



N° d'ordre :  
N° de série :



**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE**  
**SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE ECHAHID HAMMA LAKHDAR D'EL-OUED**  
**FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE**  
**DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE**

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDE**

En vue de l'obtention du diplôme de Licence Académique

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie

**THEME**

**Les conservateurs et la santé humaine : parabène**  
**(ETUDE THEORIQUE)**

**Présenté par :**

\*AMRANI Hadjer

\*BEN KADDOUR Abir

\*DEHILIS Zahra

\*DJERIBIAI Aida

**Dirigé par :** Mme CHENNA Adala

Année universitaire 2014/2015

## Résumé

Les conservateurs sont des substances d'origine naturelle ou synthétique dont le rôle principal est de prévenir la dégradation physico-chimique et le développement des micro-organismes (bactéries, levures et champignons) ou du rancissement oxydatif sans modifier les propriétés du produit.

Donc sont additifs, leurs nom d'identification conventionnel sont E2XX et réglementés sous la forme de listes positives et négatives, on peut être classé les conservateur en trois groupe: selon la nature chimique, selon leur mode d'action ,et selon l'effet toxique, utilisent dans les produits alimentaire ,cosmétiques, et dans les médicaments, leurs mécanismes d'action, suivant le type de conservateur antimicrobien utilisé ,soit les conservateurs bactéricides, ou les conservateurs bactériostatiques ,les conservateurs ayant une effets Toxicologie sur la santé humaine .

Actuellement, Les parabènes sont les conservateurs les plus employés, Les parabènes sont des esters de l'acide para-hydroxybenzoïque, Une revue des études toxicologiques autour des parabènes a été réalisée sur les quatre principaux parabènes (méthyl, éthyl, propyl et butylparaben). Ainsi, les parabènes sont rapidement absorbés, métabolisés et excrétés. Mais des études ont montré que les effets graves sur la santé humaine et ce qui a conduit aux recherches alternatives des parabènes pour une autre nouvelle substance d'origine naturel n'exercent aucun effet indésirable comme les huiles essentielles.

**Mots clés :** parabènes, conservateurs, additifs alimentaires, cosmétiques, médicaments, la santé humaine, l'effet toxique.

## **REMERCIEMENTS**

En préambule à ce mémoire nous remerciant **ALLAH** qui nous a aidé et nous a donné la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

Nous souhaitant d'adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de cette mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

### **A Mme CHENNA Adala**

Nous tenant à vous remercier sincèrement d'avoir accepté de nous diriger dans ce travail et d'être toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de cette mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps que vous avez bien voulu nous consacrer et sans vous a cette mémoire n'aurait jamais vu le jour.

### **Au corps professoral et administratif et les techniciens de laboratoire de la faculté des sciences de la nature et de la vie.**

Pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

On n'oublie pas nos parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui nous ont toujours encouragées au cours de la réalisation de ce mémoire.

Merci à tous et à toutes.

# Sommaire

sommaire	
Liste des Figures	
Liste des Tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction	
<b>Chapitre I : les conservateurs et la santé humaine</b>	
1. Historique.....	05
2. Définition.....	05
3. La Classification des conservateurs.....	07
3.1. selon la nature chimique.....	07
3.1.1. les conservateurs minéraux.....	07
3.1.2. les conservateurs organiques.....	10
3.2. Selon leur mode d'action.....	18
3.3. Selon l'effet toxique.....	18
4. L'utilisation des conservateurs.....	19
4.1 Les conservateurs dans l'alimentation.....	19
4.2. Les conservateurs en cosmétologie.....	21
4.3. Les conservateurs dans les médicaments.....	21
5. Mécanismes d'action des conservateurs.....	22
6. Toxicologie des conservateurs.....	23
6.1. Les agents conservateurs minéraux.....	23
6.2. Les agents conservateurs organiques.....	25
<b>chapitre II : les parabènes</b>	
1. Définition des parabènes.....	27
2. propriétés physico-chimiques.....	29
3. Mode d'action des parabens.....	30
4. utilisation des parabènes.....	31
4.1. Les aliments.....	32
4.2. Les cosmétiques.....	34
4.3. Les médicaments et pharmaceutiques.....	35
5. pharmacocinétique.....	36
5.1. Absorption.....	36

## Sommaire

5.2. Métabolisme.....	37
5.3. Excrétion.....	37
6. Consommation des parabens par l'Homme.....	38
7. méthodes officielles de dosage et d'analyse.....	39
7.1. Identification.....	39
7.1.1. par Chromatographie sur Couche Mince (CCM).....	39
7.1.2. Le dosage s'effectue par HPLC en phase inverse .....	39
<b>Chapitre III : la toxicité des parabènes</b>	
1. Etudes de toxicité.....	42
1.1. Toxicité aiguë.....	42
1.2. Toxicités sub-chronique et chronique.....	42
1.3. Carcinogénicité.....	43
1.4. Génotoxicité .....	43
1.5. Tératogénicité.....	44
1.6. Toxicité cellulaire proliférative.....	44
1.7. Vieillesse cellulaire photo-induit.....	44
1.8. L'écotoxicologie des parabènes.....	45
1.9. Réévaluation de la toxicologie des parabènes et conséquences.....	46
2. Les effets des parabènes.....	47
2.1. Effet perturbateur endocrinien.....	47
2.1.1. Effet œstrogénique des parabènes.....	47
2.1.2. Structures des parabens et du 17 -œstradiol.....	47
2.1.3. Les études in vitro.....	47
2.1.4. Les études in vivo.....	49
2.1.5. Mécanismes d'action.....	50
2.2. Effets des parabènes sur le système de reproduction mâle.....	51
2.2.1. Mécanisme de toxicité mitochondriale des parabènes.....	54
2.3. les autres effets.....	55
2.3.1. L'effet allergisant.....	55
2.3.2. Parabènes et cancer du sein.....	56
2.3.3. Neurotoxicité.....	58
3. Avantages des parabènes.....	58

## Sommaire

4 .Remplacement des parabènes.....	59
Conclusion.....	62
Références bibliographiques.....	64
Les annexes.....	74

## Liste des tableaux

Numéro	Titre	Page
Tableau 01	Paraben les plus utilisé	28
Tableau 02	Propriétés physico-chimique des principaux paraben	29
Tableau 03	Consommation moyenne des paraben par l'homme FDA USA 1987	38
Tableau 04	Exemple de Rf pouvant être obtenus	39
Tableau 05	DL50 (mg/kg) des parabènes sur différentes espèces animales par différentes voies d'admission.	40
Tableau 06	Valeurs estimées de la persistance, la bioconcentration et la Toxicité	45
Tableau 07	Etudes <i>in vitro</i> de l'effet œstrogénique des parabens	48
Tableau 08	Etudes <i>in vivo</i> des effets oestrogéniques des parabens	49
Tableau 09	Etudes des effets des parabens sur la reproduction masculine	51

## Liste des figures

Numéro	Titre	Page
<b>Figure 1</b>	des structures chimiques des quelque phosphate H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (E238), Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (E239)	07
<b>Figure 2</b>	la structure chimique de nitrate de potassium	08
<b>Figure 3</b>	les principales formes d'anhydride sulfureux	08
<b>Figure 4</b>	La structure chimique d'anhydride sulfureux (dioxyde de soufre)	09
<b>Figure 5</b>	la structure chimique de L'anhydride carbonique	10
<b>Figure 6</b>	La structure chimique d'Acide sorbique	10
<b>Figure 7</b>	structures chimiques de sorbate de potassium C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> KO <sub>2</sub> et le sorbate de calcium C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> CaO <sub>4</sub>	11
<b>Figure 8</b>	La structure chimique d'acide benzoïque	11
<b>Figure 9</b>	la structure chimique de dérivés de l'acide benzoïque.	11
<b>Figure 10</b>	la structure chimique de parabène.	12
<b>Figure 11</b>	la structure chimique d'acide lactique.	13
<b>Figure 12</b>	la structure chimique de Natamycine.	13
<b>Figure 13</b>	la structure chimique de formaldéhyde.	14
<b>Figure 14</b>	la structure chimique des phénols	15
<b>Figure 15</b>	des structures chimiques des quelques acides organiques.	15
<b>Figure 16</b>	la structure chimique l'acide acétique	16
<b>Figure 17</b>	la structure chimique de l'acide propénoïques.	16
<b>Figure 18</b>	la structure chimique d'Acide formique.	17
<b>Figure 19</b>	la structure chimique de l'acide ascorbique.	17
<b>Figure 20</b>	la structure chimique de l'acide citrique.	18
<b>Figure 21</b>	Structure moléculaire générale d'un parabène où R = groupe alkyl(méthyl, éthyl, propyl, isopropyl, butyl, benzyl...	27
<b>Figure 22</b>	les sortes des parabens plus utilisé	29
<b>Figure 23</b>	Comparaison des structures chimiques du 17β-œstradiol et du méthylparaben	47

## Liste des abréviations

- **AFSSA** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
- **AFSSAPS** : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- **Bup** : Butylparabène
- **CAS** : code de référence appliqué aux substances chimiques
- **CCM** : chromatographie sur couche mince
- **CEE** : communauté économique européenne.
- **CMI** : concentration minimale inhibiteur
- **CSAH** : Comité Scientifique de l'Alimentation Humaine.
- **CSSC** : Comité Scientifique sur la Sécurité des Consommateurs
- **DGCCRF**: la Direction Générale de la Concurrence, de la consommation et de la Répression des Fraude
- **DJA** : Dose journalière Admissible
- **DL 50** : Les doses létales 50
- **DSEIO** : Dose Sans Effet Indésirable Observé
- **E, coli** : *Escherichia coli*
- **EEN** : Excipients à Effet Notoire
- **EFSA** : European Food Safety Authority
- **EINECS** : European Inventory of Existing Commercial Substances
- **ELINCS** : European List of Notified Chemical Substance
- **ESA** : Européenne de Sécurité des Aliments
- **Etp** : Ethylparabène
- **FBC** : le facteur de bioconcentration
- **FDA** : Food and Drug Administration
- **GRAS** : Generally Recognized As Safe Substances
- **H E** : les huiles essentielles
- **HPLC** : chromatographie liquide à haute pression
- **INCI** : International Nomenclature of Cosmétique Ingrédients
- **INCL** : des ingrédients classés
- **IUPAC** : International Union of Pure and Applied Chemistry
- **JECFA**: Joint FAO/AMS Expert Committee on Food Additive
- **JOCE** : journal officiel des Communautés Européennes
- **Mep** : Méthylparabène

## Liste des abréviations

- **NOAEL** : dose sans effet nocif observé (no-observed-adverse-effect level)
- **OTC** : Over-The-Counter
- **PHB** : Parahydroxybenzoates
- **Prp** : Propylparabène
- **RT** : temps de rétention
- **SCCP** : Le rapport du Comité Scientifique sur les Produits de Consommation
- **SCF** : Scientific Committee on Food
- **SCOGS** : Select Committee on GRAS/Generally Recognized As Safe Substances)
- **SMR** : Le Service Médical Rendu
- **THF**: Le tetrahydrofuranne
- **UV** : ultra violet

## ***INTRODUCTION***

Pour chaque individu, la santé représente une ressource qu'il convient de maintenir et de protéger. Pour y parvenir toutes les dimensions de la santé doivent être prises en compte, donc pour promouvoir la santé et d'améliorer les conditions de vie. **(CORRE C ,2009)**

L'histoire de la santé publique plonge ses racines dans la plus haute antiquité, car de tout temps l'homme a tenté de se prémunir collectivement contre les maladies et le décès prématuré, et ceci, notamment en luttant contre les diverses épidémies et les agressions de l'environnement, et avec un grand développement qui assure des nouveaux moyens pour maintenir la santé publique. **(CORRE C ,2009)**

Pour bien être les aliments, les cosmétiques, et les médicaments ...ect en utilisent d'additifs tels que les antioxydants ou autres conservateurs qui sont améliorer la sécurité des denrées alimentaires et les autres produits. En éliminant l'influence des facteurs biologiques. **(MUSSARD J ,2006)**

Pour le consommateur, le plus grand danger consiste à laisser les denrées produits s'abîmer ou devenir toxiques sous l'effet des micro-organismes (par ex. les bactéries, les levures, les moisissures) qui s'y développent. Certains de ces organismes sont capables de sécréter des substances toxiques (les « toxines »), qui sont dangereuses pour la santé humaine et peuvent même être mortelles. **(MUSSARD J ,2006)**

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. **(MUSSARD J ,2006)**

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. **(BOUTARFAIA Z, 2013)**

Pour cela en a choisir d'étudiée les conservateurs précisément le parabène, et posé la problématique suivante : *Est qu'il y a des risques provoquée parles conservateurs (parabènes) sur la santé humaine ?*

L'objectif de cette thèse est d'analyser le fondement de cette rumeur, dans l'optique de la confirmer ou de l'infirmier.

Pour cela on a étudié les conservateurs, nous avons fait une description complète des parabènes, tout en évaluant leurs avantages, leurs inconvénients, leur toxicité ; on a terminé par une conclusion générale.

## 1. Historique

Depuis l'Antiquité, les méthodes de conservation des aliments ont constitué une part essentielle de la technologie alimentaire, afin de les préserver des altérations chimiques ou microbiennes. Elles sont devenues de plus en plus nécessaires avec le développement du commerce et du transport des aliments. Pendant des siècles, elles ont été purement empiriques : séchage, fumage, salage et saumurage, ou combinaison de ces procédés.

La connaissance grandissante des causes des altérations des aliments a amené de nouvelles méthodes de conservation : stérilisation par la chaleur (Papin, Appert, 1810), dessiccation de la viande (Liebig et Von Pattenkoper, 1850), évaporation du lait (Borden, 1856), réfrigération par air froid et saumure froide, congélation au début du siècle, etc., et développement des conservateurs chimiques, dont certains, nous allons le voir, étaient déjà utilisés il y a plusieurs siècles. **(FORBES R J, 1965)**

L'utilisation des acides pour conserver les aliments est très ancienne (en milieu acide, les micro-organismes ne se développent pas). Ainsi, les Romains utilisaient le vinaigre (acide acétique E260) comme agent de conservation des fruits, légumes et herbes, seul ou ajouté à la saumure (solution de sel). Columelle (1<sup>er</sup> siècle après Jésus-Christ) décrit une méthode pour préparer le vinaigre à partir de figes mûres qu'on laisse fermenter. D'autres acides étaient obtenus par fermentation : les bactéries lactiques produisant l'acide lactique (E270) empêchent le développement d'autres microorganismes. **(LERY F, 1979)**

Au début du XIX<sup>e</sup> siècle, le salpêtre avait la réputation de donner au jambon une jutosité et une saveur que rien d'autre ne pouvait donner, et on lui reconnaissait un grand pouvoir conservateur, on l'utilisait à des doses de 5000 ppm. A la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, on comprend la transformation de nitrates en nitrites (Polenska, 1891) et l'on attribue au nitrite (E250) le développement de la couleur (Lehman, Kisskalt, 1899; Haldane, 1901), mais on ne sait pas quand il a été utilisé lui-même. **(BENKERT E F, 1975)**

## 2. Définition :

Les conservateurs sont des substances d'origine naturelle ou synthétique dont le rôle principal est de prévenir la dégradation physico-chimique et le développement des micro-organismes (bactéries, levures et champignons) ou du rancissement oxydatif sans modifier les propriétés du produit. Les conservateurs sont le plus souvent des substances synthétiques de différentes familles chimiques (halogénés, aldéhydes, parabènes, éthers de glycol, acides organiques).

