

FICHE DEMETER

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

N° DEM 128

Butylparabène

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

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Données insuffisantes	Résultats contradictoires concernant l'atteinte des organes de la reproduction (poids des testicules et de l'épididyme, spermatogénèse)
Fertilité femme	Pas d'évaluation possible	Données insuffisantes
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : perturbateur endocrinien
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : perturbateur endocrinien
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

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

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

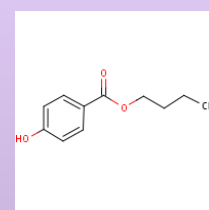
Classification Mutagène	UE : non classé (ATP01/-)
Classification Cancérogène	UE : non classé (ATP01/-) IARC : non classé EPA : non classé
Classification Reproduction	UE : non classé
Valeurs limites d'exposition professionnelle	-

Formule
C₁₁H₁₄O₃

Numéro CAS
94-26-8

Famille chimique
Esters de l'acide parahydroxybenzoïque

Formule éclatée



Synonymes
n-Butylparaben ; Paraben butylique ; *p*-Hydroxybenzoate de butyle

Names / Synonyms
Benzoic acid, 4-hydroxy-, butyl ester ;
Benzoic acid, *p*-hydroxy-, butyl ester ;
Butyl 4-hydroxybenzoate

FT INRS
Pas de fiche

Biotox
-

[Glossaire](#)

CARACTÉRISTIQUES

Caractéristiques physico-chimiques	Forme : poudre cristalline incolore ou blanche.
	Solubilité : très peu soluble dans l'eau, soluble dans les alcools.
	Volatilité : 0,025 Pa à 25°C (très peu volatil) (HSDB)
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait (HSDB) :
	<ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 194,23 • pKa : 8,47 • Liaison protéine • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{ow}) : $\log Kow = 3,57$
	Autre : sans odeur.
	Facteur de conversion : 1 ppm = 8,14 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : cutanée, respiratoire.
	<p>Métabolisme : L'absorption cutanée <i>in vitro</i> du butylparabène est plus importante chez l'humain (environ 81 %) que chez le rat.</p> <p>Par voie orale, le butylparabène est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal. La liaison ester est ensuite hydrolysée par les estérases hépatiques. Chez le lapin, l'élimination se fait dans les 24 heures principalement sous forme d'acide p-hydroxybenzoïque (25 à 39%), d'acide parahydroxyhippurique (15 à 29 %), de glucuronides p-carboxyphényle (5-8%) et p-hydroxybenzoïque (10-18%) et de sulfate p-carboxyphényle (7-12%).</p> <p>L'hydrolyse des parabènes par les estérases hépatiques ou cutanées (chez le rat) est rapide, et les parabènes ne s'accumulent pas dans l'organisme.</p> <p>Cependant, de récents travaux ont montré que les estérases de la peau humaine et de rat avaient des activités et spécificités différentes, conduisant à une plus forte métabolisation chez le rat que chez l'humain, ainsi qu'une métabolisation plus efficace des parabènes à chaîne longue chez le rat et à chaîne courte chez l'humain. Ceci aurait pour conséquence de favoriser chez l'humain la présence de parabènes non métabolisés, comme en particulier le butylparabène, et ainsi d'augmenter leur biodisponibilité.</p> <p>Le butylparabène n'a pas été détecté dans le lait maternel (LOD < 1 ng/ml). Du fait de son caractère lipophile, il est probablement présent dans la fraction lipidique du lait (Reproduction et environnement. Expertise collective. Paris : les Éditions INSERM ; 2011 : 736 p.).</p>
Indices biologiques d'exposition	<p>Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1^{ère} page. Dans le cas contraire, les Indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.</p> <p>Le butylparabène a récemment été dosé dans 83 % des échantillons urinaires de 60 hommes danois en bonne santé. On le retrouve également dans quelques échantillons de plasma et de liquide séminal (Frederiksen H, Jorgensen N, Andersson AM - Parabens in urine, serum and seminal plasma from healthy Danish men determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). <i>J Expo Sci Environ Epidemiol.</i> 2011 ; 21 (3) : 262–71).</p> <p>Dans la population générale des Etats-Unis, il a été détecté dans 47 % des 2548 échantillons urinaires recueillis, sans toutefois mettre en évidence de différence en fonction de la classe d'âge (adolescent/adulte), du sexe (homme/femme) ou des origines ethniques des individus (hispanique/non hispanique) (Calafat AM, Ye X, Wong LY, Bishop AM et al. - Urinary concentrations of four parabens in the U.S. population: NHANES 2005-2006. <i>Environ Health Perspect.</i> 2010 ; 118 (5) : 679-85).</p>

