétiques (94).

Concernant les autres esters d'alkyle de l'acide para-hydroxybenzoïque, notamment le benzylparaben, la commission de cosmétologie a émis des réserves concernant leur utilisation compte tenu du manque de données permettant d'écarter un risque reprotoxique (94).

L'AFFSaPS proposera au niveau communautaire une inscription nominative des esters évalués favorablement en lieu et place de la mention générique actuelle « esters de l'acide para-hydroxybenzoïque ». Ceci permettra d'identifier les esters utilisables sans risque, et de ne pas inciter à l'utilisation de substances à risque non évalué (94).

Dans le cadre d'une interdiction, il est nécessaire de prendre en considération les risques engendrés par la suppression des parabens à longue chaîne et par leur substitution par d'autres conservateurs qui ne seraient pas aussi efficaces sur le plan de la protection microbiologique, et qui ne présenteraient pas une aussi bonne tolérance et autant de données de sécurité (94).

## CONCLUSION

Les parabens, ou esters de l'acide para-hydroxybenzoïque, sont les conservateurs les plus répandus, mais les récentes études les mettent sur la sellette quant à leur utilisation et leur effet secondaire œstrogénique.

Selon les études *in vitro*, le potentiel œstrogénique, très largement inférieur à celui du 17 $\beta$ -œstradiol, croît avec la longueur et les ramifications de la chaîne alkyle. Il augmente donc du méthyl-, éthyl-, propyl-, butyl-, à l'isobutylparaben. L'acide para-hydroxybenzoïque aurait un effet similaire à celui du méthylparaben. Les études *in vivo* confirment ces observations, à l'exception des résultats obtenus avec l'acide para-hydroxybenzoïque.

Des études ont mis en évidence que le système de reproduction mâle du jeune rat pouvait être affecté par les propylparaben et butylparaben. A contrario, les méthylparaben et éthylparaben n'entraînent pas d'effets secondaires à ce niveau. Des études complémentaires de reprotoxicité sont nécessaires pour préciser le risque lié à l'utilisation de ces deux conservateurs, notamment sur l'éventuelle réversibilité des effets (35).

Des traces de parabens, dont 62 % de méthylparaben, sont retrouvées dans 18 biopsies de tumeur du sein sur 20. Cette étude ne permet pas de mettre en évidence de relation entre cette pathologie et l'utilisation de produits cosmétiques. Cependant, l'accumulation potentielle des parabens dans le tissu mammaire liée à l'utilisation de produits en contenant, et l'implication éventuelle des parabens dans la survenue du cancer du sein ne doivent pas être négligées.

Les études parues ces dernières années ne traitent que des effets œstrogéniques des parabens dans les cosmétiques. Qu'en est-il pour la toxicité alimentaire ? Il faut rappeler que les parabens ingérés subissent rapidement une hydrolyse au niveau hépatique, et de ce fait auront moins d'effets secondaires que ceux absorbés par la peau. Ceci explique certainement l'intérêt prioritaire des chercheurs quant à la voie topique. On note tout de même une étude réalisée en 2000 démontrant leur innocuité par voie orale.

Le thème des parabens me paraît étroitement lié à l'activité officinale, étant donné qu'il peut guider les conseils relatifs aux produits cosmétiques et répondre aux inquiétudes des consommateurs. Ainsi je ne déconseillerais pas les parabens pour une utilisation sur une peau saine, considérant leur toxicité quasi nulle et leur tolérance admise. En revanche, je contre-indiquerais leur emploi pour l'application sur une peau lésée ou atopique, le risque de développer une hypersensibilité étant important. En ce qui concerne leur effet œstrogénique, je serais prudente vis-à-vis de conclusions hâtives. En l'état actuel des connaissances, les données toxicologiques et épidémiologiques ne permettent pas de caractériser ni de quantifier le risque, notamment cancérigène, qui pourrait être associé à la perturbation endocrinienne (37). Il faut attendre d'autres résultats avant de proscrire définitivement ces conservateurs. Ceci étant dit, chacun est évidemment libre de prendre les précautions qu'il juge nécessaires, et d'éviter les produits contenant des parabens, si nombreux soient-ils.