Ils sont aussi très largement utilisés pour prévenir la contamination microbienne de denrées alimentaires, de médicaments et les produits cosmétiques. (ANONYME, 2014)

Les agents conservateurs empêchent le développement de microorganismes tels que des moisissures ou des bactéries. Les plus utilisés sont le benzoate de sodium et le méthylparaben ou éthylparaben. (ROBERT P *et al*, 2006)

Un additif conservateur est défini comme étant une substance non consommée normalement en tant que denrée alimentaire, que l'on incorpore à un aliment en vue d'accroître sa sécurité et sa stabilité microbiologique. Il faut signaler que le terme additif ne s'applique qu'à des substances utilisées à dose faibles, en principe moins de 1% (BOURGEOIS C, 1992)

Les substances utilisées peuvent être organiques (acides carboxyliques) ou minérales (nitrates, sulfites ou sels). Quelle que soit leur nature, les conservateurs doivent figurer sous le nom « conservateur » suivi de leur nom ou de leur numéro d'identification conventionnel E2XX (Numéros CEE). Les conservateurs sont réglementés sous la forme de listes positives et négatives. (ANONYME, 2012)

L'intégration d'un conservateur dans une liste et la détermination du seuil maximal d'utilisation se font selon deux critères principaux:

- l'intérêt technologique du conservateur
- les interactions et impacts avec l'environnement proche (échanges contenant, impact sur la santé du consommateur et sur l'environnement en général). (KEHAL F, 2013)

C'est une substance naturelle ou chimique capable de préserver les composants d'un produit d'une contamination microbienne ou du rancissement oxydatif sans modifier les propriétés du produit. On distingue 2 catégories de conservateur : Les conservateurs antimicrobiens (Numéros CEE : E-200 à E-290) et les conservateurs antioxydants (E-300 à E-321). (ROBERT V, 2005)

- ✓ **Les conservateurs antimicrobiens** : ils ralentissent le développement des germes indésirables de façon à prolonger la durée de conservation du produit. Qui inhibent le développement des micro-organismes pathogènes et/ou réduisent la quantité d'eau disponible pour leur développement. (ROBERT V, 2005)
- ✓ **Les conservateurs anti oxygénés ou antioxydants** : ils protègent les produits contre le vieillissement. À la différence des conservateurs antimicrobiens, ils agissent non pas sur les micro-organismes, mais préviennent les altérations provoquées par l'oxygène (comme le rancissement des graisses). (ROBERT V, 2005)

### 3. La Classification des conservateurs

#### 3.1. Selon la nature chimique : on distingue 2 groupes :

Il existe deux types de conservateurs, minéraux et organiques. Parmi les agents conservateurs minéraux figurent les chlorures et les phosphates, les nitrates, les nitrites, les anhydres sulfureux et les sulfites, les anhydres carboniques et les bicarbonates et le peroxyde d'hydrogène. Les agents conservateurs organiques (acides organiques) ont un effet conservateur primaire (acide acétique, propénoïque, formique, sorbique, benzoïque, etc.) et un effet secondaire (acide citrique, tartrique, lactique, ascorbique, etc.) (ODIOT C, 1992).

#### 3.1.1. Les conservateurs minéraux

- Les chlorures et les phosphates

En raison de leur usage traditionnel, les chlorures et les phosphates ne sont pas considérés comme additifs dans l'esprit du grand public. Ils sont utilisés comme dépresseurs de l'activité de l'eau (séchage complet ou partiel). (FLORENCE B *et al*, 1980).

Les phosphates sont employés dans les produits de charcuterie et contribuent à leur texture et à la rétention d'eau (Figure 1). Les phosphates interviennent aussi comme agents antimicrobiens.  $H_3PO_4$  (E238),  $Na_3PO_4$  (E239),  $K_3PO_4$  (E240) sont les formes les plus courantes des phosphates. (FLORENCE B *et al*, 1980)

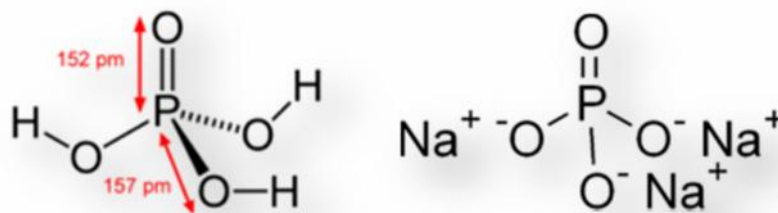


Figure 1 : des structures chimiques des quelque phosphate  $H_3PO_4$  (E238),  $Na_3PO_4$  (E239)  
(ANONYME, 2015)

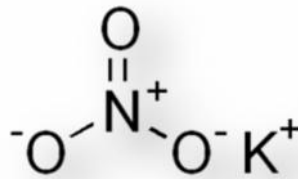
NaCl: forme la plus classique de chlorure, 2 à 3% de sels dans les produits frais réfrigérés et 5 à 6% pour les produits frais non réfrigérés après séchage partiel. Le sel est utilisé depuis l'Antiquité pour la conservation des viandes, charcuteries, poissons, fromages, etc... . Il a un rôle inhibiteur chez beaucoup d'organismes, surtout chez les Gram(-) et a également une action sur les propriétés physico-chimiques des aliments. (FLORENCE B *et al*, 1980)

- **Les nitrites et les nitrates**

NaNO<sub>3</sub> (E251, nitrate de sodium), NaNO<sub>2</sub> (E250, nitrite de sodium), KNO<sub>3</sub> (E252, nitrate de potassium) et KNO<sub>2</sub> (E249, nitrite de potassium). **(Figure2)(BOUTARFAIA Z, 2013)**

Le composé véritablement actif est le nitrite. Les nitrates sont réduits en nitrites par des bactéries, phénomène que l'on retrouve chez les végétaux qui peuvent transformer les nitrates provenant des engrais en nitrites (carottes, épinards). Leur intérêt est qu'ils inhibent la croissance de certains microorganismes anaérobies notamment comme Clostridium b. Attention, ce sont les nitrites qui sont actives, il faut donc que les bactéries soient capables de réduire les nitrates en nitrites. **(BOUTARFAIA Z, 2013) (FLORENCE B et al, 1980)**

Depuis 1964, on préfère utiliser directement les nitrites pour supprimer la conversion lente du nitrate en nitrite. Les nitrates sont utilisés comme conservateurs dans les fromages et dans les charcuteries, le salpêtre n'est autre que le nitrate de potassium. Ils se transforment en nitrites dans l'organisme et peuvent donc donner naissance aux nitrosamines toxiques. Les charcuteries sont souvent mises en cause, en effet, elles contiennent des protéines et les nitrites réagissent facilement en leur présence. **(BOUTARFAIA Z, 2013) (FLORENCE B et al, 1980)**



*Figure 2 : la structure chimique de nitrate de potassium (ANONYME, 2015)*

- **Anhydride sulfureux et sulfites** : L'anhydride sulfureux est utilisé sous les formes suivantes :

SO <sub>2</sub> anhydride sulfureux E220	Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> sulfite de sodium E221	NaHSO <sub>3</sub> bisulfite de sodium E222	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub> disulfite de sodium E223
K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub> disulfite de potassium E224	CaSO <sub>3</sub> sulfite de calcium E226	Ca(HSO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> sulfite acide de calcium E227	KHSO <sub>3</sub> sulfite acide de potassium E228

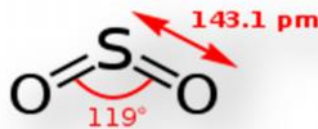
*Figure 3 : les principales formes d'anhydride sulfureux (ANONYME, 2015)*

L'espèce active est l'anhydride sulfureux qui se dégage dans les aliments par réaction de sels sulfités avec l'eau. Il est actif sur les bactéries, moisissures et levures. Il inhibe des phénomènes de

brunissement enzymatique (réaction de Maillard) ou d'instabilité de couleur. La dose moyenne exprimée en SO<sub>2</sub> est de 100 à 200 mg/kg. Une grande partie est éliminée pendant la cuisson. (FLORENCE B *et al*, 1980).

L'anhydride sulfureux (**Figure4**), autrefois également appelé dioxyde de soufre E220, est un composé chimique de formule SO<sub>2</sub>. Il s'agit d'un gaz incolore, dense et toxique, dont l'inhalation est fortement irritante. Il est libéré dans l'atmosphère terrestre par les volcans et par de nombreux procédés industriels, ainsi que par la combustion de certains charbons, pétroles et gaz naturels non désulfurés. L'oxydation du dioxyde de soufre, le plus souvent en présence de catalyseurs tels que le dioxyde d'azote NO<sub>2</sub>, conduit au trioxyde de soufre SO<sub>3</sub> et à l'acide sulfurique H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, d'où la formation de pluies acides.(BOUTARFAIA Z, 2013)

Le mode d'action du SO<sub>2</sub> ne vient certainement pas de son pouvoir acidifiant, très modéré, on l'explique plutôt par la réduction des ponts disulfures (-S - S-) dans les protéines enzymatiques et la combinaison avec les fonctions aldéhydes des sucres qui freinerait leur dégradation.(BOUTARFAIA Z, 2013).Le dioxyde de soufre est utilisé comme désinfectant, antiseptique, antibactérien, gaz réfrigérant, agent de blanchiment et comme conservateur de produits alimentaires, notamment pour les fruits secs, dans la production de boissons alcoolisées et dans la fabrication du vin. (FLORENCE B *et al*, 1980)



**Figure 4:** la structure chimique d'anhydride sulfureux (dioxyde de soufre).(ANONYME, 2015)

- **L'anhydride carbonique(E290)**

CO<sub>2</sub> est le symbole chimique de la molécule de dioxyde de carbone, également appelée anhydride de carbone ou gaz carbonique (**Figure 5**). Cette molécule est constituée d'un atome de carbone (symbole chimique C) et de deux atomes d'oxygène (symbole chimique O), d'où son nom. Le CO<sub>2</sub> est un gaz incolore, inodore et non toxique, qui peut se dissoudre dans l'eau. Sa masse volumique est d'environ 2 grammes par litre, soit une densité 1,5 fois supérieure à celle de l'air. D'un point de vue chimique, le CO<sub>2</sub> appartient à la catégorie des gaz neutres, autrement dit il ne se combine qu'avec un tout petit nombre d'éléments. (ALLANE T, 2009)

L'ensemble de ses propriétés physico-chimiques ainsi que sa saveur aigrelette en font un produit très apprécié dans l'industrie alimentaire : le CO<sub>2</sub> est utilisé pour conserver les produits

emballés sous atmosphère contrôlée (chips, cacahuètes...) ou pour gazéifier certaines boissons (eaux minérales, jus de fruits, sodas). Le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) inhibe la croissance de nombreux micro-organismes. Actif contre les moisissures mais peu contre les levures et aucune action contre les bactéries. (ALLANE T, 2009)

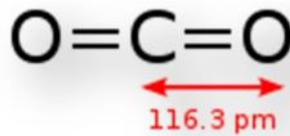


Figure 5 : la structure chimique de L'anhydride carbonique (ANONYME, 2015)

### 3.1.2. Les conservateurs organiques

- **Acide sorbique et sorbates**

L'acide sorbique a la formule chimique C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (CH<sub>3</sub> – CH = CH – CH = CH – COOH) (C'est un acide gras insaturé) (Figure 6) est un composé naturel extrait des baies du sorbier. Il peut également être préparé par synthèse à partir de l'acide acétique. Il est utilisé soit sous forme d'acide soit sous forme de sels de sodium (E201), de potassium (E202) et de calcium (E203). L'acide sorbique et ses sels possèdent une activité antimicrobienne. Il est surtout employé sous forme de sorbate de potassium pour la conservation du pain tranché, des laits fermentés, des yaourts, de la mayonnaise, en confiserie dans les pruneaux et les fruits confis et dans les préparations aux fruits. (FLORENCE B *et al*, 1980)

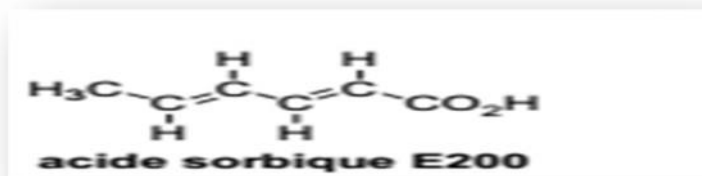


Figure 6 : la structure chimique d'Acide sorbique. (ANONYME, 2015)

Les sels de l'acide sorbique utilisés dans les aliments sont :

- le sorbate de sodium (E201)
- le sorbate de potassium (E202)
- le sorbate de calcium (E203) (FLORENCE B *et al*, 1980)

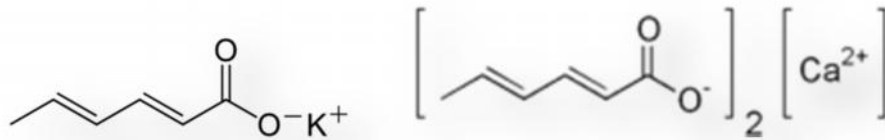


Figure 7 : les structures chimiques de sorbate de potassium  $C_6H_7KO_2$  et le sorbate de calcium  $C_{12}H_{14}CaO_4$ . (ANONYME, 2015)

- L'acide benzoïque et les benzoates

L'acide benzoïque (E210) peut être obtenu soit par extraction de baies, soit par synthèse. Il est également disponible sous trois formes de sels : benzoate de sodium (E211), benzoate de potassium (E212), benzoate de calcium (E213). Ses principales utilisations sont : boissons sans alcools, crevettes cuites, confitures, gelées, marmelades. Pouvant présenter quelques problèmes de toxicité, la dose maximale est de 150mg/L, exprimée en acide benzoïque. (BOUTARFAIA Z, 2013)

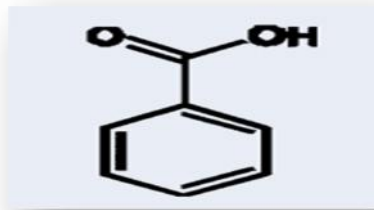


Figure 8 : la structure chimique d'acide benzoïque. (ANONYME, 2015)

- Dérivés de l'acide p-hydroxybenzoïque

Ces agents de conservation agissent contre les moisissures et les bactéries. Sont utilisés comme l'acide benzoïque (Figure 9) mais en raison de risques allergisant (en particulier chez les personnes souffrant d'asthme, d'urticaire récurrent ou supportant mal l'aspirine), ils sont utilisés en petites quantités et dans des aliments de consommation limitée. (ANONYME, 2011- 2012)

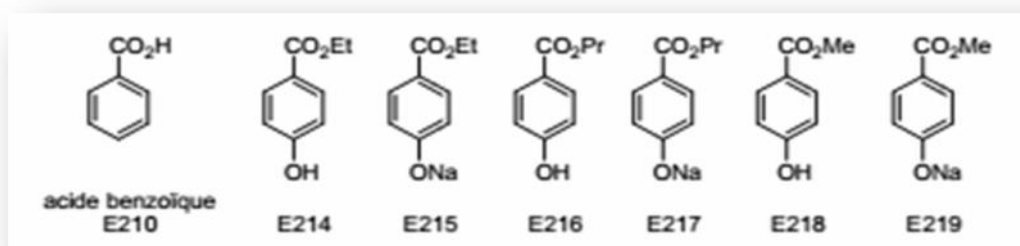
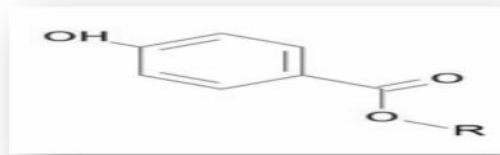