DANGERS POUR LA REPRODUCTION

Principales données humaines	
Références bibliographiques	Protocole
<p>Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM et al. - Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. <i>Environ Health Perspect.</i> 2011 ; 119 (2) : 252-57.</p>	<p><i>Étude</i> : transversale</p> <p><i>Population</i> : hommes de 18 à 55 ans suivis pour un problème de fertilité (194)</p> <p><i>Groupes de comparaison</i> :</p> <p><i>Mesure des expositions</i> : concentrations urinaires de méthyl, propyl et butyl parabènes.</p>
	<p><i>Choix de l'effet analysé</i> : concentration urinaire de parabène (méthyl, propyl, butyl) et qualité du sperme</p> <p><i>Puissance</i> : 65 %</p> <p><i>Biais, facteurs de confusion ou d'interaction</i> : variabilité temporelle de mesure de l'exposition (erreur de mesure non différenciée possible) et variabilité des indices des effets sur la fertilité</p>
	<p>Résultats</p> <p>Différents parabènes (méthyl, propyl, butyl) et le bisphénol A ont été dosés dans des échantillons urinaires recueillis auprès de partenaires masculins (n=194) fréquentant une clinique d'infertilité gynécologique. Les auteurs ont recherché une association possible avec les concentrations sériques d'hormones (n = 167), les paramètres de la qualité du sperme (n = 190), et des mesures de dommages de l'ADN des spermatozoïdes par un test des comètes (n = 132) en utilisant la régression linéaire multi-variable.</p> <p>Le butylparabène a été détecté dans 32 % des échantillons urinaires. Les auteurs ont pu établir une association significative (p=0,03) entre le butylparabène et les dommages de l'ADN des spermatozoïdes.</p> <p>A noter, par ailleurs, que les dosages effectués sur plusieurs échantillons urinaires successifs recueillis à partir d'un sous-ensemble des hommes (n=78) ont révélé une variation intra-individuelle temporelle importante de l'excrétion du butylparabène.</p>
Synthèse des données humaines	
<p>Les données sur la fertilité masculine sont insuffisantes pour permettre de mettre en évidence un éventuel effet du butylparabène.</p>	

Principales données animales	
Références bibliographiques	Protocole
<p>Hoberman AM, Schreur DK, Leazer T, Daston GP et al. - Lack of effect of butylparaben and methylparaben on the reproductive system in male rats. <i>Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.</i> 2008 ; 83(2) : 123-33.</p>	<p><i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (8 semaines)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (aliments)</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : mâle</p> <p><i>Substance</i> : butylparabène (pureté 99,5%)</p>
	<p><i>Doses</i> : 0, 100, 1000 et 10 000 ppm.</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : en continu + lactation</p> <p><i>BPL</i> : oui</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd (<i>Cotation Klimisch</i> : 1)</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p>