Le groupe d'experts de l'AFSSaPS préconise tout d'abord la conduite d'une étude permettant de caractériser le devenir des parabens dans l'organisme (évaluation de la distribution, de l'accumulation éventuelle, de l'élimination) (37). Le groupe doit poursuivre les recherches sur les effets endocriniens des

parabens. D'autres études devraient être menées sur un plus grand nombre d'échantillons, incluant des échantillons de contrôle (tissu sain).

Les parabens ne sont pas les seules molécules chimiques controversées. Ainsi on a pu assister à des interrogations sur les effets endocriniens et par là même sur les conséquences sur les cancer hormono-dépendants, de divers composés de synthèse : les alkylphénols, le bisphénol A, les phtalates... voire de composés naturels comme les phyto-œstrogènes issus du soja. Dernièrement, on a pu s'intéresser au débat pour une réglementation « Reach » au niveau européen, acronyme anglais qui désigne « l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques ». Les députés européens débattent, depuis le 15 novembre 2005, d'un projet instaurant de nouvelles normes pour sécuriser les produits chimiques mis sur le marché en mettant une nouvelle réglementation portant sur les conditions d'évaluation de ces substances. Les parabens sont examinés par les autorités sanitaires européennes et françaises, parmi les 30 000 autres molécules étudiées. Le texte doit être soumis au Parlement européen, en vue d'une adoption définitive fin 2006 (62).

## INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Schéma d'une cellule procaryote (Gram -) (76).....	9
Figure 2 : Schémas d'une cellule eucaryote animale (a) et végétale (b) (76).....	9
Figure 3 : Structures de la surface d'une cellule bactérienne Gram positif (a) et Gram négatif (b) (76).....	11
Figure 4 : Dermatite pseudo- lymphomatoïde au Kathon® CG (88).....	38
Figure 5 : Structures des principaux parabens (42).....	48
Figure 6 : Comparaison des structures chimiques du 17β-oestradiol et du méthylparaben (42).....	87

# INDEX DES TABLEAUX

Tableau I : Les différents types de micro-organismes, leurs tailles et leurs natures cellulaires (76).....	8
Tableau II : Principales différences entre l'organisation cellulaire et génétique des Procaryotes et Eucaryotes (76).....	10
Tableau III : Principales maladies et intoxications alimentaires (76).....	15
Tableau IV : pH de croissance de micro-organismes.....	31
Tableau V : Critères d'efficacité A et B d'un conservateur (84).....	36
Tableau VI : Propriétés physico-chimiques des parabens (106).....	49
Tableau VII : Identification des parabens par dénomination internationale, numéro CAS et n° d'additif alimentaire (59).....	50
Tableau VIII : Domaines d'utilisation des parabens (méthyl-, propyl-, butyl- et éthylparabens) (88,59).....	69
Tableau IX : Résultats de tests épicutanés de dépistage du Paraben Mix chez des individus à terrain allergique (7, 88).....	84
Tableau X : Données à consigner sur la « carte d'allergie » du malade (59).....	85

Tableau XI : Résumé des données de potentiel œstrogénique des parabens dans des cellules MCF-7(41) .....	89
Tableau XII : Comparaison des affinités de liaison aux récepteurs à œstrogène de l'œstradiol, des phyto-œstrogènes et des parabens (41) .....	90
Tableau XIII : Concentrations moyennes des parabens retrouvés dans les 18 tumeurs mammaires (106).....	97