Figure 9: la structure chimique de dérivés de l'acide benzoïque. (ANONYME, 2011- 2012)

- **Les parabènes**

Un parabène est un ester résultant de la condensation de l'acide parahydroxybenzoïque avec un alcool. Ses propriétés antibactérienne et antifongique font qu'il est généralement utilisé comme conservateur dans les cosmétiques, les médicaments et les aliments. La structure générale d'un parabène étant donnée par l'illustration ci-contre, les différents composés de cette famille diffèrent par la nature du groupe alkyle R. (DORVAULT F, 1994)

Les parabènes existent aussi à l'état naturel dans certains aliments tels que la mûre, l'orge, la fraise, le cassis, la vanille, la carotte ou l'oignon, des aliments préparés à partir de plante (jus de raisin, autres jus, vinaigre de vin, etc.) et certains fromages. On les trouve également dans les produits fabriqués par les abeilles (propolis, gelée royale, etc.).(CHAST F, 2013)



*Figure 10: la structure chimique de parabène. (ANONYME, 2015)*

- **L'acide lactique**

L'acide lactique est un acide organique qui joue un rôle dans divers processus biochimiques. Un **lactate** est un sel de cet acide. Contrairement à ce que peut laisser penser son nom, l'acide lactique n'est pas présent uniquement dans le lait, mais également dans le vin, certains fruits et légumes, L'acide lactique est un acide alpha hydroxylé, sa formule chimique est  $C_3H_6O_3$  ; elle est soluble dans l'eau et considéré comme un acide faible ( $pK_a=3,90$ ) .(ANONYME, 2011- 2012)

L'acide lactique (**Figure 10**) est utilisé dans l'industrie alimentaire comme additif (E270) en tant qu'anti oxygène, acidifiant ou exhausteur de goût. L'acide lactique se présente aussi sous forme de sels : sel de sodium (E325), de potassium (E326) et calcium (E327). Ses sels sont sous formes de poudre et sont également solubles dans l'eau. Il agit comme agent bactériostatique notamment sur des bactéries pathogènes comme la salmonelle (ou la listeria) et aussi un effet dépresseur d'activité de l'eau. (ANONYME, 2011- 2012)

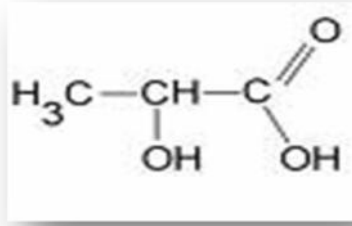


Figure 11: la structure chimique d'acide lactique. (ANONYME, 2015)

- **Natamycine**

Natamycine ou Pimaricin ou E235  $C_{33}H_{47}NO_{13}$  est un antibiotique naturel produit par la bactérie *Streptomyces natalensis* (actinobactéria du genre *Streptomyces*). La Natamycine est un antimycotique macrolide polyène qui est fongicide. Elle est efficace contre les levures et les moisissures, mais sans effet sur les bactéries. Plusieurs pays ont approuvé son utilisation dans divers aliments. La natamycine est utilisée depuis plus de 30 ans pour prolonger la durée de conservation de diverses denrées alimentaires grâce à l'élimination des levures et moisissures et à l'inhibition du développement des mycotoxines. (BOUMENDJEL M, 2012)

La natamycine (Figure 12) tue les levures et les moisissures par contact et est efficace à des concentrations très faibles (3-10 ppm). Comme elle n'est que faiblement soluble dans les systèmes aqueux, la natamycine a tendance à rester à la surface des aliments auxquels elle est appliquée et est donc très efficace pour prévenir l'apparition de levures et de moisissures à la surface des aliments. (BOUMENDJEL M, 2012)

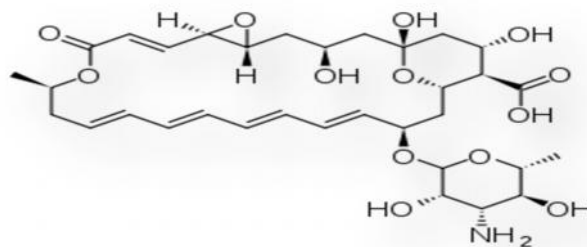


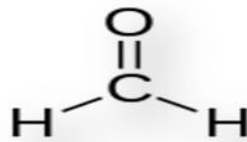
Figure 12: la structure chimique de Natamycine. (ANONYME, 2015)

- **le formol et le formaldéhyde  $CH_2O$**

Le formol est un composé organique liquide, nommé formaldéhyde lorsqu'il est à l'état gazeux. Il est principalement utilisé comme désinfectant, fixateur de tissus biologiques, ou conservateurs dans les produits cosmétiques, permettant ainsi de prévenir le développement des

micro-organismes (bactéries, levures et champignons). Il possède également des propriétés de durcisseur. L'usage du formaldéhyde dans les produits cosmétiques est très réglementé. Cette substance est autorisée de manière restreinte dans les durcisseurs d'ongles, et en tant que conservateur à de faibles concentrations. Son usage est interdit dans les produits cosmétiques sous forme d'aérosols et de sprays. (SPARA A *et al*, 2003)

Le formaldéhyde a été récemment introduit à de fortes concentrations dans certains produits de lissage pour cheveux. Ces produits ne respectent pas les réglementations internationales en vigueur, présentent un risque avéré pour les consommateurs et les coiffeurs et ne devraient donc pas être commercialisés. Ils ont d'ailleurs fait l'objet de mesures de police sanitaire de la part de différentes autorités réglementaires internationales. (ANONYME, 2014)



*Figure 13: la structure chimique de formaldéhyde. (ANONYME, 2015)*

- **les phénols**  $C_6H_5O$

Le phénoxyéthanol (**Figure 14**) est un dérivé de l'éthylène glycol qui appartient à la famille des éthers de glycol. Il possède un noyau benzénique et une fonction alcool. Les caractéristiques physico-chimiques du phénoxyéthanol sont très différentes des éthers de glycol interdits tels que le méthoxyéthanol, l'éthoxyéthanol et leurs acétates.

Ces derniers sont en effet des solvants volatils alors que le phénoxyéthanol est un liquide huileux non volatile. (ALLANE T, 2009)

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-.

Le phénoxyéthanol est utilisé dans plusieurs domaines, notamment dans l'industrie pharmaceutique, cosmétique et des biocides. (ANONYME, 2012)

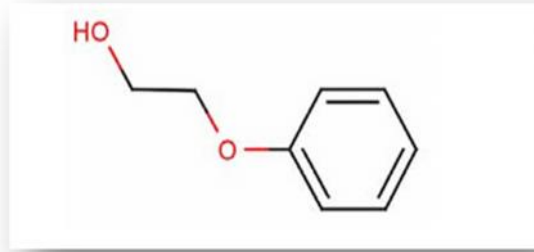


Figure 14: la structure chimique des phénols. (ALLANE T, 2009)

- **Autres acides organiques** : Les plus employés sont :

$\text{HCO}_2\text{H}$	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$
acide formique E236 et sels E237 et E238	acide acétique E260 et sels E261 à E263	acide propionique E280 et sels E281 à E283

Figure 15 : des structures chimiques des quelques acides organiques. (ANONYME, 2015)

- **L'acide acétique**

L'acide acétique (E 260) Ou acide éthanoïque est un acide carboxylique de formule chimique :  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$  ou  $\text{CH}_3\text{COOH}$ . C'est un des plus simples acides carboxyliques. Son acidité vient de sa capacité à perdre le proton de sa fonction carboxylique, le transformant ainsi en ionacétate  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ . C'est un acide faible et un liquide très faiblement conducteur, incolore, inflammable et hygroscopique. C'est un réactif très utilisé dans l'alimentation comme additif (production de vinaigres de fruit, C'est le principal constituant du vinaigre après l'eau, il lui donne son goût acide et son odeur piquante) ; et utilise comme un antiseptique et un désinfectant. (FLORENCE B *et al*, 1980)

Existe à l'état naturel dans les tissus végétaux et animaux et peut être produit de manière biologique mais la version commerciale est fabriquée à partir d'hydrocarbures, d'acétaldéhyde ou de méthanol , il est produit par fermentation d hydrates de carbone ou par synthèse organique. (FLORENCE B *et al*, 1980)

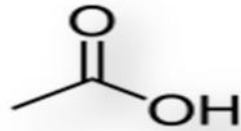


Figure 16 : la structure chimique l'acide acétique. (ANONYME, 2015)

- l'acide propénoïques(E 280)

Est un acide carboxylique saturé à 3 atomes de carbone et son sel de calcium existe naturellement en quantités minuscules dans certains aliments, ou parfois plus grandes par action bactérienne sur certains aliments fermentés. Il est aussi produit par des bactéries intestinales d'herbivores. (FLORENCE B *et al*, 1980)

Cet acide (Figure 17) se présente sous la forme d'un liquide incolore, corrosif et à l'odeur désagréable. A l'état gazeux il présente un point commun avec ses homologues plus légers à savoir une forte entorse à la loi des gaz parfaits; en effet il reste à l'état de dimère lié par liaison hydrogène en phase gazeuse. Il a les propriétés communes à tous les acides carboxyliques comme la possibilité de former des amines, esters, anhydride et autres halogénures d'acyles. (FLORENCE B *et al*, 1980)

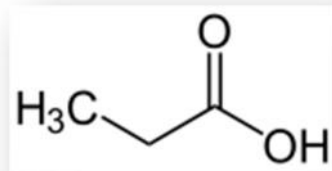
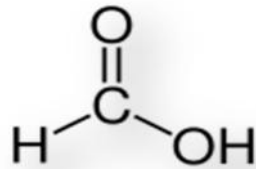


Figure 17 : la structure chimique de l'acide propénoïques. (ANONYME, 2015)

- Acide formique. E236

Appelé aussi acide méthanoïque (Figure 18), est le plus simple des acides carboxyliques. Sa formule chimique est CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ou HCOOH. Sa base conjuguée est l'ion méthanoate (formiate) de formule HCOO<sup>-</sup>. Il s'agit d'un acide faible qui se présente sous forme de liquide incolore à odeur pénétrante. Dans la nature on le trouve dans les glandes de plusieurs insectes de l'ordre des hyménoptères, comme les abeilles et les fourmis, mais aussi sur les poils qui composent les feuilles de certaines plantes de la famille des urticacées (orties). (SPARA A *et al*, 2003)

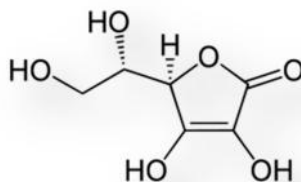


*Figure 18: la structure chimique d'Acide formique. (ANONYME, 2015)*

- **l'acide ascorbique**

$C_6H_8O_6$  (E300) et de ses sels (sodium E301 et calcium E302), ou acide oxo-3-gulofuranolactone (forme énolique), est un acide organique ayant des propriétés antioxydantes. Il est présent sous une forme énantiomériquement pure (acide L-ascorbique ou vitamine C) dans les citrons, les jus de fruits et les légumes frais. Le nom ascorbique vient du préfixe grec *a* (privatif) et scorbut, signifiant littéralement anti-scorbut qui est une maladie due à une déficience en vitamine C. (ALLANE T, 2009)

On utilise l'acide ascorbique dans le vin pour son pouvoir réducteur ; en effet, en milieu acide, il fixe l'oxygène dissous, à la température ordinaire, en formant l'acide déhydro-ascorbique. Il permet d'une part d'économiser une petite quantité d'anhydrides sulfureux libre pour éviter l'oxydation des vins et de plus, il a des applications pratiques intéressantes en protégeant le vin de la casse ferrique lors du dernier stade, la mise en bouteille. Il est globalement utilisé dans l'industrie agroalimentaire en tant qu'antioxydant empêchant la prolifération de bactéries qui pourraient dégrader le produit (surtout dans la nourriture à conservation longue et non réfrigérée). Il est aussi utilisé dans certaines bières ; et le traitement de certains fruits afin d'éviter leur oxydation (ex. : mirabelles). (ALLANE T, 2009)

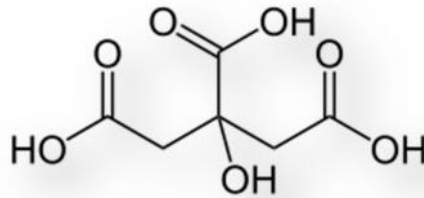


*Figure 19: la structure chimique de l'acide ascorbique. (ALLANE T, 2009)*

- **l'acide citrique**

$C_6H_8O_7$ (E330) et ses sels (sodium E331, potassium E332 et calcium E333). Est un constituant naturel des tissus animaux et végétaux. Il apparaît sous forme de cristaux incolores ou de poudre blanche. L'acide citrique peut être obtenu à partir de sources telles que le jus de citron ou d'ananas ; par fermentation mycologique à l'aide de *Candida sp.*

L'acide citrique (**Figure20**) est l'acide organique le plus utilisé dans l'industrie alimentaire (75% des acidifiants alimentaires en Europe!). Abaisant le pH jusqu'à pH 2.9, il inhibe le développement des levures et des micro-organismes. Les principales utilisations (au-delà de son action antioxydant) sont les boissons sucrées plates ou gazéifiées, en confiserie et confitures (il rehausse les arômes de fruits). (SPARA A *et al*, 2003)



**Figure20:** la structure chimique de l'acide citrique. (ANONYME, 2015)

### 3.2.Selon leur mode d'action

- **Les antimicro-organisme :** acide sorbique (E200) ; sorbate de sodium(E201)et de potassium(E202) ;acide benzoïque (E210) ;anhydride sulfureux (E220) ;sulfites de K et de Na(E221) ;sulfite acides de K et de Na(E222) ;anhydride carbonique (E290) ;formol ...ect
- **Les antibiotiques :** pimaricine ; nisine
- **Les antioxydants :** benzoate de Na(E211) ; anhydride sulfureux et sulfites ;acide ascorbique (E300) ....ect.(BOUMENDJEL M, 2012)

### 3.3. Selon l'effet toxique

- **Possiblement cancérigènes**

E210 : acide benzoïque et ses dérivés : sodique : E211, potassique : E212, calcique : E213

E231 : orthophenylphenol et son dérivé sodé : E232

E233 : thiabendazole. (ANONYMES, 2010-2011)

- **Probablement cancérigènes**

E214 : P-hydroxybenzoate d'éthyle-Parabènes

et ses dérivés : E215, E216, E217, E218 et E219

E236 : acide formique

et ses sels sodique et calcique : E 237 et E 238

E239 : hexaméthylènetétramine

E240 : acide borique

et son dérivé E241. (ANONYMES, 2010-2011)

- **Certainement cancérigènes**

E249 : nitrate de potassium

E250 : nitrate de sodium

E251 : nitrite de sodium

E252 : nitrate de potassium. (ANONYMES, 2010-2011)

#### **4. L'utilisation des conservateurs**

##### **4.1 Les conservateurs dans l'alimentaire**

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'utilisations des conservateurs sont régies par cette même directive (COIFFARD, 2006)

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 une valeur nutritive et dont l'adjonction à 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 venir elle-même ou que des dérivés deviennent, directement ou indirectement, un composant de ces denrées alimentaires>>. (COIFFARD, 2006)

En Europe, l'utilisation des additifs est strictement réglementée 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 alimentaire (OLIVIER, 2004).