	<p>L'étude a été réalisée sur des animaux initialement âgés de 3 semaines. Le traitement n'a eu aucune incidence sur la croissance pondérale des animaux traités au butylparaben. Seule une baisse significative de la consommation alimentaire a été observée au cours de la première semaine de traitement dans les groupes exposés aux doses de 100 et 10 000 ppm. Les auteurs n'ont pas mis en évidence d'effet du traitement sur le poids des organes de la reproduction (testicules, épидидymes, prostate ou vésicules séminales). Les analyses du sperme réalisées en fin d'étude sur les mâles traités (mâles âgés de 11 semaines) n'ont montré aucun effet du butylparabène sur le taux ou la motilité des spermatozoïdes, le % de spermatozoïdes anormaux ou encore la concentration testiculaire de spermatides. Aucune lésion histologique n'a été observée sur les organes de la reproduction, le foie, les glandes surrénales, la thyroïde ou l'hypophyse.</p> <p>Les auteurs considèrent par ailleurs que les concentrations sanguines de testostérone, FSH et LH mesurées chez les animaux des groupes traités et du groupe témoin sont restés semblables au cours de l'étude (3, 5, 7 et 9 semaines), à quelques exceptions près (augmentation des taux de testostérone et FSH dans le groupe exposé à 10 000 ppm uniquement à la fin de l'étude ; baisse transitoire de LH après 5 semaines dans les groupes exposés à 100 et 10 000 ppm).</p> <p>Ces résultats négatifs, en contradiction avec ceux précédemment obtenus par l'équipe de Oishi (2001), ne sont pas, comme il l'a été montré, liés à un défaut d'exposition des animaux (données non publiées d'un consortium industriel fournies à l'Afssaps, 2008)(expertise INSERM, 2011).</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
Oishi S - Effects of butylparaben on the male reproductive system in rats. <i>Toxicol Ind Health</i> . 2001 ; 17 (1) : 31-39.	<p><i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (4 semaines)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (aliments)</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : mâle</p> <p><i>Substance</i> : butylparabène (pureté : 99 %)</p>	<p><i>Doses</i> : 0 ; 0,01 ; 0,1 et 1 % (soit environ 12,4 ; 125 et 1290 mg/kg/j)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd (Klimisch : 2)</p>
	Description des principaux effets observés	
	<p>L'étude a été réalisée sur des animaux initialement âgés de 3 semaines. À la fin du traitement, les auteurs ont observé, par comparaison au groupe témoin, une baisse de poids significative des animaux ($p < 0,05$) uniquement dans le groupe exposé à la plus forte dose de 1 %. Le traitement n'a par ailleurs pas eu d'incidence sur le poids absolu ou relatif des organes de la reproduction (testicules, épидидymes, prostate, vésicules séminales, glandes préputiales). Les auteurs ont en revanche pu observer une diminution de la réserve épидидymaire de spermatozoïdes dans les groupes exposés aux deux plus fortes doses de 0,1 et 1% de butylparabène, ainsi qu'une réduction, dose-dépendante, de la production spermatique quotidienne des testicules de tous les animaux traités, y compris à la plus faible dose de 0,01 %. Une diminution dose-dépendante de la concentration sérique de testostérone a également été observée. A la plus forte dose de 1 %, la concentration de testostérone ne dépassait pas 68 % de la valeur du groupe témoin ($p < 0,05$).</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
Oishi S - Effects of butylparaben on the male reproductive system in mice. <i>Arch Toxicol</i> . 2002 ; 76 (7) : 423-29.	<p><i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (10 semaines)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (aliments)</p> <p><i>Animal</i> : souris</p> <p><i>Sexe</i> : mâle</p> <p><i>Substance</i> : butylparabène (pureté : 99 %)</p>	<p><i>Doses</i> : 0 ; 0,01 ; 0,1 et 1 % (soit environ 14,4 ; 146 et 1504 mg/kg/j)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd (Klimisch : 2)</p>
	Description des principaux effets observés	

	<p>L'étude a été réalisée sur des animaux initialement âgés de 4 semaines.</p> <p>Les auteurs n'ont pas observé d'effet du traitement sur le poids des animaux, les poids des vésicules séminales, de la prostate ou du prépuce. En revanche, une augmentation du poids (absolu et relatif) de l'épididyme a été notée dans le groupe exposé à la plus forte dose de 1%.</p> <p>Une diminution dose-dépendante du nombre des spermatozoïdes ronds et allongés des stades VII et VIII présents dans les tubes séminifères a été observée (significative dans tous les groupes traités), alors que le nombre de spermatogonies et spermatozoïdes est resté stable par comparaison au groupe témoin.</p> <p>Les auteurs ont également mentionné une diminution dose-dépendante de la concentration de testostérone sérique, significative dans le groupe exposé à 1 % de butylparabène.</p>
--	--

Synthèse des données animales

Les effets du butylparabène sur la fertilité n'ont pas été testés dans le cadre d'études réglementaires (études de reproduction ou toxicologie générale). Les effets testiculaires observés par le même chercheur chez le rat et la souris juvéniles ne sont pas reproductibles.

Références bibliographiques	Protocole	
Daston, GP - Developmental toxicity evaluation of butylparaben in Sprague-Dawley rats. <i>Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.</i> 2004 ; 71 (4) : 296-302.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (solution de carboxyméthylcellulose à 5%)</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : butylparabène</p>	<p><i>Doses</i> : 0, 10, 100 et 1000 mg/kg/j (soit 0,051 ; 0,515 ou 5,148 mmol/kg/j)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j19</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd (Klimisch : 2)</p>
	Description des principaux effets observés	
	<p>Une baisse de croissance pondérale maternelle a ponctuellement été observée dans le groupe exposé à la plus forte dose de 1000 mg/kg/j, significative uniquement entre les 18 et 20^{èmes} jours de gestation ; le traitement a été accompagné par une baisse significative de la consommation alimentaire des mères.</p> <p>L'examen des différents paramètres sur le développement, tels que la viabilité embryofœtale, le poids fœtal, les variations ou les malformations, n'a mis en évidence aucune différence entre les animaux traités ou témoins. Il semblerait d'après ces données que le butylparabène ne soit pas toxique sur le développement chez l'animal à la plus forte dose testée de 1000 mg/kg/j.</p>	

Synthèse des données animales

Le butylparabène n'entraîne pas d'effet sur le développement chez le rat.