## BIBLIOGRAPHIE

- 1- ADAMS R.M., MAIBACH H.I., A five-year-study of cosmetic reactions, J. Am. Acad. Dermatol., 1985, 13, 1062
- 2- AFFSaPS, Le Comité de coordination des vigilances 2004 ; Bilan 2004 : principaux faits marquants des vigilances sanitaires
- 3- ALI Z., AHMAD V.U., ZAHID. M., TAREEN R.B., Benzoic acid derivatives from *Stocksia brahuica*, Phytochemistry, 1998, 48, 7
- 4- AMAN A.F., Les conservateurs dans les produits cosmétiques, critères de choix, aspects règlementaires et analytiques, Thèse de pharmacie Paris XI, 1986
- 5- ANDERSON F., Final report on the safety assessment of isobutylparaben and isopropylparaben. Safety assessment of cosmetic ingredients: twentyseventh report of the Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, J. Am. Coll. Toxicol., 1995, 14, 365-372
- 6- ANONYME, Interaction between cosmetic ingredients and preservatives, Cosmetic and Toiletries, november 1995, 110
- 7- ANONYME, Parfums Cosmétiques Actualités, 1998, 144, 42-48
- 8- BANDO H., MOHRI S., YAMASHITA F., TAKAKURA Y., HASHIDA M., Effects of metabolism on percutaneous penetration of lipophilic drugs, J. Pharm. Sci., 1997, 86, 759-761

- 9- BREDIN J., DAVIN-REGLI A., PAGES J.M., Propylparaben induces potassium efflux in *Escherichia coli*, *J. Antimicrob. Chemother.*, 2005, 55(6), 1013-15
- 10- BYFORD J.R., SHAW L.E., DREW M.G., POPE G.S., SAUER M.J., DARBRE P.D., Oestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2002, 80, 49-60
- 11- CLOSE J.A., NEILSEN P.A., Resistance of a strain of *Pseudomonas cepacia* to esters of p-hydroxybenzoic acid, *Applied Environmental Microbiology*, 31, 718-722
- 12- CREMIEUX A., FLEURETTE J., FOURTILLAN J.B., JOLY B., SOUSSY C.J., *Les antiseptiques*, Ed Sarget, 1980
- 13- CUPFERMAN SYLVIE, Elaboration d'une stratégie de protection antimicrobienne sans conservateur chimique, Thèse de doctorat en pharmacie de Paris, 1992, 5-24
- 14- DARBRE P.D., ALJARRAH A., MILLER W.R., COLDHAM N.G., SAUER M.J., POPE G.S., Concentrations of parabens in human breast tumours, *J. Applied Toxicol.*, 2004, 24, 5-13
- 15- DARBRE P.D., BYFORD J.R., SHAW L.E., HALL S., COLDHAM N.G., POPE G.S., oestrogenic activity of isobutylparaben *in vitro* and *in vivo*, *Journal of Applied Toxicology*, 2002, 22, 219-226

16- DARBRE P.D., BYFORD J.R., SHAW L.E., HALL S., COLDHAM N.G., POPE G.S., SAUER M.J., Oestrogenic activity of benzylparaben, *J. Appl. Toxicol.*, 2003, 23(1), 43-51

17- DARBRE P.D., POPE G., ALJARRAH A., MILLER W., COLDHAM N., SAUER M., Reply to Robert Golden and Jay Gandy, *Journal of Applied Toxicology*, 2004, 24, 299-306

18- DARWISH R., BLOOMFIELD S.F., The effect of co-solvents on the antibacterial activity of paraben preservatives, *Int. J. Pharm.*, 1995, 119, 183-192

19- DARWISH R., The effect of co-solvents on the activity of preservatives in oral aqueous dosage forms, Ph. D Thesis, University of London, 1992

20- DECKER R.L., WENNINGER J.A., Frequency of preservative use in cosmetic formulas as disclosed to FDA-1982 update, *Cosmet. Toil.*, 1982, 97, 57

21- DINGLEY A.L., HOLMQUIST B., VALLEE B.L., Narcan inhibition of human liver alcohol deshydrogenase, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1985, 131, 299-306

22- DORON S., FRIEDMAN M., FALACH M., SADOVNIC E., ZVIA H., Antibacterial effect of parabens against planktonic and biofilm *Streptococcus sobrinus*, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2001, 18(6), 575-578

23- DORVAULT F., *L'officine*, Ed Visor 23<sup>ème</sup> édition, 1994, Evreux

24- DUNN K., LUTZ P., Prevention and cure, Soap, perfumery & cosmetics, sept. 2003, 36-46