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 (ESA), 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/AMS Expert Committee on Food Additive), Qui dépend à la fois de l'Organisation des Nations-Unies pour l'alimentation et l'agriculture et de l'Organisation mondiale de la santé (**OMSCOIFFARD, 2006**). Enfin, en France, c'est la Direction Générale de la Concurrence, de la consommation et de la Répression des Fraude (DGCCRF) qui contrôle la présence des additifs dans les produits alimentaires (**COIFFARD, 2006**).

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.

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. (**COIFFARD, 2006**)

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 pas induire consommateur en erreur. (**COIFFARD, 2006**)

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). On dénombre 48 conservateurs antimicrobiens utilisés comme additif alimentaire. (**OLIVIER, 2004**) 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, lactique, tartrique, formique, propénoïque... (OLIVIER, 2004)

#### 4.2. 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)). A des concentrations différentes de celles prévues certaines substances (marquées d'un astérisque) peuvent être ajoutées à d'autres fins (déodorants dans les savons, agents antipelliculaires dans les champoings 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 (F B, 1996). Dans l'inventaire publié au journal officiel des Communautés Européennes (JOCE) du 1er 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. (F B, 1996)

On notera que selon les normes européennes, l'étiquetage commun des cosmétiques commence par ((INGREDIENTS)), puis il est suivi du nom INCL des ingrédients, classés par ordre décroissant de quantité dans le produit jusqu'à atteindre la concentration de 1%. Du fait des faibles doses d'emploi, les conservateurs apparaissent le plus souvent en fin de liste. (VIGAN M *et al*, 2003)

#### 4.3. 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 sel, l'acide benzoïque et benzoate, l'alcool benzylique, l'acide Sorbique et ses sel, le bronopol, le chlorure de benzalkonium, le formaldéhyde, le Paraformaldéhyde, les parahydroxybenzoates et leur sel, et les sulfites.

Le Vidal présente le tableau des EEN et décrit les risques encourus. Ainsi les parahydroxybenzoates ou parabène peuvent entraîner des dermatites de contact et exceptionnellement des réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes. **(COIFFARD, 2006)**

## 5. 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 humaine. Cette différence de toxicité vis-à-vis de ces deux types de cellules s'explique par leurs différences de structure. 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... **(MARTINI. M C et al, 1999)**

Ainsi, le formaldéhyde et ses dérivés agissent en formant des ponts méthylène entre les acides aminés constitutifs de protéine membranaires, ce qui déstabilise de manière irréversible les membranes. **(F B, 1996)**

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. **(DUNN.K et al, 2003)**

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. **(F B, 1996)**

## 6. Toxicologie des conservateurs

### 6.1. Les agents conservateurs minéraux

- **Les nitrates ET nitrites de sodium ET de potassium**

KNO<sub>3</sub> (E 252): Nitrate de potassium; NaNO<sub>3</sub> (E 251) Nitrate de sodium ; KNO<sub>2</sub> (E249) Nitrite de potassium ; NaNO<sub>2</sub> Nitrite de sodium(E 250). Les nitrates sont les premiers accusés car ils peuvent former dans notre organisme des nitrosamines dont certaines sont cancérigènes par combinaison aux protéines alimentaires (**BINSTOCK G, 1998**). Les nitrates sont utilisés comme conservateurs dans les fromages et dans les charcuteries, le salpêtre n'est autre que le nitrate de potassium. Ils se transforment en nitrites dans l'organisme et peuvent donc donner naissance aux nitrosamines toxiques. Les charcuteries sont souvent mises en cause, en effet, elles contiennent des protéines et les nitrites réagissent facilement en leur présence. (**BINSTOCK G, 1998**).

Il serait intéressant de savoir que la première source de nitrates alimentaires n'est ni les charcuteries ni le fromage, Ce sont certains légumes, dont les épinards, les choux, les carottes, les laitues et la betterave, qui ont la capacité d'absorber de grands quantités de nitrates présents dans le sol ceux-ci étant apportés par les engrais. (**MARIE L, 2013**)

Les autorités sanitaires recommandent donc de ne pas consommer trop fréquemment de charcuteries et autres produits traités en salaison, pour éviter la Les additifs alimentaires à risque pour la santé surdose. Les amateurs de charcuteries ont-ils à craindre pour leur santé ?. (**BINSTOCK G, 1998**)

Dans les produits alimentaires, sous l'action de diverses bactéries (notamment les microcoques), les nitrates sont réduits en nitrites, qui sont en fait la forme active de ces composés. L'utilisation de ces additifs est omniprésente en charcuterie-salaison où leur fonction est multiple : En se combinant à la myoglobine du muscle, les nitrites donnent naissance à la nitrosomyoglobine, de couleur rose stable, responsable de l'aspect des produits de charcuterie. (**ANDRE M, 1997**)

Les sels de nitrite sont très utilisés pour allonger la durée de conservation des charcuteries: ils ont permis d'éviter le botulisme, une maladie neurologique grave, en inhibant le développement des bactéries responsables (*Clostridium Botulinum*). (**ANDRE M, 1997**). Les nitrites, du reste, semblent avoir une activité marquée sur d'autres bactéries telles *Staphylococcus aureus*. Le mécanisme d'inhibition est mal connu, mais l'on présume qu'il s'agit d'actions diverses sur les mécanismes de transport, les oxydoréductions et les réactions enzymatiques. (**BINSTOCK G, 1998**).

Les nitrites sont malheureusement susceptibles, au cours de la cuisson, de former par réaction avec les fonctions amines, des nitrosamines dont le rôle cancérigène a été largement démontré. De plus, les nitrites sont des sels puissamment toxiques, car méthémoglobinisants. Des chercheurs allemands de l'Université de Heidelberg ont, en 1978, lancé une campagne sur la présence de nitrosamines volatiles dans les denrées alimentaires et les boissons. Depuis, ces molécules ont fait l'objet de nombreuses recherches. Cette inquiétude n'est pas sans fondements : il existe dans le monde des populations souffrant de cancers endémiques, imputables au mode de conservation des aliments, sous forme d'aliments fumés, séchés et salés. Des Chinois de la région de Canton dont l'alimentation principale était constituée d'aliments contenus dans du salpêtre présentaient des taux de cancers de l'œsophage et du tube digestif dans des proportions très nettement supérieures aux moyennes des statistiques officielles mondiales. (ANDRE M, 1997). Les nitrites n'ont jamais été interdits car ils sont considérés comme des additifs antibotuliques irremplaçables. L'importance du risque botulique est telle que son palliatif "peut se permettre" d'être toxicologiquement discutable. (ANDRE M, 1997)

- **Les sulfites**

Les Sulfites E220 à E228 sont des conservateurs susceptibles de provoquer des allergies, ils font partie des 13 allergènes à déclaration obligatoire lorsque leur concentration atteint 10 mg/kg dans le produit alimentaire concerné. Ils peuvent engendrer des composés mutagènes lorsqu'ils sont associés aux sorbates et leur innocuité cancérologique n'est pas encore établie. (BOUTARFAIAZ, 2013) Les manifestations allergiques se caractérisent par des éternuements, des démangeaisons, de l'urticaire, des douleurs abdominales et de l'asthme. En cas d'allergie avérée aux sulfites, il convient donc d'éviter tous les aliments contenant cet additif. (MARIE L, 2013)

- **L'anhydride sulfureux et les sulfites**

Anhydride sulfureux (E 220) ; sulfite de sodium (E 221) ; sulfite acide de sodium (bisulfite) (E 222) ; désulfite ou pyrosulfite ou métabisulfite de sodium (E 223); désulfite ou pyrosulfite ou métabisulfite de potassium (E 224) ; sulfite de calcium (E 226) ; bisulfite de calcium (E227), sulfite acide de potassium (E 228).

Le dossier toxicologique des sulfites a été ouvert en 1886, et n'a jamais été refermé depuis. On sait que les aliments traités peuvent être à l'origine un sifflement respiratoire, de l'asthme, de l'urticaire, de l'eczéma, de la diarrhée, de l'hypotension avec éventuelle perte de connaissance (GOUGET C, 2011). La prise de conscience du phénomène a permis un abaissement des doses utilisées : Le nombre important de substances où l'emploi de SO<sub>2</sub> est autorisé, fait que le risque

semble élevé, surtout chez les enfants présentant les plus fréquentes intolérances. (**ANDRE M, 1997**).

## 6.2. Les agents conservateurs organiques

- **Les benzoates**

Les E210, E211, E212 et E213 sont des conservateurs qui bloquent le développement de certaines levures et moisissures. On en retrouve dans les confitures allégées, dans les crevettes cuites ou, encore, dans certaines boissons sucrées pour allonger la durée de conservation de ces aliments (**GOUGET C, 2011**). Ces substances peuvent être à l'origine de manifestations allergiques cutanées ou respiratoires: asthme, eczéma et éruptions cutanées de type urticaire. Certains auteurs les accusent également de s'accumuler dans l'organisme et de provoquer des troubles neurologiques (**MOLL M, 2000**). La présence des benzoates dans de nombreux produits alimentaires (pains et viennoiseries industriels, boissons sucrées et fromages) et les facilités avec laquelle la DJA (Dose journalière Admissible) est atteinte, en font un additif particulièrement dangereux pour la santé, notamment pour les enfants. (**GOUGET, 2011**)

### 1. Définition des parabènes :

Sous le nom générique de parabènes, (ou parabens en anglais), sont réunis les esters de l'acide parahydroxybenzoïque(PHB) ou parahydroxybenzoates, ainsi que leurs dérivés sodique **(DORVAULT F, 1994)**

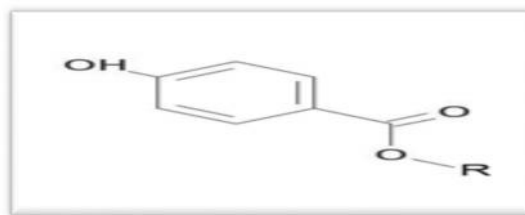
Est une famille de conservateur très fréquemment, ce sont des additifs alimentaires de la série des 210, Ils sont couramment utilisés depuis 1920 environ, surtout dans les produits cosmétiques industriels(3/4 des cosmétiques, soit environ 13 000 produits, en contiennent, shampoings, déodorants, savons, rouge à lèvres, lotions après rasage, teintures capillaires, etc.), mais aussi dans l'industrie agroalimentaire dans, (œufs de poisson, jambon, crèmes et gelées, jus de fruits,...etc)les médicaments, la pharmacies (gouttes nasales et ophtalmologiques, sirops, solutions injectables, etc.).**(KRIVOBOK S, 2011)**

Les parabènes existent à l'état naturel dans nombre de nos aliments, comme les fruits rouges (mûre, fraise, cassis...), ou l'oignon, la carotte, et bien d'autres. Ils sont aussi naturellement présents dans le corps humain (précurseur du coenzyme Q<sub>10</sub>). **(CHAST F, 2013)**

Les parabènes sont des substances chimiques généralement, à cause de leurs propriétés antibactériennes et antimycosiques (Ils permettent d'allonger la durée de vie du produit, en empêchant la croissance des bactéries), puisque les parabènes les protègent contre les contaminations bactérienne et fongique (champignons). **(LACHAUD Y, 2011)**.

Mais Selon **(ANONYME, 2006)** dit : Les parabènes sont des composés simples, constitués d'un unique cycle aromatique, d'un groupement OH et d'un groupement ester en position para **(Figure 21)**. Ces ont des dérivés du pétrole.

Et les autres **(ARNOULD T et al,2010)** dit :Un parabène est un parahydroxybenzoate d'alkyle(méthyle, éthyle, propyl, isopropyl, butyl, benzyl.....),c'est-à-dire un ester résultant de la condensation de l'acide parahydroxybenzoïque en C4 avec un alcool(méthanol, éthanol, propanol...),en présence d'un catalyseur acide.



**Figure 21:**Structure moléculaire générale d'un parabène où R = groupe alkyl (méthyle, éthyle, propyl, isopropyl, butyl, benzyl... **(ANONNYME, 2015)**

Les parabènes sont des composants bien connus et surveillés depuis 50 ans. Les parabènes sont très encadrés par la réglementation actuelle : toutes les formes de parabènes ne sont pas autorisées et pour celles autorisées, leur dose maximale d'utilisation est de 0,4% pour un parabène seul et de 0,8% dans le cas d'un mélange de parabens. (ANONYME, 2011)

Les parabènes sont des esters de l'acide P-hydroxybenzoïque et les principaux esters (et leurs sels) utilisés sont les (tableau01)

*Tableau 01 : Parabens les plus utilisé (CHAST F, 2013)*

N°CAS	Nom scientifique	Nom de l'ester	Formule chimique	Code additive ester et sel
99-76-3	Parahydroxybenzoate de méthyle	Méthylparabène (Mep)	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	E218
5026-62-03		sel sodique		E 219
120-47-8	Parahydroxybenzoate d'ethyl	Ethylparabène (Etp)	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	E214
35285-68-8		sel sodique		E 215
94-3-3	Parahydroxybenzoate de propyle	Propylparabène (Prp)	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	E216
35285-69-9		sel sodique		E 217
94-26-8	Parahydroxybenzoate de butyle	Butylparabène (Bup)	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	–
4247-02-3	Parahydroxybenzoate d'isobutyle	Isobutylparabène (Isobup)	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	–
94-18-8	Parahydroxybenzoate de benzyl	Benzylparabène (Bzp)	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	–
4247-02-3	Parahydroxybenzoate d'isopropyl	Isopropylparabène	–	–
55468-88-7	Parahydroxybenzoate de phénoxéthyl	Phénoxéthyl parabène	–	–
1769-62-7	Parahydroxybenzoate de phényl	Phénylparabène	–	–

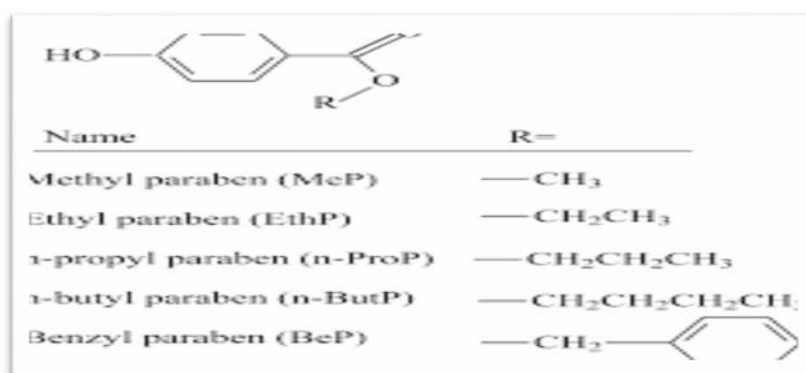


Figure 22 : les sortes des parabènes plus utilisé. (ANONYME, 2015)

## 2. Propriétés physico-chimiques

Un parabène résulte d'une réaction d'estérification entre un acide *p*-hydroxybenzoïque et un alcane dont la longueur de la chaîne carbonée et la conformation sont variables.