Autres données pertinentes	<p>Si la plupart des tests utérotoxicologiques réalisés par voie orale se sont révélés négatifs chez le rat ou la souris, des résultats positifs ont pu être observés notamment chez le rat lors d'expositions par voie sous-cutanée (augmentation du poids de l'utérus, hypertrophie du myomètre).</p> <p>Plusieurs tests <i>in vitro</i> ont par ailleurs mis en évidence une activité estrogénique, de même que, plus récemment, une activité anti-androgénique. Bien que son affinité pour le récepteur aux œstrogènes soit relativement faible, environ 10 000 fois moins que celle du 17β-oestradiol, son ligand naturel, le butylparabène est parmi les parabènes celui qui présente la plus forte affinité.</p> <p>L'activité perturbatrice endocrinienne des parabènes, dont le butylparabène, pourraient être, au moins partiellement indirecte, par l'inhibition des sulfotransférases, enzymes nécessaires à la régulation de l'action des œstrogènes <i>in vivo</i>. Dans cette étude, la plus forte activité inhibitrice a été obtenue avec le butylparabène (Boberg J, Taxvig C, Christiansen S, Hass U - Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. <i>Reprod Toxicol.</i> 30 (2) : 301-12 / Parabènes. In: Reproduction et environnement. Expertise collective. Paris : les Éditions INSERM ; 2011 : 599-639, 736 p.).</p>
-----------------------------------	---

COMMENTAIRES

- Aucune donnée fiable sur la reproduction ou le développement n'a été identifiée chez l'humain.
- Chez l'animal, aucune étude de reproduction sur une ou plusieurs générations n'est disponible. Les effets sur l'appareil reproducteur des mâles, initialement observés dans l'étude d'Oshi (2001), ont été récemment remis en cause dans une étude similaire menée dans des conditions expérimentales satisfaisantes (Hoberman et al., 2008).
- Le butylparabène n'a pas d'effet sur le développement de l'embryon ou du fœtus, et n'est pas tératogène.
- Le butylparabène a, in vitro, une activité de type perturbateur endocrinien.

Plusieurs études sur le développement réalisées par une voie d'administration non usuelle (voie sous-cutanée) n'ont volontairement pas été prises en compte (Kang et al., 2002 ; Taxvig et al., 2008 ; Shaw et al., 2009). De même, une étude mécanistique consacrée aux effets sur l'appareil reproducteur par cette même voie d'exposition a été publiée mais non retenue du fait de ses limites méthodologiques (Fischer 1999).

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

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

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

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

Exposition durant la grossesse

Le butylparabène a été testé selon une étude de bonne qualité chez le rongeur, dans laquelle aucun effet n'a été retrouvé. Des études relatent un effet utérotoque sur les rongeurs femelles en cas d'exposition par voie sous-cutanée. Les tests in vitro ont montré un effet perturbateur endocrinien.

Ces résultats amènent à conclure qu'il existe des signaux d'alerte douteux d'atteinte au développement intra utérin. Nous proposons de prendre une marge de sécurité supplémentaire et de considérer que la valeur moyenne d'exposition atmosphérique ou l'indice biologique d'exposition à ne pas dépasser est égale au dixième de la valeur officielle (VLEP ou VLB).

Exposition durant l'allaitement

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

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

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

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 2) n-Butylparabène (2011)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	Pas sur LP
Etiquetage	Aucun
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts NTP TER NTP RDGT NTP RACB	 Aucun Aucun Aucun
FT INRS	Aucun
IUCLID	Aucun
TOXNET HSDB GENE-TOX CCRIS IRIS Toxline	 14/05/2007 Aucun 05/10/1991 Aucun 14 références
Bases de données bibliographiques DART / ETIC Medline Reprotox	 9 références 8 références 08/2011
Classification cancérogène IARC CE EPA	 Aucun Aucun Aucun