25- EFSA, 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 parahydroxybenzoates (E 214-219), Question number EFAS-Q-2004-063 adopted on 13 July 2004, The EFSA Journal, 2004, 83, 1-26

26- ELDER R.L., Final Report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben and butylparaben, Journal of the American College of Toxicology, 1984, 3 (5), 147-209

27- EUROPEAN COMMISSION, Scientific Committee on Consumer Products SCCP/0873/05, Extended opinion on the safety evaluation of parabens, 28 janv 2005

28- F.B., Parfums Cosmétiques Actualités, 1996, 130, 49-54

29- FDA, Inactive ingredient guide, Center for Drug Evaluation and Research, Office of management, Rockville, MD, 1996

30- FDA, Methylparaben and propylparaben. Affirmation of GRAS status of direct human food ingredients, Federal Register 38, 1973, 20048-20050

31- FDA, Monograph on OTC ophthalmic ingredients, federal Register 45, 30002, 1980

32- FISHER A.A., Contact Dermatitis, Ed Lea & Febiger 3ème édition, 1986, Philadelphia

- 33- FISHER A.A., Cortaid cream dermatitis and the “paraben paradox”, J. Am. Acad. Dermatol., 1982, 6, 116
- 34- FISHER J.S., TURNER K.J., BROWN D., SHARPE R.M., Effect of neonatale exposure to œstrogenic compounds on development of the excurrent ducts of the rat testis through puberty to adulthood, Environ Health Perspect, 1999, 107(5), 397-405
- 35- GAZIN V., Unité veille toxicologique et évaluation non clinique, bulletin n° 20 de vigilance de l’AFFSaPS d’avril 2004
- 36- GAZIN V., Unité veille toxicologique et évaluation non clinique, bulletin n° 22 de vigilance de l’AFFSaPS de juillet/août 2004
- 37- GAZIN V., Unité veille toxicologique et évaluation non clinique, bulletin n° 27 de vigilance de l’AFFSaPS de juin 2005
- 38- GEDDES B.A., LEFCOE N.M., Respiratory smooth muscle relaxing effect of commercial steroid preparations, American Reviews of Respiratory Disorders, 1973, 107, 3959
- 39- GILLILAND D., PO A.L.W., SCOTT E., Kinetic evaluation of claimed synergistic paraben combinations using a factorial design, Journal of Applied Bacteriology, 1992, 72, 258-261
- 40- GOLDEN R., GANDY J., Letters to the editor, Journal of Applied Toxicology, 2004, 24, 297-298

- 41- GOLDEN R., GANDY J., VOLLMER G., A Review of the Endocrine Activity of Parabens and Implications for Potential Risks to Human Health, *Critical Reviews in Toxicology*, 2005, 35, 435-458
- 42- HARVEY P.W., DARBRE P., Endocrine disrupters and human health: Could oestrogenic chemicals in body care cosmetics adversely affect breast cancer incidence in women?, *Journal of applied toxicology*, 2004, 24, 167-176
- 43- HARVEY P.W., EVERETT D., Significance of the detection of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens) in human breast tumours, *Journal of Applied Toxicology*, 2004, 24, 1-4
- 44- HENRY J.C., TSCHEN E.H., BECKER L.E., Contact urticaria parabens, *Arch. Dermatol.*, 1979, 115, 1231
- 45- HOMBERGER F., Carcinogenicity of several compounds National Technical Information Service PB N° 183 027, 1968, 1-26
- 46- HOSSAINI A., LARSEN J.J., LARSEN J.C., Lack of oestrogenic effects of food preservatives (parabens) in uterotrophic assays, *Food and Chemical Toxicology*, 2000, 38, 319-323
- 47- HUGO P.G., Additivity and synergism *in vitro* as displayed by mixtures of some commonly employed antibacterial preservatives, *Cosmet. Toiletries*, 1977, 92, 52-56