Les parabènes constituent en fait une famille d'ingrédients. Ils sont tous assez proches mais différents par leurs structures chimiques (notamment par la longueur de leur chaîne d'alkyle) par leur spectre d'action comme par leur effets indésirables potentiels. En clair : il n'y a pas un parabène mais bien des parabènes, qui peuvent être utilisés seuls ou en mélange, pour accroître leur action et leur efficacité.

- Les principaux esters (et leurs sels) (**Figure 22**) utilisés et leurs propriétés physico-chimiques sont regroupés dans le tableau ci-dessous:

Tableau 02 : propriétés physico-chimiques des principaux parabènes. (BURDOKS A et al, 2004)

R	Méthyle	Éthyle	Propyl	Butyl	Isobutyl	Benzyl
Masse molaire (g/mol)	125,05	166,06	180,08	194,09	194,23	228,08
Point de fusion (c°)	131	116-118	96-98	68-69	—	—
Point d'ébullition (c°)	270-280	297-298	—	—	—	—
Solubilité dans l'eau à 25c°	0,25%	0,17%	0,05%	0,02%	—	—
LogKow	1,96	2,47	3,04	3,57	3,27	3,61
S(mg/L)	2,5x10 <sup>3</sup>	8,85x10 <sup>2</sup>	5x10 <sup>2</sup>	2,07x10 <sup>2</sup>	—	—

<b>P°(mm Hg)à25c°</b>	2,37x10 <sup>-4</sup>	9,29x10 <sup>-5</sup>	5,55x10 <sup>-4</sup>	1,86x10 <sup>-4</sup>	–	–
<b>KH (atm.m<sup>3</sup>/mol)</b>	2,23x10 <sup>-9</sup>	4,79x10 <sup>-9</sup>	6,37x10 <sup>-9</sup>	8,45x10 <sup>-9</sup>	–	–
<b>PKa</b>	8,17	8,22	8,35	8,37	8,17	8,18
<b>Apparence à25c°</b>	staux incolores sans odeur et sans goût					

Il s'agit également des parabènes à propos desquels les publications scientifiques sont les plus nombreuses. Leur solubilité dans l'eau étant assez faible, des solubilisant sont employés et parfois, notamment en alimentaire, les parabènes sont remplacés par leur sels, on voit bien que la structure de ces molécules joue un rôle déterminant dans leur propriétés physico-chimiques le Mep et l'Etp (parabène à chaîne courte) sont beaucoup plus solubles que le Prp et Bup (parabène à chaîne longue).

Compte tenu de leurs points d'ébullition supérieurs à 270c°, les parabènes sont stables à une température de cuisson habituelle, ils ne seraient donc pas lors de leurs utilisations en cuisine. Les parabènes présente comme des petites cristaux ou des poudres cristallines blanches ou sensiblement, inodores et insipides(ou possèdent un léger goût de brûlé). (**BURDOKS A et al, 2004**)

### 3. Mode d'action des parabens

Malgré le fait qu'on les utilise depuis plus 50 ans, le mécanisme d'action des parabens n'est toujours pas complètement élucidé. Les parabènes sont actifs vis-à-vis d'un grand nombre de microorganisme, il interagissent avec le voie métabolique clés l'efficacité étant plus important vis-à-vis des levures et de moisissures que vis-à-vis des bactéries à Gram+ sont cependant plus sensibles aux parabènes que celle à Gram-.

Les parabènes agissent sur les deux phases germinative et végétative du développement des microorganismes, phase germinative est beaucoup plus sensibles aux parabènes que la croissance végétative des champignons ou des bactéries. Ces parabènes présent de multiple action biologique, mais il est généralement admis que leurs effets sur le transport à travers la membrane cellulaire et paroi cellulosique, et sur le fonctionnement des mitochondries sont la clé de leur action. (**BURDOKS A et al ,2005**)

Le mode d'action présumé des parabènes 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 extracellulaire des électrolytes des constituants vitaux de la bactérie, qui se viderait littéralement de son contenu. (CREMIEUX A *et al*, 1980)

Au niveau de cytoplasme, les parabènes agissent en provoquant une perturbation de la respiration cellulaire (effets inhibiteurs sur la consommation d'oxygène) du transport des électrons et des systèmes enzymatiques d'oxydation. Une étude récente australienne (2005) examinant les effets éthyle et Propylparabène sur l'ouverture des canaux mécano-sensitifs de la bactérie *Escherichia coli*, montre qu'ils interagissent également avec les canaux sensitifs en favorisant leur ouverture désorganisant ainsi le gradient osmotique dans la bactérie. (CLARE B *et al*, 2005)

Une autre étude de 2005 de la faculté de médecine de Marseille confirme ces résultats en démontrant que le propylparabène induit une libération de K<sup>+</sup> cytoplasmique de la bactérie (*E. coli*), de façon tout à fait comparable à l'action de la polymyxine B, antibiotique bien connu (BREDIN J *et al*, 2005). L'importance de l'activité antimicrobienne et proportionnelle à la longueur de la chaîne alkyle ainsi la plus faible CMI (concentration minimale inhibitrice) vis-à-vis de *Aspergillus Eusrium*, et *Penicillium* est celle des butyl et Propylparabène (comparés au méthyle et éthylparabène), elle est 1 à 2 mmol/l.

En ce qui concerne l'hydro-solubilité, c'est l'inverse, celle-ci diminue avec le nombre de carbones. Généralement, la réplique microbienne a lieu dans la phase aqueuse, ainsi la quantité de parabène dissous dans la phase aqueuse détermine la capacité du conservateur. (ELDER RL, 1984)

Dans une étude datant de 1951 portant sur 186 patients sujets à des candidoses à *Candida albicans*, les résultats observés suggèrent que les parabènes peuvent se montrer utiles dans le contrôle du développement de levures comme *Candida albicans* durant un traitement antibiotique, ainsi une administration de méthyle et propylparabène, par voies orale, vaginale ou rectale, diminue le risque de développement d'une candidose lors d'un traitement antibiotique par l'auréomycine chez trois patients présentant des candidoses vaginales, l'application journalière intra-vaginale de 200 mg de parabène amoibose les symptômes. (ANONYME, 2005)

#### 4. Utilisation des parabènes

Les parabènes sont utilisés dans un grand nombre de produits de consommation courante en raison de leur activité antimicrobienne. Leur effet antimicrobien et leurs excellentes propriétés antifongiques ont été décrits pour la première fois par Sablittschka en 1924.

De manière générale, les parabènes constituent des molécules très intéressantes car ils sont incolores, sans odeur, sans saveur, ne possèdent aucun pouvoir décolorant, sont chimiquement

stables, considérés comme sûrs et efficaces dans une large gamme de pH (4,5 à 7,5) et de température. Ils diffèrent néanmoins par leur spectre d'action.

En effet, leur pouvoir antibactérien, en particulier anti-Gram positif, augmente avec la longueur de leur chaîne alkyle. Néanmoins, du fait de leur meilleure solubilité en phase aqueuse, les Mep et Etp sont les plus utilisés, les attaques microbiennes s'effectuant majoritairement dans cette phase. Ils sont utilisés seuls ou en mélange, pour accroître leur action et leur efficacité.

C'est pourquoi en formulation, ils sont utilisés en combinaison ce qui permet d'assurer la protection des phases aqueuses tout en limitant la concentration nécessaire de chaque molécule. (GUIRAUD A, 2011)

#### 4.1. Les aliments

Les parabènes sont mondialement utilisés, souvent en mélange comme additifs dans l'alimentation, depuis plus de 50 ans. Ainsi ils sont présents dans les gâteaux, boissons sucrées, crèmes et pâtes, confitures, gelées, viandes édulcorants de table, amuse-gueules, confiseries, conserves et les sirops. Leur emploi en tant qu'additifs alimentaires est régi par la directive Européenne 95/2/CE du 20 février 1995. Seuls les Mep et, Etp ainsi que leurs sels, sont autorisés au sein de l'Union Européenne et sont par conséquent les seuls à porter des numéros d'additifs alimentaires (E214-215-218-219). (GUIRAUD A, 2011)

Cependant, dans le monde, la plus forte incorporation dans l'alimentation mondiale est retrouvée dans les :

- gâteaux, pâtisseries, glaçages, garnitures : 0,03 à 0,06%.
- boissons sucrées, crèmes et pâtes : 0,1% avec une combinaison de parabens.
- confitures, gelées, condiments : 0,07%.
- olives, conserves : mélange de divers parabens à 0,1%.
- sirops à la concentration de 0,07%. (CORRE C *et al* ,2009)

- **Cadre réglementaire**

La directive 2003/114/CE, modifiant la directive 95/2/CE, a imposé à la commission et à L'EFSA de réexaminer les conditions d'utilisation des p-hydroxybenzoate E214 à E219 et de leurs sels de sodium avant le 1<sup>er</sup> juillet 2004 a évalué les données relatives à la sécurité des p-hydroxybenzoate et formulé son avis le 13 juillet 2004.

Des experts de la commission européenne des sécurités des aliments (EFSA), ont alors définie en 2004 la dose journalière acceptable (DJA) comme étant de 0 à 10 mg par kilo de poids et par jour pour le Met et Etp et leurs sels.

Cependant, le Prp n'est pas pu inclus dans cette DJA groupée en raison de récentes études démontrant ses effets sur certains paramètres reproducteurs chez le rat, conséquent, le groupe scientifique n'est pas été en mesure de recommander une DJA spécifique d'après les preuves disponibles. Le retrait de sa DJA a entraîné l'exclusion de E216 et de E217 de la liste des substances autorisée dans l'union européenne.

La directive 2006/52/CE du parlement européen et du conseil du 5 juillet 2006 a alors modifié la directive 95/2/CE concernant les additifs alimentaire autres que les colorants et les édulcorants et la directive 94/35/CE. Concernant les édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires, en excluant le Prp de la liste des parabènes utilisés. (CORRE C *et al*, 2009)

#### 4.2. Les cosmétiques

En général, les parabènes sont les plus utilisés dans les cosmétiques. Les cosmétiques contiennent un mélange de parabènes, associé ou non à d'autres agents antimicrobiens, afin d'augmenter leur efficacité. Leur faible toxicité, leur large spectre d'activité, leur bonne stabilité vis-à-vis du pH et de la température et leur faible coût en font les conservateurs les plus employés actuellement.

Les Mep, Prp, Etp, et Bup sont les parabènes les plus utilisés en tant que conservateurs dans un grand nombre de produits cosmétiques que ceux-ci soient des produits rincés ou non. Ils s'apparaissent obligatoirement sur l'étiquette dans la déclaration officielle des ingrédients contenus dans le cosmétique. L'incorporation de ces molécules dans les cosmétiques découle du fait de leur large spectre d'activité (bactéries, moisissures, levures champignons), l'absence d'interaction avec les autres substances contenues dans ces produits, leur stabilité chimique, leur biodégradabilité. Aussi sont-ils unanimement acceptés par les différents organismes de régulation internationaux au regard de leur très bonne tolérance cutanée et de leur faible toxicité. Au plus fort de leur utilisation, au début des années 2000, ils s'étaient présents dans le monde dans près de 80 % des produits d'hygiène et de beauté toutes catégories ce qui représentait plus de 13 200 formulations, les formulations « hypoallergéniques » comprises. (GUIRAUD A, 2011)

- **La réglementation cosmétique**

Une garantie de la sécurité des produits Si les cosmétiques ne nécessitent pas d'autorisation de mise sur le marché, ils doivent néanmoins obéir à certaines exigences réglementaires et sont régulièrement contrôlés par les autorités. Les industries cosmétiques suivent en effet une directive communautaire, la directive Européenne 76/768/CEE du 27 juillet 1976 amendée 7 fois, qui transfère l'ensemble des responsabilités de mise sur le marché au metteur sur le marché. Il est à noter qu'un nouveau règlement cosmétique européen sera applicable à partir de 2013.

La réglementation à date régit en particulier la formulation des produits cosmétiques, les contraintes d'étiquetage et impose qu'une évaluation de la sécurité du produit soit réalisée par la société afin de mettre sur le marché un produit sans risque pour la santé dans des conditions normalement prévisibles d'utilisation. L'ensemble constituant le dossier cosmétique du produit pourra aussi être audité par les autorités. Une fois mis sur le marché, les produits cosmétiques sont régulièrement contrôlés.

Les autorités compétentes en charge de ces contrôles sont l'AFSSAPS et la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes. Il existe par ailleurs en France un système national de cosmétovigilance obligatoire pour les professionnels de santé qui permet d'assurer la surveillance de la tolérance des produits cosmétiques tout au long de leur commercialisation. Les industriels sont aussi tenus d'indiquer dans le dossier cosmétique les effets indésirables rapportés et de les mettre à disposition sur demande, dans le souci d'optimiser la sécurité du consommateur. **(WITTNER L, 2011)**

Les conservateurs sont extrêmement réglementés en Europe: la réglementation européenne donne une liste positive de ceux qui sont autorisés avec leur concentration maximale admissible, les limitations et exigences, leurs conditions d'emploi et les avertissements éventuels à reproduire sur l'étiquetage. Cette liste est régulièrement revue en fonction des avancées scientifiques par le Comité Scientifique sur la Sécurité des Consommateurs (CSSC), chargé de conseiller la Commission européenne en matière scientifique.

L'emploi dans les cosmétiques des parabènes, pour lesquels il existe une abondante littérature toxicologique, est réglementé en France par l'article R.5263-3 du Code de la Santé Publique, relatif à la mise sur le marché, à l'étiquetage des substances autorisées et/ou soumises à restriction entrant dans la composition des produits cosmétiques. Leur utilisation est autorisée dans les cosmétiques par la directive Européenne, jusqu'à une concentration totale de 0,8 %. La concentration maximale

de chaque ester est limitée à 0,4 % pour le Mep et l'Etp et à 0,19 % pour le Bup et le Prp, taux reconfirmés le 10 octobre 2011 par le CSSC. **(WITTNER L, 2011)**

### 4.3. Les médicaments et pharmaceutiques

Les parabènes furent utilisés pour la première fois dans les médicaments dans les années 1920, C'est le Propylparabène 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 parabènes. **(GAZIN V, 2004)**

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

Aux Etats-Unis, l'« Ophthalmic Drug Panel » de la FDA (Food and Drug Administration), a déterminé que le méthylparabène et le Propylparabène, 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. **(FISHER A, 1986)**

Les méthylparabène et Propylparabène sont considérés comme inertes dans les dentifrices, contraceptifs, topiques analgésiques, dans les médicaments injectables (voie sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intra-auriculaire, synoviale...), dans les inhalations et solutions nasales, et pour les médicaments des voies ophtalmique (pommades, solutions, suspensions), orale, topique, rectale et vaginale. **(FDA, 1996)**

Le Benzylparabène est commercialisé comme actif antiprurigineux dans la poudre Nisapulvol® et la crème Nisaseptol®. On le trouve comme antiseptique dans la solution Nisamol®. Le Service Médical Rendu ou SMR a d'ailleurs été jugé insuffisant, d'où un déremboursement de ces spécialités. **(JUN H W, 1971)**

Les parabènes figurent sur la liste des Excipients à Effet Notoire (EEN) 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%. **(BURDOCK G A, 2005)**

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. (ANONYME, 2005)

## 5. Pharmacocinétique

**Absorption, métabolisation, excrétion.** Les parabènes ingérés sont facilement absorbés à partir du tube gastro-intestinal et rapidement hydrolysés par les estérases du foie et du rein, et leurs métabolites ne s'accumulent pas dans le corps, leur excrétion urinaire étant rapide (86 % sous 24 heures). Par ailleurs il semble que le passage de la barrière transcutanée soit fonction de la longueur de la chaîne alkyle. Cependant, il est fréquent de leur associer des tensioactifs afin de mieux les solubiliser dans les produits cosmétiques, ce qui a pour effet de diminuer leur pénétration à travers la peau. Les carboxyles estérases, présentes, dans la peau et la graisse sous-cutanée, sont responsables de leur métabolisation. Il est à noter que les carboxyles stérasses présentes dans la graisse sous-cutanée sont plus actives contre les parabènes à chaînes courtes alors que celles localisées dans les kératinocytes sont plus actives contre les parabènes à chaînes plus longues. (GUIRAUD A, 2011)

### 5.1. Absorption

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

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 liposoluble (BURDOCK G A, 2005). Celle-ci peut être influencée par la présence d'agents de pénétration in traduits dans la préparation cosmétique. (ALJARRAH A, 2004)

Des études ont mis en évidence la dégradation des parabènes après application sur la peau par 4 carboxyestérases, ce qui explique une faible exposition systémique du consommateur (ROUSSELLE C, 2005). 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 Propylparabène appliqué (30 %) par voie locale subit un passage transdermique sans être transformée par les enzymes cutanées (carboxyestérases) en acide parahydroxybenzoïque Il en va de même pour le butylparabène en moindre proportion (4%). (BANDO H, 1997)

## 5.2. Métabolisme

Les parabènes, 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. (JUN H W *et al*, 1971)

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 (AMAN A F, 1986). C'est ce que confirme le rapport du SCOGS de 1972 à propos du méthylparabène et du Propylparabène. (ANONYME, 1976)

La quasi-totalité de la dose de parabène administrée par voie orale est transformée en 5 à 72h en acide parahydroxybenzoïque 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 méthylparabène est excrété dans l'urine dans les 24 heures après l'administration (BURDOCK G, 2002). Le métabolisme est rapide, des métabolites apparaissent au niveau urinaire 1/2heure après l'ingestion des parabènes. (GOLDEN R *et al*, 2005)

Une étude *in vitro* de 1984 suggère que les estérases du foie et des reins sont très efficaces dans l'hydrolyse des parabènes (100% d'hydrolyse en 3 minutes). (ANONYME, 2005)

Une étude *in vivo* de 1999 réalisée par le Ministère de la Santé du Japon, à Tokyo, rapporte que les parabènes sous forme estérifiée ne peuvent être détectés ni dans le sang, ni le lait maternel. Cependant, l'acide parahydroxybenzoïque, 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. (NAKAZAWA H, 1999)

D'après l'AFFSAPS et sur la base des données de la littérature, il apparaît que le profil pharmacocinétique des parabènes est mal caractérisé, notamment en termes de distribution et d'accumulation (GAZIN V, 2004). Elle préconise la conduite d'une étude permettant de caractériser le devenir des parabènes dans l'organisme (évaluation de la distribution de l'accumulation potentielle, de l'élimination). (GAZIN V, 2005)

## 5.3. Excrétion

Les principaux métabolites excrétés sont, par ordre décroissant, l'acide parahydroxybenzoïque et la glycine, l'acide glucuronique et l'acide sulfurique conjugués à l'acide para-hydroxybenzoïque que l'acide para-hydroxyhippurique (GOLDEN R *et al*, 2005) (ANONYME, 1976). L'excrétion

urinaire des parabènes sous forme d'esters inchangés est très faible, habituellement moins de 1 % de la dose administrée. (ANONYME, 2005)

Dans une série d'études (1960, 1962, 1964), Tasukamoto et Terade étudient le métabolisme des méthyl-, éthyle-, propyl- et butylparabène chez le lapin. En général, 24h après l'administration de parabènes par voie orale, ceux-ci sont excrétés sous différentes formes : 25 à 39% d'acide parahydroxybenzoïque, 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. (TASUKAMOTO H, 1964)

## 6. Consommation des parabènes par l'Homme

En plus des produits alimentaires, les parabènes sont aussi consommés via les cosmétiques, les produits d'hygiène et les médicaments. Le tableau ci-dessous rassemble les données obtenues par la FDA. (tableau 03)

**Tableau 03 : Consommation moyenne des parabènes par l'Homme, (FDA, 1987).**

Pour une personne de 60 kg	mg/j	mg/kg/j *
Somme des parabènes dans cosmétiques	50	0,833
Somme des parabènes dans alimentation	1	0,017
somme des parabènes dans médicament	25	0,417
<b>Consommation totale moyenne des parabènes</b>	<b>76</b>	<b>1,280</b>

Cependant, ces estimations datent de 1987 sur des enquêtes parfois réalisées dix ans plus tôt. Les habitudes alimentaires et la consommation de cosmétiques ayant évolué ces vingt dernières années, ces résultats doivent donc être repris avec méfiance, voire remis en cause.

Selon (RASTOGI *et al*, 2006), une enquête récente sur 215 produits cosmétiques a permis de constater que les parabènes sont présents dans 99% des produits qui peuvent être rincés et dans 77 % des produits sans rinçage.

## 7. méthodes officielles de dosage et d'analyse

Les méthodes de dosage et d'identification des Parabens sont réglementées par la Directive Européenne, basée sur les travaux de (KRUIJF N *et al*, 1987). Celle-ci, en tant que directive, laisse toute fois le soin aux états membres de mettre en place les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires, notamment la vérification, par des contrôles officiels, de la bonne application des méthodes qu'elle décrit. (ELIE Net *al*, 2007)

### 7.1. Identification :

#### 7.1.1. Par Chromatographie sur Couche Mince (CCM).

Tableau 4: Exemple de Rf pouvant être obtenus (ELIE Net *al*, 2007)

Composé	Rfx100	Couleur
Acide p-hydroxybenzoïque	11	rouge
Méthylparabène	12	rouge
Benzyleparabene	16	rouge
Ethylparabene	17	rouge
Propylparabene	21	rouge
Butylparabene	26	rouge
Phénoxy-2-ethanol	29	jaune
Phénoxy-1-propanediol	50	jaune

L'analyse se fait par CCM avec un éluant apolaire afin d'améliorer la migration des composés : la Commission Européenne préconise l'utilisation d'un mélange n pentane/acide acétique 88:12. La plaque est révélée chimiquement en utilisant une solution commerciale de réactif de Millon (nitrate mercurique). (ELIE Net *al*, 2007)

Lorsque la plaque est correctement révélée, on peut calculer les rapports frontaux des différentes taches obtenues et les comparer à ceux des solutions de référence.

Les parabènes ainsi que l'acide p-hydroxybenzoïque apparaissent sous forme de taches rouges. Il est possible qu'une coélution existe entre l'acide et le méthylparabène ou bien entre le benzyl et l'éthylparabène. Le tableau 4 présente à titre indicatif des valeurs de Rf pouvant être obtenues. (SONI *et al*, 2005)

#### 7.1.2. Le dosage s'effectue par HPLC en phase inverse

Des parabènes et d'autres conservateurs (phénoxy-2-éthanol et phénoxy-1-propanediol). Il s'agit d'un dosage par étalonnage externe utilisant un étalon interne : l'hydroxy-4-benzoate d'isopropyl.

Les parabens sont des composés apolaires comportant un chromophore, l'utilisation d'une colonne apolaire et d'un détecteur UV sont donc particulièrement adaptés.

Le tétrahydrofurane (THF) est utilisé comme co-solvant, permettant alors de s'affranchir des différences de polarité entre les conservateurs.

La séparation repose maintenant uniquement sur l'hydrophilie des composés analysés. Le méthanol et l'acétonitrile permettent de moduler la polarité de l'eau et, ainsi, d'optimiser les conditions de séparation. Ils sont utilisés également dans le but d'augmenter la viscosité de la phase mobile de façon à augmenter la résolution en diminuant l'agitation moléculaire (première Loi de Fick) (ELIE Net *et al*, 2007)

**Tableau 5: DL50 (mg/kg) des parabènes sur différentes espèces animales par différentes voies d'admission. (SONI *et al*, 2005)**

Espèces	Vole	Méthylparaben	éthylparaben	Propylparaben	Butylparaben
Souris	Oral	>8000	-	6322à>8000	13200
Souris	Oral (sel de sodium)	2000	1500	3700	950
Souris	Sous cutanée	125-1200	-	1650	-
Souris	Sous cutanée (sel de sodium)	1200	1650	1650	2500
Souris	Intra-péritonéal	760-960	-	640	-
Rat	Oral	2100-8000	4300	>8000	-
Lapin	Oral	3000 <sup>a</sup>	4000 <sup>a</sup>	6000 <sup>a</sup>	-
Chien	Oral	3000 <sup>a</sup>	5000 <sup>a</sup>	4000 <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup> : DL<sub>100</sub> ou dose létale

## 1. 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.

On a vu cependant que la totalité des parabens n'était pas hydrolysée. Il faut donc maintenant se pencher sur le devenir de ces parabens. D'après l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFFSAPS) : “ en raison de leur hydrolyse dans l'organisme, ils ne sont pas susceptibles de s'accumuler dans les tissus ”.

### 1.1. 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. (MATTHEWS C *et al*, 1956) .

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 1000mg/kg/jour est acceptée pour tous les esters.(ANONYME,2005)

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 (MATTHEWS C *et al*, 1956).

Une administration de doses élevées mais cependant non létales entraîne les mêmes effets, cette fois- ci suivis d'un rétablissement. On remarque que, dans le cas d'une administration orale, la DL50 diminue avec l'augmentation de la chaîne alkyle alors que la tendance est inversée pour une administration sous-cutanée.

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

- 8 g/kg pour les méthyl-, propyl-, éthylparaben
- 5 g/kg pour le butylparaben. (MULBERRY G *et al*, 1987)

### 1.2. 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 ». (MATTHEWS C *et al*, 1956)

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 propylparabène 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. (SONI M *et al*, 2005). A la concentration de 1500 mg/kg/jour, on n'observe aucun changement pathologique, mais un ralentissement de la croissance est observé. (SOKOL H, 1952)

Dans des études de toxicité chronique du méthylparabène chez le rat, on a reporté une NOAEL s'élevant à 1050 mg/kg/jour. (SONI M *et al*, 2002). Dans une autre étude de toxicité chronique portant sur l'isobutylparabène 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. (SONI M *et al*, 2005)

### 1.3. Carcinogénicité

La structure chimique des parabènes n'indique pas de potentiel carcinogène, et ceci est conforté par les études menées chez les animaux. (GAZIN V, 2004)

Une étude de 1971, réalisée sur 80 rats, montre que le méthylparabène, 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. (MASON M *et al*, 1971). L'éthylparabène 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. (HOMBERGER F, 1968)

Dans une étude de 1956, 8 % de propylparabène 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 propylparabène ne fut établie sur l'augmentation du nombre des tumeurs. (MATTHEWS C *et al*, 1956). Dans une étude de Carcinogénicité du butylparabène et de l'isobutylparabène, 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 parabènes à une concentration massique de 0,6%, pendant 102 semaines, par rapport à un lot témoin. (INAI K *et al*, 1985)

### 1.4. 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 butylparabènes ne sont pas génotoxiques. (ANONYME, 2005). 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 méthylparabène peut provoquer des aberrations chromosomiques. (MATSUOKA A *et al*, 1979)

### 1.5. Tératogénicité

Le rapport du SCF rapporte des études sur la reproduction et la tératogénicité chez le rat avec l'éthylparabène (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 fœtales, 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. (ANONYME, 2005)

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 méthylparabène ont été menées, et aucune toxicité fœtale 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). (ANONYME, 2005)

### 1.6. Toxicité cellulaire proliférative

D'après le SCF, des études ont montré que les parabènes administrés par voie orale (en particulier les propylparabène et butylparabène) 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 réévaluation 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 parabènes en tant que conservateurs est bien inférieure à de telles doses. (ANONYME, 2005)

### 1.7. Vieillessement cellulaire photo-induit

Une étude récente (août 2005) provenant du Japon (université de médecine de Kyoto) affirme que le méthylparabène pourrait augmenter le vieillissement cellulaire de la peau quand celle-ci est exposée aux rayons ultraviolets (augmentation des rides d'expression, apparition précoce des tâches brunes, perte d'élasticité de la peau...). L'essai consiste en l'application de méthylparabène sur la peau à des doses compatibles avec celles trouvées dans les produits cosmétiques. La peau est ensuite exposée à 30 milli joules 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 parabène 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. (PITMAN S, 2015)

### 1.8. L'écotoxicologie des parabènes

L'écotoxicologie des parabènes est supposée pratiquement négligeable car ils sont éliminés au niveau des stations d'épuration (LEE *et al*, 2005) (CANOSA *et al*, 2006) (CANOSA *et al*, 2007). Cependant, (BAZIN *et al*, 2010) a étudié la toxicité aiguë et l'oestrogénicité de cinq parabènes (méthyl-, éthyl-, n-propyl-, n-butyl- et benzylparabène en utilisant des tests commerciaux et établit un classement. De plus, les auteurs ont noté que le temps d'exposition à ces composés n'a pas d'effet significatif sur l'EC50. En effet, le mode d'action des parabènes est très rapide la toxicité aiguë de ces composés peut donc être estimée très rapidement.

Tous les parabènes sont supposés non persistants dans l'environnement avec une demi-vie dans tous les compartiments de l'environnement n'excédant pas les 60 jours. De plus, ils n'ont pas de propriétés de bioaccumulation, le facteur de bioconcentration (FBC) ne dépasse pas les critères de bioconcentration mentionnés par l'Agence de Protection Environnemental (EPA). Compte tenu de la toxicité chronique (prévue pour les poissons par le PBT Profiler) et la toxicité aiguë (mesurée pour les micro-organismes), ils peuvent être considérés comme des composés modérés à très toxiques pour les organismes aquatiques en fonction du composé. De plus, le benzylparabène est l'homologue le plus toxique : la valeur EC50 estimée par le logiciel Microtox de 0,1 mg/L est 1000 fois plus élevée que les concentrations observées dans l'environnement (tableau06) (CANOSA *et al*, 2006).

**Tableau 6 : Valeurs estimées de la persistance, la bioconcentration et la Toxicité (BAZIN *et al*, 2010)**

Composés	Persistances (jours)	FBC*	Toxicité chronique dans les poissons (mg/l)	Nature de la toxicité
<b>Mep</b>	15(76% dans le sol)	6.4	0.18 (toxique)	Modérée
<b>Etp</b>	15(81% dans le sol)	16	0.12 (toxique)	Modérée/toxique
<b>Prp</b>	15(82% dans le sol)	44	0.078(très toxique)	Modérée/toxique
<b>Bup</b>	8.7 (80% dans le sol)	110	0.051(très toxique)	Toxique
<b>Bzp</b>	15(83% dans le sol)	110	0.047(très toxique)	Toxique/très toxique

\* FBC= facteur de bioconcentration

Dans le milieu aquatique, certaines études ont prouvé que l'exposition à certains parabènes à de faibles concentrations ( $\mu\text{g/L}$ ) induit une réponse vitellogénique chez la truite arc-en-ciel juvénile (**BJERREGAARD et al, 2003 ; ALSLEV et al, 2005**).