48- INAI K., AOKI Y., AKAMIZU H., ETO R., NISHIDA T., TOKUOKA S., Tumorigenicity study of butyl and isobutyl p-hydroxybenzoates administrated orally to mice, Food and Chemical Toxicology, 1985, 23, 575-578

49- JOF (Journal Officiel de la République française), décret n° 89-674 du 18/09/89 relatif aux additifs pouvant être employés dans les denrées destinées à l'alimentation humaine, arrêté du 02/10/97 relatif aux additifs pouvant être employés dans les denrées destinées à l'alimentation humaine

50- JOF (Journal Officiel de la République française) du 21 mai 1998, décret n° 98/390 du 19/05/98

51- JOF (Journal Officiel de la République française), bulletin n° 99/34 du 29/08/99, décision du 28/07/99, annexe II, Liste des Excipients à Effet Notoire

52- JOF (Journal Officiel de la République française), arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des agents conservateurs que peuvent contenir les produits cosmétiques, 23 février 2001, 2965-2968

53- JUN H.W., MAYER R.T., HIMEL C.M., LUZZI L.A., Binding study of p-hydroxybenzoic acid esters to bovine serum albumin by fluorescent probe technique, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1971, 60, 1821-1825

54- KABARA J.J., Cosmetic and drug preservation 1, 1984, 616-680

55- KANG K.S., CHE J.H., RYU D.Y., KIM T.W., LI G.X., LEE Y.S., Decreased sperm number and motile activity on the F1 offspring maternally exposed to butyl p-hydroxybenzoic acid (butylparaben), J. Vet. Med. Sci., 2002, 64(3), 227-235

56- KNOWLTON J., PEANCE S., Handbook of Cosmetic Science and Technology, Ed Elsevier Advanced Technology, 1993, 581 p, Oxford

57- KOROTKOVA E.I., AVRAMCHIK O.A., ANGELOV T.M., KARBEINOV Y.A., Investigation of antioxidant activity and lipophilicity parameters of some preservatives, Electrochimica Acta, 2005, 51, 324-332

58- LABAT L, KUMMER E., DUBOST J., J. Pharm. Biomed. Anal, 2000, 23, 763

59- LE COZ C.J., Ann Dermatol Venerol, 2004, 131, 309-310

60- LEMINI C., HERNANDEZ A., JAIMEZ R., FRANCO Y., AVILA M.E., CASTELL A., Morphometric analysis of mice uteri treated with the preservatives methyl, ethyl, propyl, and butylparaben, Toxicol. Ind Health, 2004, 20(6-10), 123-132

61- LEMINI C., SILVA G. , TIMOSSO C., LUQUE D., VALVERDE A., GONZALEZ-MARTI M., HERNANDEZ A., RUBIO-POO C., CHAVEZ LARA B., VALEZUELA F., Estrogenic effects of p-hydroxybenzoic acid in CD1 mice, Environ. Res., 1997, 75, 130-134

62- MAMOU YVES, Réglementation Reach bataille européenne de lobbies dans la chimie, Le Monde, 16 nov 2005, 22-23

63- MARTINI M.C., SEILLER M., Actifs et additifs en cosmétologie, Ed Technique et documentation Lavoisier, Paris 2<sup>ème</sup> édition, 1999, 431 p , Paris

- 64- MASON M.M., CATE C.C., BAKER J., Toxicology and carcinogenesis of various chemicals used in the preparations of vaccines, *Clinical Toxicology*, 1971, 4, 185-204
- 65- MATSUOKA A., HAYASHI M., ISHIDATE M., Chromosomal aberration tests on 29 chemicals combined with S-9 mix *in vitro*, *Mutation Research*, 1979, 66(3), 277-290
- 66- MATTHEWS C., DAVIDSON J., BAUER E., MORRISON J.L., RICHARDSON A.P., p-hydroxybenzoic acid esters as preservatives II. Acute and chronic toxicity in dogs, rats and mice, *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 1956, 45, 260-267
- 67- MCGRATH K.G., An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving, *Eur. J. Cancer Prev.*, 2003, 12, 479-485
- 68- MCVAY L.V., SPRUNT D.H., Moniliasis in aureomycin therapy, *Society for Experimental Biology and Medicine*, 1951, 78, 759-761
- 69- MENNE T., FEWINGS J., An update of the risk assessment for methylchloro-isothiazolinone (MCI/MI) with focus on rinse-off products, *Contact Dermatitis*, 1999, 41, 1-13
- 70- MIRICK D.K., DAVIS S., THOMAS D.B., Antiperspirant Use and the Risk of Breast Cancer, *J Nat Cancer Inst.*, 2002, 94(20), 1578-80