Il est donc nécessaire d'avoir des données sur l'écotoxicité des parabènes ainsi que leurs concentrations dans l'environnement afin de statuer sur le risque potentiel pour les organismes aquatiques (**CANOSA et al, 2007; BAZIN et al, 2010**). Ainsi, au regard de l'effet probable des parabènes sur la fertilité chez l'homme (**TAVARES et al, 2009**) et leur usage fréquent, conjugué à leur résistance à la dégradation microbienne, les parabènes doivent être placés parmi les substances dont le niveau dans l'environnement devrait être surveillé. (**CANOSA et al, 2006**)

### 1.9. 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. (**PITMAN S, 2015**)

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. (**ANONYME, 2005**)

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 » (**ANONYME, 2015**). 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.

## 2. Les effets des parabènes

### 2.1. Effet perturbateur endocrinien

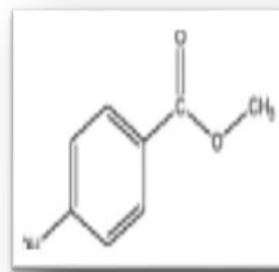
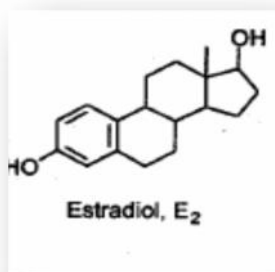
#### 2.1.1. Effet œstrogénique des parabens

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 les systèmes endocriniens, 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 benzylparabène) 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. (GAZIN V, 2004)

#### 2.1.2. 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. 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.



**Figure 23: Comparaison des structures chimiques du  $17\beta$ -œstradiol et du méthylparaben (DARBRE P, 2004)**

#### 2.1.3. Les études *in vitro*

Plusieurs études ont montré que les parabens avaient un effet œstrogénique, plus ou moins faible selon les congénères. L'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (l'EFSA), dans son avis de 2004, a évalué le risque d'utilisation des parabens dans les aliments. Les études passées en revue dans ce rapport, *in vitro*, et leur résultat est résumé dans le tableau suivant:

Tableau 07 : Etudes in vitro des effets œstrogénique des parabens. (CHARLINE C et al, 2009).

Auteur, année	Paramètre observé	Paraben	Résultats
<b>ROUTLEDGE et al. 1998</b>	Pouvoir œstrogénique et comparaison avec le 17 -œstradiol (œstrogène naturel)	Méthylparaben,	2 500 000 plus faible
		Éthylparaben,	150 000 plus faible
		Propylparaben,	30 000 plus faible
		Butylparaben,	10 000 plus faible
		4-n-dodecyl	Aucune activité œstrogénique
		Acide p-hydroxybenzoïque	Aucune activité œstrogénique
		2-Éthylhexylparaben	0,018 %
<b>BLAIR et al; 2000</b>	Affinité de liaison relative avec le récepteur à œstrogène par rapport au 17 -œstradiol (en %)	Heptylparaben	0,008 %
		Benzylparaben	0,003 %
		Butylparaben	0,0009 %
		Propylparaben	0,0006 %
		Éthylparaben	0,0006 %
		Méthylparaben	0,0004 %
<b>OKUBO et al; 2001</b>	Pouvoir œstrogénique et comparaison avec le 17 -œstradiol (œstrogène naturel)	Méthylparaben	000 1 000 0 à 1000 fois plus faibles
		Éthylparaben	
		Propylparaben	
		Butylparaben	
		Isopropylparaben Isobutylparaben	
<b>BYFORD et al; 2002</b>	Inhibition compétitive entre les parabens et le 17 -œstradiol (rapport molaire paraben/oestradiol = $10^6$ )	Méthylparaben	21 % d'inhibition
		Éthylparaben	54 % d'inhibition
		Propylparaben	77 % d'inhibition
		Butylparaben	86 % d'inhibition

Les résultats de chaque étude du Tableau 01 sont exprimés dans des unités différentes, ce qui rend difficile leur comparaison. Toutefois, les conclusions concordent : les parabènes ont un effet oestrogénique, celui-ci est beaucoup plus faible que le 17 œstradiol, et cet effet augmente avec la longueur de la chaîne. (CHARLINE C, 2009)

#### 2.1.4. Les études in vivo

Les études *in vivo* de (HOSSAINI *et al*,2000), (ROUTLEDGE *et al*,1998),(DARBRE *et al*,2004),( LEMINI *et al*,1997), montrent que les méthyl,éthyl, et propylparabène n'exercent pas d'activité utérotrrophe ,tandis que des hautes doses de butylparabène et d'isobutylparabène entraînent une réponse positive utérotrrophe ,mais toujours largement moins importante que le17 -œstradiol, les résultats des études dans le tableau suivant:

**Tableau 08 : Etudes in vivo des effets oestrogéniques des parabènes.( CHARLINE C *et al*,2009)**

Auteur Année	Animaux Expérience	Parabène	Dose	Paramètres Observés	Résultats
ROUTLEDGE et al.(1998)	Rats immatures Essai Utérotrrophe q-ue	Méthylparabène	800mg/kg PC/j par voie orale ou sous- cutanée pendant 3 jours		Aucun effet
		Butylparabène	1200 mg/kg PC/j par voie orale pendant 3 jours	Poids de l'utérus	Augmentation statistiquement significative
DARBRE et al. 2002	Rats immatures Essai Utérotrrophe ques	Isobutylparabène	12 mg/souris/j par voie sous-cutanée pendant 3 jours	Poids de l'utérus	
			33 mg/souris/j par voie sous-cutanée		Augmentation

		Benzylparabène	pendant 3 jours		
<b>LEMINI et al,1997</b>	Rats immatures Essai utéro-trophique	Acide p-hydroxybenzoïque	5 mg/kg PC/j par voie sous cutanée pendant 3 jours	Pouvoir œstrogénique comparé à celui du 17-œstradiol	1000 fois plus faible
<b>HOSSAIN I et al, 2000</b>	Rats immatures Essai utéro-trophique	Acide p-Hydroxybenzoïque	5 mg/kg PC/j par voie sous cutanée pendant 3 jours	Pouvoir œstrogénique comparé à celui du 17-œstradiol	Aucun

Ces études ne sont pas comparables quantitativement car les doses utilisées sont exprimées de manières différentes, mais elles sont concordantes quant à l'existence d'un effet œstrogénique des parabènes à chaîne longue. Cependant, aucune activité œstrogénique n'a pu être détectée *in vivo* pour les parabènes à chaîne courte (méthylparabène et éthylparabène) au cours d'essais utéro-trophiques classiques sur la base d'administrations, par voie orale ou sous cutanée, de fortes doses à des souris et des rats. ( **CHARLINE C,2009** )

Comme le montre le tableau 2, certaines études dont celle de (**LEMINI *et al*, 1997**) faites sur le métabolite commun des parabènes montrent un effet œstrogénique. Toutefois, au regard de l'ensemble des études, l'EFSA a considéré l'acide p-hydroxybenzoïque comme non œstrogénique.

### 2.1.5. Mécanismes d'action

La structure cyclique des parabènes les rapproche de celle de l'œstradiol, œstrogène primaire naturellement présent et indispensable au maintien des caractères sexuels secondaires et à la fertilité chez la femme. En conséquence, il est possible que les parabènes agissent sur des procédés liés au cycle des œstrogènes. Les perturbateurs endocriniens peuvent agir de plusieurs manières. Les trois mécanismes d'actions les plus importants sont (comité d'expert du Ministère de l'écologie et du développement durable, 2003) :

- l'imitation de l'action d'hormones naturelles telles que les œstrogènes.
- le blocage des récepteurs hormonaux, empêchant ainsi l'action des hormones.

- l'action sur la synthèse, le transport, le métabolisme et l'excrétion des hormones modifiant ainsi les concentrations d'hormones naturelles.

Dans le cas des parabens, plusieurs études *in vitro* (TAVARES *et al*, 2009) ont montré qu'ils étaient capables de se lier aux récepteurs à œstrogènes, d'activer les gènes contrôlés par ces récepteurs, de stimuler la croissance cellulaire et d'augmenter le niveau de protéines réceptrices aux œstrogènes. Cela explique l'effet œstrogénique mis en évidence par plusieurs études. Les propriétés physiques des parabens, notamment leur liposolubilité qui augmente avec la taille de leur chaîne alkyle, leurs permettent de pénétrer la couche cornée de la peau.

Une étude réalisée par (PRUSAKIEWICZ *et al*, 2007) a montré que les parabens empêchaient la sulfatation des œstrogènes par l'inhibition de l'activité de la sulfotransférase dans la peau. Ces dernières enzymes jouant un rôle dans la régulation négative de la production d'œstradiol, les paraben sont le pouvoir d'augmenter la quantité d'œstrogènes présents dans le derme. Ce mécanisme est déjà connu pour certains xénobiotiques comme les hydrocarbures aromatiques polyhalogénés. Cela explique que l'application cutanée chronique de parabens puisse provoquer des effets œstrogéniques (PRUSAKIEWICZ *et al*, 2007)

## .2.2.Effets des parabens sur le système de reproduction mâle

Plusieurs études ont montré que certains parabens avaient un effet néfaste sur le système reproductif masculin chez les animaux.

Les études les plus récentes analysées dans l'avis de l'EFSA de 2004 et leurs résultats sont résumées dans le Tableau 9.

**Tableau 9 : Etudes des effets des parabens sur la reproduction masculine.(CHARLINE C *et al*, 2009)**

Auteur		Paramètres			
Année	Animaux	Paraben	Dose	observés	Résultats
OISHI, 2001	Souris après sevrage	Butyl paraben	14,4 ; 146 ; et 1504 mg/kg PC/j dans leur alimentation	Poids du foie, de la prostate, des vésicules séminales	Pas d'effet

<b>KANG et al, 2002</b>	Progéniture de rats exposé	Butyl paraben	100 et 200 mg/kg PC/j par injection sous cutanée	pendant 10 semaines	Poids de l' épидидyme	Augmentation
				Nombre de Spermatoocytes	Pas d'effet	
				Testostérone	Diminution	
				Poids corporels	Diminution	
				Poids des testicules	Diminution	
				Poids des organes reproducteurs	Pas de Diminution	
<b>OISHI, 2002</b>	Rats après sevrage	Butyl paraben	10 ; 100 ; et 1000 mg/kg PC/j dans leur alimentation pendant 8 semaines	Quantité de Spermatozoïdes	Diminution de 40%	
				Testostérone	Diminution	
				Poids des épидидymes	Diminution	
<b>OISHI, 2002</b>	Rats mâles de 3 semaines	Propyl paraben	10 ; 100 ; et 1000 mg/kg PC/j dans leur alimentation pendant 4 semaines	Poids des organes reproducteurs	Pas d'effet	
				Production de Spermatozoïdes	Diminution	
				Testostérone	Diminution	
			103/103 (méthyl/éthyl) et	Poids des organes reproducteurs	Pas d'effet	

<b>OISHI, 2004</b>	Rats mâles de 3 semaines	Méthyl et éthyl paraben	1030/1043 mg/kg	8	Production de spermatozoïdes et mobilité	Pas d'effet
			PC/j dans leur alimentation pendant 8 semaines		Testostérone	Pas d'effet
<b>HOBEBERMAN et al, 2008</b>	Rats mâles de 3 semaines	Méthyl et butyl paraben	1087 mg/kg	8	Poids des organes reproducteurs	Pas d'effet
			PC/j dans leur alimentation pendant 8 semaines		Production de spermatozoïdes et mobilité Testostérone	Pas d'effet Pas d'effet

Les études (**tableau9**) recensées présentent des disparités dans les paramètres observés, ce qui rend leur comparaison et interprétation difficiles.

L'extrapolation à l'espèce humaine est d'autant plus délicate qu'une variabilité des effets entre les espèces (rats/souris) semble se dégager des résultats ci-dessus. Les études d' (**HOBEBERMAN et al, 2008**) et (**OISHI, 2004**) s'accordent sur l'absence d'effet pour le méthyl et l'éthylparaben. Ces deux parabens n'ont montré aucun effet sur les hormones sexuelles ni sur les organes de reproduction masculins. Ces conclusions sont reprises par l'EFSA en 2004.

Quatre de ces études indiquent que l'exposition de nouveau-nés rongeurs mâles au butyl (3 études) et propylparaben (1 étude) a des effets néfastes sur la fonction du système de reproduction masculin à savoir la diminution de la concentration en testostérone et la diminution de la production de spermatozoïdes. Le butylparaben réduit le nombre de spermatozoïdes, détériore la spermatogenèse et réduit la mobilité des spermatozoïdes chez la progéniture. Le propylparaben produit des effets similaires mais dans une moindre mesure.

Cependant, les résultats de l'étude d' (**HOBEBERMAN et al, 2008**) pour le butylparaben sont contradictoires. Ils reproduisent les mêmes conditions que celles réalisées par (**OISHI, 2002**), c'est-à-dire l'utilisation d'une même lignée de rats, d'un régime alimentaire équivalent, d'une même durée d'exposition mais il ya plus d'animaux par groupes pour augmenter la puissance statistique

(16 rats au lieu de 8).( **HOBERTMAN *et al*,2008**). Observent que les rats exposés par voie orale au butylparaben ne présentent aucune modification dans le poids des organes reproducteurs, le nombre de spermatozoïdes, leur production journalière et leur mobilité. De plus, aucun changement de la concentration des hormones, dont la testostérone, n'a été observée chez les animaux traités au butylparaben.

Ainsi, les données disponibles sur la toxicité des parabens à chaînes longues sont insuffisantes, car contradictoires, pour complètement caractériser les dangers potentiels chez l'Homme. La toxicité n'a pas été démontrée dans toutes les études faites *in vivo* : les effets néfastes cités plus haut sont encore controversés en ce qui concerne les expérimentations animales. Par conséquent, l'extrapolation à l'espèce humaine et *a fortiori* la définition de valeurs limites d'exposition restent très incertaines.(**CHARLINE C *et al*, 2009**)

### 2.2.1. Mécanisme de toxicité mitochondriale des parabens

Un des mécanismes évoqué pour expliquer l'effet des parabens sur la fonction de reproduction masculine est la toxicité de ces substances sur les mitochondries. Plusieurs travaux ont montré que les parabens causaient la mort cellulaire d'hépatocytes en culture, et que cet effet pouvait être corrélé à une fonction mitochondriale déficiente (déficit d'ATP).

Les mitochondries ont un rôle critique dans la production d'énergie cellulaire et dans la régulation du niveau de calcium cytosolique. Les toxiques mitochondriaux peuvent agir sur le cœur du processus de production d'ATP : la chaîne respiratoire et le système phosphorylation oxydative, ainsi que sur la régulation de l'ADNm et des protéines. (**CHARLINE C *et al*, 2009**)

NAKAGAWA Ont étudié la relation entre le métabolisme et les effets cytotoxiques des parabens à chaînes longues sur des hépatocytes de rats isolés. L'incubation des hépatocytes avec du propylparaben a entraîné la mort des cellules, corrélée avec une perte en ATP. (**NAKAGAWA *et al*, 1998**)

L'étude montre que :

- la cytotoxicité induit par le propylparaben est due à ce composé lui-même et non à son métabolite (l'acide p-hydroxybenzoïque). Pourtant, les molécules mères sont très rapidement détoxifiées par les hépatocytes. Cela suggère que cette cytotoxicité intervient très précocement et que certaines interactions cellulaires initiales doivent jouer un rôle critique dans l'altération irréversible des fonctions cellulaires ;
- la cytotoxicité des parabens est liée à la perte en ATP et donc en nucléotides qu'ils engendrent via un endommagement mitochondrial (potentiel membranaire et / ou phosphorylation oxydative).