- 71- MOORE J., Final report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben and butylparaben, J. Am. Coll. Toxicol., 1984, 3, 147
- 72- MULBERRY G.K., ENTRUP M.R., AGIN J.R., Cosmetics and Toiletries, Hill Top biolabs Inc., Cincinnati, 1987, 102
- 73- NAKAZAWA H., ODA H., FUJISIMA H., TSUKIOTA T., TERASAWA J., Analysis of chlorobenzenes, para-hydroxybenzoic acid esters and herbicides in human subjects using GC/MS, A report of the Research Fund of Health and Welfare of Japan, Ministry of Health and Welfare of Japan, Tokyo, 1999, 1-6
- 74- NATHAN P.W., SEARS T.A., Action of methylhydroxybenzoate on nervous conduction, Nature (London), 1961, 192, 668
- 75- NGUYEN T., CLARE B., GUO W., MARTINAC B., The effects of parabens on the mechanosensitive channels of *E. coli*, Eur. Biophys. J., 2005, 34(5), 385-95
- 76- NICKLIN J., GRAEME-COOK K., PAGET T., KILLINGTON R., L'essentiel en microbiologie, Ed Berti, 2000, 365 p, Paris
- 77- OBUKO T., YOKOYAMA Y., KANO K., KANO I., ER-dependent estrogenic activity of parabens assessed by proliferation of human breast cancer MCF-7 cells and expression of ERalpha and PR, Food and Chemical Toxicology, 2001, 39, 1225-1232

- 78- OISHI S., Effects of butylparaben on the male reproductive system in rats, *Toxicol. Ind Health*, 2001, 17(1), 31-39
- 79- OISHI S., Effects of propylparaben on the male reproductive system, *Food and Chemical Toxicology*, 2002, 40(12), 1807-13
- 80- OISHI S., Lack of spermotoxic effects of methyl and ethyl esters of p-hydroxyacid in rats, *Food and Chemical Toxicology*, 2004, 42, 1845-1849
- 81- OLIVIER, Cours de nutrition 5ème année, 2004, faculté de pharmacie de Nantes
- 82- PAULSEN J.E., ALEXANDER J., Evaluation of parabens in cosmetic products, Norwegian Institute of Public Health, 2003
- 83- PEDERSEN K.L., PEDERSEN S.N., CHRISTIANSEN L.B., KORSGAARD B., BJERREGAARD P., The preservatives ethyl-, propyl- and butylparaben are oestrogenic in an *in vivo* fish assay, *Pharmacology and Toxicology*, 86, 110-113
- 84- Pharmacopée européenne III<sup>ème</sup> édition, Ed. Conseil de l'Europe, 2000
- 85- Pharmacopée européenne, V<sup>ème</sup> édition, Ed. Conseil de l'Europe, 2005
- 86- Pharmacopée française, X<sup>ème</sup> édition, Ed. Collection Afssaps, 2005, 2710 p., Saint-Denis
- 87- POCHE A., ROUSSELLE C., Unité veille toxicologique et évaluation non clinique, bulletin n° 21 de vigilance de l'AFSSaPS de mai 2004

- 88- PONS-GUIRAUD A., VIGAN M., Allergies et cosmétiques, Ed Expansion scientifique française, 2003, 183p., Paris
- 89- PUGAZHENDHI D., POPE G.S., DARBRE P.D., œstrogenic activity of p-hydroxybenzoic acid (common metabolite of paraben esters) and methylparaben in human breast cancer cell lines, 2005, 25(4), 301-309
- 90- RASTOGI S.C., Analytical Control of preservative labelling on skin creams, Contact Dermatitis, 2000, 43, 339-343
- 91- RASTOGI S.C., SCHOUTEN A., DE KRUIJF N., WEIJLAND J.W., Contents of methyl-, ethyl-, propyl-, butyl- and benzyl-paraben in cosmetic products, Contact dermatitis, 1995, 32, 28-30
- 92- REVILL J.O., journaliste santé, The Observer (Royaume-Uni), 11 janv 2004
- 93- REYNAUD A., Cours de bactériologie, 3<sup>ème</sup> année, 2002, faculté de pharmacie de Nantes
- 94- ROUSSELLE C., Département d'évaluation des produits cosmétiques, biocides et de tatouages, bulletin n° 30 de l'AFSaPS de décembre 2005
- 95- ROUTLEDGE E.J., PARKER J., ODUM J., ASHBY J., SUMPTER J.P., Some alkylhydroxybenzoate preservatives (parabens) are estrogenic, Toxicology and Applied Pharmacology, 1998, 153 (1), 12-19
- 96- ROZENBAUM H., Les phyto-œstrogènes, Reproduction humaine et hormones, 2001, XIV, n° spécial 2

- 97- SABALITSCHKA T., Application of ethyl p-hydroxybenzoate in maintenance of sterility, in sterilization and in disinfection, Archives of Pharmacy, 1930, 268, 653-673
- 98- SABALITSHKA T., NEUFELD-CRZELLITER R., Behavior of p-hydroxybenzoic acid in human body, Arzneimittel-Forsch, 1954, 4, 575-579
- 99- SAKAMOTO T., YANAGI M., MITSUI T., Effect of some cosmetic pigments on the bactericidal activities of preservatives, J. Soc. Cosmet. Chem., 1982, 33(4), 220
- 100- SCCNFP, The Safety Evaluation of Parabens covering in addition isopropylparaben, 28 janvier 2005
- 101- SCOGS, Select Committee on GRAS Substances, Food ingredients methyl- and propylparaben, NTIS PB221 209, 1972
- 102- SMOLINSKE S., Handbook of food, drug and cosmetic excipients, CRC Press, 1992
- 103- SOKOL H., Recent developments in the preservations of pharmaceuticals, Drug standards, 1952, 20, 89-106
- 104- SONG B.L., LI H.Y., PENG D.R., In vitro spermicidal activity of parabens against human spermatozoa, Contraception, 1989, 39(3), 331-335
- 105- SONG B.L., PENG D.R., LI H.Y., ZHANG G.H., ZHANG J., LI K.L., ZHAO Y.Q., Evaluation of the effect of butyl p-hydroxybenzoate on the

proteolytic activity and membrane function of human spermatozoa, *J. Reprod. Fertil.*, 1991, 91(2), 435-440

106- SONI M.G, CARABIN I.G., BURDOCK G.A., Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens), *Food and Chemical Toxicology*, 2005, 43 (7), 985-1015

107- SONI M.G., TAYLOR S.L., GREENBERG N.A., BURDOCK G.A., Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature, *Food and chemical Toxicology*, 2002, 40, 1335-1373

108- SOULIOTI A.M.A., WOODS N.M., COBBOLD P.H., ROGER I.W., Preservatives in the vehicle of naloxone: pharmacological effects, *Biomed. Pharmacother.*, 1989, 43, 771

109- SPOONER D.F., Hazards associated with the microbiological contamination of non-sterile pharmaceuticals, cosmetic and toiletries, in BLOOM FIELD S.F., BAIRD R., LEAK R.E., LEECH R. (Eds), *Microbial quality assurance in pharmaceuticals, Cosmetic and Toiletries*, John Wiley & sons, NY, 1988, 15-34

110- STEINBERG D.C., A review of Cosmetic preservatives and problems in their utilization, *Cosmetics, Aerosols & Toiletries in Australia*, 1989, 23-26

111- STEINBERG D.C., Frequency of use of preservatives 2003, *Cosmet. Toil.*, 2004, 119, 55-58

112- TASUKAMOTO H., TERADA S., Metabolism of drugs XLVII. Metabolic fate of para-hydroxybenzoic acid and its derivatives in rabbits, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1964, 12, 765-769

113- The cosmetic Toiletry & Perfumery Association Ltd, Microbiological Quality Management, CTPA Limits and Guidelines, CTPA, 1990, London

114- THIERS H., Les cosmétiques, Ed Masson, 1980, 334 p, Paris

115- THOMPSON D.P., Minimum inhibitory concentration of esters of p-hydroxybenzoic acid (paraben) combination against toxigenic fungi, Journal Food Protection, 57, 133-135

116- VALKOVA N., LEPINE F., VALEANU L., DUPONT M., LABRIE L., BISAILLON J.G., BEAUDET R., SHARECK F., VILLEMUR R., Hydrolysis of 4-hydroxybenzoic acid esters (parabens) and their aerobic transformation into phenol by the resistant *Enterobacter cloacae* strain EM, Applied Environmental Microbiology, 2001, 67, 2404-2409

117- VAN OOTEGHEM M., L'emploi des conservateurs, Labo. Pharma. Probl. Techn., 1982, 326, 802-811

118- XIANG J., ZHELONG X., HUGH E., CRISWELL G., BOYSEN, Propylparaben inhibits voltage-dependant sodium channels and protects cardiomyocytes from ischemia-reperfusion injury, Life Sciences, 2004, 74 (24), 3043-3052

119- YOUSSEF M.K., SINA A., KASSEM A.A., IBRAHIM S.A., ATTIA M.A., Interactions between polyethylene plastic containers and certain preservatives and vitamins, *Indian J. Pharm.*, 1973, 35, 155-158

## DOCUMENTS EN LIGNE

120- Site officiel EUFIC The European Food Information Council

<http://www.eufic.org>

121- Site notre-planète.info

<http://www.notre-planete.info>

122- Site officiel légifrance

<http://www.legifrance.gouv.fr>

123- EFSA, communiqué : l'EFSA émet un avis sur la sécurité de l'utilisation des parabens dans les produits alimentaires, 29/09/04

[http://www.efsa.eu.int/press\\_room/press\\_release/631\\_fr.html](http://www.efsa.eu.int/press_room/press_release/631_fr.html)

124- PITMAN S., Organic Natural Health, 29/08/2005

<http://www.health-report.co.uk>

**Nom - Prénoms : MUSSARD Justine**

**Titre de la Thèse : Les parabens, des conservateurs omniprésents : un risque pour la santé ?**

---

**Résumé de la Thèse :**

Les conservateurs, bien que faisant l'objet de controverses, sont omniprésents dans les cosmétiques, les aliments et les médicaments que nous consommons. Les parabens sont les conservateurs les plus employés, du fait de leur large spectre d'activité et de leur bonne tolérance, hormis une hypersensibilité induite par leur application sur une peau lésée ou réactive. Pourtant, les parabens sont au centre de polémiques portant sur leur potentiel œstrogénique, leur toxicité sur les paramètres de reproduction mâle et la découverte de ces molécules dans des biopsies de tumeurs du sein. L'impact de ces débats scientifiques est important et induit une remise en question de cette classe de conservateurs.

---

**MOTS CLES : PARABENS - CONSERVATEURS - COSMETIQUES - TOXICITE - CANCER DU SEIN - POTENTIEL OESTROGENIQUE**

---

**JURY :**

**PRESIDENT : Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie  
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS : Mme Céline COUTEAU, Maître de conférence de Cosmétologie  
Faculté de Pharmacie de Nantes  
M. Eric LETOURNEUX, Pharmacien  
16, chemin des Brosses, 44 600 SAINT MARC/MER**

---

**Adresse de l'auteur :**

14, rue du Chapeau Rouge  
44 000 NANTES