En effet, le propylparabène produit des irrégularités dans la membrane plasmique causées par la dissociation de celle-ci et du cytosquelette. Cela peut être relié à la réduction de l'ATP cellulaire, qui est nécessaire à la polymérisation du cytosquelette (microtubules et microfilaments). Ce phénomène peut, toutefois, aussi être dû à un effondrement du potentiel membranaire ou à une augmentation du calcium cytosolique libre, les deux pouvant être liés. (SONE *et al*, 1990) ont également trouvé que les parabènes pouvaient induire une augmentation du calcium libre cellulaire par l'ouverture des canaux à calcium de la membrane plasmique.

Une étude ultérieure réalisée par le même auteur (NAGAKAWA, 1999) a suggéré que les pores de transition de la perméabilité mitochondriale (mitochondrial permeability transition MTP) étaient impliqués dans l'effet toxique des différents parabènes sur les hépatocytes. Ce résultat démontre que la diminution de la synthèse d'ATP causée par les parabènes est aussi liée à une augmentation de la perméabilité membranaire des mitochondries, ce qui entraînerait un effondrement du potentiel membranaire. Cela pourrait être un facteur aggravant des dommages causés par l'inhibition directe du transport des électrons dans la chaîne respiratoire. Ces hypothèses nécessitent plus de travaux pour pouvoir être validées.

Ces études s'accordent donc pour montrer que la chaîne respiratoire et le système de phosphorylation sont les cibles de l'effet toxique des parabènes. C'est le groupement alkyl qui rend ces molécules plus hydrophobes, facilitant ainsi leur passage à travers les membranes, et augmentant leurs effets sur les mitochondries.

Mais c'est le groupement phénolique qui est responsable de l'inhibition de la respiration cellulaire. Étant donné l'importance du rôle des mitochondries dans le métabolisme des testicules, il semble possible que l'accumulation de parabènes dans ces tissus mène à des perturbations bioénergétiques de même type que celles observées dans le foie.

Ceci pourrait expliquer les effets des parabènes sur les gamètes des rongeurs, mais cependant pas les modifications hormonales observées. Et cela soulève donc la question de la contribution des parabènes aux problèmes de fertilité masculine. (CHARLINE C *et al*, 2009).

## 2.3. Les autres effets

### 2.3.1. L'effet allergisant

De nombreux cas individuels d'allergies cutanées de type IV (retardées) ont pu être rapportés. Les individus sensibles aux parabènes sont souvent capables de les tolérer lors de leur emploi dans les produits cosmétiques s'ils sont appliqués sur une peau saine.

Cependant, les personnes présentant déjà un problème de peau à l'endroit de l'application peuvent subir une réaction allergique. Ce paradoxe a été mis en évidence par Fischer qui le nomme "paraben paradox". Dans le cas d'ingestion d'aliments ou de médicaments contenant des parabens, seuls quelques rares cas d'allergies ont pu être rapportés. Le plus souvent, cela provoque un eczéma localisé et sans gravité. On observe également des allergies de type I (immédiates) lors de l'application cutanée de solutions de parabens. Ces réactions allergiques provoquent des urticaires localisées pour la plupart. Toutefois, dans certaines de ces études, les parabens sont mis en cause sans preuve véritable de leur effet. En 1979, HENRY et al. Décrivent un cas d'allergie immédiate à des solutions de parabens. Celles-ci comportent cependant des doses élevées de méthyl et éthylparaben (5%). Les doses employées commercialement sont jugées trop faible pour induire une réaction allergique sur une peau saine. Il existe également des cas isolés d'allergie de type I lors d'administration parentérale (voie autre que l'ingestion). Là encore, les réactions sont localisées et bénignes. (ELIE N *et al*, 2007)

### 2.3.2. Parabènes et cancer du sein

Comme les œstrogènes sont un facteur majeur dans le développement de la majorité des cas de cancer du sein, certains auteurs se demandent si l'utilisation de parabens dans les cosmétiques, et en particulier les déodorants et antitranspirants, pourraient contribuer à l'augmentation de l'incidence du cancer du sein. (CHARLINE C *et al*, 2009)

De récents résultats montrent la présence de parabens dans les tissus de cancer du sein chez la femme (DARBRE *et al*, 2004) et mènent à l'hypothèse que les parabens pourraient être à l'origine du développement du cancer du sein. En effet, des parabens ont été détectés dans un petit nombre d'échantillons de tissu provenant de tumeurs du sein chez les femmes. Parmi les parabens détectés, le méthylparaben représentait approximativement 60 % des parabens totaux. Les autres parabens détectés étaient éthyl, n-propyl, n-butyl et isobutylparaben.

Dans cette publication, les constatations suivantes ont été établies :

- les déodorants sont appliqués de manière régulière sur la peau directement adjacente au sein.
- ils ne se rincent pas et pourrait donc s'accumuler sous les aisselles et au niveau de la glande mammaire.
- les cancers du sein se développent plus au niveau de la partie haute de la glande mammaire.
- les œstrogènes sont connus pour être impliqués dans les cancers du sein.
- les parabens à chaînes longues qui pénètrent mieux la peau, ont une légère influence sur l'activité oestrogénique.
- les parabens sont présents dans 99 % des produits cosmétiques.

- le méthylparabène a été mesuré dans des tumeurs du sein à une concentration de 12,8 ng/g alors que l'éthyl, le propyl et le butylparabène ont été trouvés à une concentration de 2,0-2,6 ng/g dans les tissus infectés. **(CHARLINE C *et al*, 2009)**

Cette étude a été largement reprise et critiquée par l'ensemble de la communauté scientifique en raison de la présence de certains biais méthodologiques. Le rapport du Comité Scientifique sur les Produits de Consommation (**SCCP, 2005**) de la Commission Européenne a listé les remarques émises à l'encontre de cette étude :

- l'existence d'importantes déficiences dans l'étude: un manque de tissus de contrôle lors des mesures, des échantillons blancs clairement contaminés en parabènes, pas de mention des médicaments anticancéreux contenant des parabènes utilisés par le patient ou de l'exposition à des produits de consommation contenant des parabènes .
- le méthylparabène est, parmi les parabènes, le plus utilisé dans les produits cosmétiques et ayant le plus faible potentiel œstrogénique *in vitro* et *in vivo*.
- le risque œstrogénique potentiel des parabènes sur la base de cette étude néglige le métabolisme et les taux d'élimination (temps de demi-vie trop court) des parabènes qui dépendent de la dose, du mode d'administration propre à chaque parabène.
- les études épidémiologiques actuelles indiquent l'absence d'une association entre déodorants et cancer du sein.
- la majorité des déodorants ne contient pas de parabènes en tant que conservateurs (> 98 %) .
- les quantités de parabènes retrouvées dans les tissus sont très faibles, de l'ordre du nanogramme.

Aucune étude épidémiologique n'a été publiée pour supporter ou réfuter l'hypothèse d'un lien entre l'application de parabènes et l'augmentation de l'incidence du cancer du sein. En revanche, plusieurs études ont été menées sur la recherche de l'association entre l'utilisation de déodorants (cosmétiques pouvant contenir des parabènes) et le développement du cancer du sein. **(CHARLINE C *et al*, 2009)**

Dans une étude épidémiologique cas-témoins basée sur une population test de 813 femmes et sur une population témoin de 793 femmes, **(MIRICK *et al*, 2002)** ont examiné un possible lien entre l'utilisation de déodorants et le risque de développer un cancer du sein chez les femmes âgées de 20 à 74 ans. L'étude portait sur l'utilisation de déodorants et d'antitranspirants avec application après rasage ou non. Les résultats ont montré que les femmes utilisant un déodorant ou antitranspirant avec rasage préalable n'avaient pas plus de risques de développer un cancer du sein que celles n'en utilisant pas. Ces résultats ne sont pas en faveur de l'hypothèse d'une association entre l'utilisation de déodorant et le risque de cancer du sein. **(CHARLINE C *et al*, 2009)**

Toutefois, dans une étude de cohorte comportant 437 femmes ayant survécu à un cancer du sein, (MCGRATH, 2003) affirme que la fréquence et l'usage précoce de déodorant après rasage des dessous de bras était associé à l'âge précoce d'apparition du cancer du sein. Une limite de cette étude est l'absence de témoin.

Selon (NAMER *et al*, 2008) qui recensent et analysent toute la littérature récente, l'utilisation de déodorants ne constitue pas un risque supplémentaire de développement du cancer du sein. Cependant, les parabens ne sont pas les seuls ni les principaux constituants des déodorants. Ces études alimentent la polémique sans pour autant apporter d'éléments nouveaux sur la problématique spécifique aux parabens.

Toutefois des études toxicologiques plus rigoureuses ont été réalisées sur ces aspects et permettent d'apporter plus de certitudes. (CHARLINE C *et al*, 2009)

### 2.3.3. Neurotoxicité

Dans une étude sur la toxicité des additifs aux anesthésiques locaux, (ROWLINGSON, 1993) a conclu que le méthyl et le propylparaben ne montraient aucun effet neurotoxique.

Des injections péri-neurales de méthylparaben chez le lapin n'ont pas produit de blocage neural ni d'évidence de dégât histologique (MIZUNO *et al*, 1994).

Enfin, (CERDA *et al*, 1997) ont reporté que des injections de fortes doses de méthyl et propylparaben n'altéraient pas le flux sanguin de la moelle épinière de moutons conscients, et ne produisait pas non plus à des signes comportementaux de neurotoxicité. (CHARLINE C *et al*, 2009)

### 3. Avantages des parabens

Les parabens peuvent être considérés comme étant proche du conservateur, il a de nombreux avantages expliquant leur fréquente utilisation dans les produits cosmétiques :

- un large spectre d'activité (action sur de nombreuses bactéries Gram+ et Gram -)
- une bonne tolérance : des études ont montré que les parabens étaient relativement non irritants et non sensibilisants sur les peaux normales (des allergies peuvent tout de même survenir : urticaire, dermatite).
- une faible toxicité générale, générale et présentent un rapport bénéfice/ risque élevé.
- peu d'effets secondaires.
- des propriétés organoleptiques remarquables et indispensables pour certaines formulations : inodores, incolores, insipides. De plus, ils n'entraînent pas de changement d'aspect du produit dans lequel ils sont incorporés. (CHARLINE C, 2009)

- 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. **(BURDOCK G, 2005)**
- une absorption, une métabolisation et une excrétion rapides, sans accumulation de la molécule initiale ou de ses métabolites.
- Ils sont suffisamment hydrosolubles pour avoir une concentration
- biodégradables
- non photo sensibilisants, non photo toxiques.
- Ils ont un faible coût. **(MUSSARD J, 2006)**

#### 4 .Remplacement des parabènes

Il existe d'autres conservateurs ayant une action proche de celle des parabens. Mais aucun n'a un rapport efficacité risque aussi bon que celui des parabens surtout pour les quantités utilisées pour les produits de beauté .Dans ce cas on peut remplacer les parabens par les huiles essentielles pour diminuer les risques pour la santé, ce dernier est la plus utilisées.

Les H. Es sont définies comme étant des extraits volatils et odorants, que l'on extrait de certains végétaux par distillation à la vapeur d'eau, pressage ou incision des végétaux qu'ils les contiennent. Elles se forment dans un grand nombre de plantes comme sous-produits du métabolisme secondaire. Les H.S. ont des propriétés et des modes d'utilisation particuliers et ont donné naissance à une branche nouvelle de la phytothérapie : l'aromathérapie. **(BRUNETON, 1999)**

Les H.Es n'ont pas une présence générale chez les végétaux en forme liquides à température ambiante, volatiles, d'odeur très forte, incolores, jaunes pâles ou quelques fois bleues, environ 1% des espèces élaborent des essences. Certaines familles se caractérisent par un grand nombre d'espèces qu'elles regroupent en particulier dans les familles : *Myrtaceae, Lauraceae, Lamiaceae, Asteraceae, Apeaceae, Cupressaceae, Poaceae, Zingiberaceae, Piperaceae*, La synthèse et l'accumulation des H.Es sont généralement associées à la présence de structures histologiques spécialisées, souvent localisées sur ou à proximité de la surface de la plante.**(MOHAMMEDI, 2006)**

De nombreux auteurs ont rapporté que les extraits d'herbes ont des composés chimiques capables d'avoir une activité antimicrobienne (**DORANTES *et al*, 2000**) (**DJENANE *et al*, 2002 et 2006**) ; (**KUDA *et al*, 2004**) ; (**BOUSBIA, 2004**). Les constituants des H.Es sont actifs contre une large gamme de bactéries, levures et champignons.

Les H.Es les plus étudiées pour leurs propriétés antibactériennes appartiennent aux Labiatae : origan, thym, sauge, romarin, clou de girofle sont d'autant de plantes aromatiques à H.Es riches en composés phénoliques comme l'eugénol, le thymol et le carvacrol. Ces composés possèdent une forte activité antibactérienne. Le carvacrol est le plus actif de tous, reconnu pour être non toxique, il est utilisé comme agent de conservation et arôme alimentaire dans les boissons, friandises et autres préparations. Le thymol et eugénol sont utilisés dans les produits cosmétiques et, alimentaires. Ces composés ont un effet antimicrobien contre un large spectre de bactéries : *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium sp*, *Helicobacter pylori* (**PAULI, 2001**).

(**BELLETTI *et al*, 2004**) ; (**FISHER *et al*, 2007**), ont démontré que les H.Es de Citrus sont efficaces contre les bactéries pathogènes, les spores bactériennes, mais également sur certaines bactéries responsables de toxi-infection alimentaire telles que : *Mycobacterium jejuni*, *Listeria monocytogenes*, *E. coli O157 :H7*, *Staphylococcus aureus*, *SalmonellaThyphimurium*, et *Acrobacter butzleri*.

Les H.Es les plus étudiées pour leurs propriétés antioxydants sont des composés chimiques capables de minimiser efficacement les rancissements, retarder la peroxydation lipidique, sans effet sur les propriétés sensorielle et nutritionnelle du produit alimentaire. Ils permettent le maintien de la qualité et d'augmenter la durée de conservation du produit En outre, l'antioxydant alimentaire idéal, doit être soluble dans les graisses, efficace à faible dose, et non toxique, n'entraîne ni coloration, ni d'odeur, ni saveur indésirable, résistant aux processus technologiques, il est stable dans le produit fini.(**POKNORY *et al*, 2001**)

Ce sont des conservateurs qui ont pour objectif d'éviter la contamination microbiologique des médicaments (par des champignons ou des micro-organismes) et empêcher la dégradation des principes actifs ce qui diminuerait l'efficacité des médicaments.(**POKNORY *et al*, 2001**)

## **CONCLUSION**

Les parabènes, sont utilisés depuis les années 1920 comme conservateurs de façon massive dans les produits alimentaires, pharmaceutiques et surtout cosmétiques du fait de leur large spectre d'action antimicrobien et leur faible toxicité. (**KRIVOBOK S, 2011**)

C'est une étude rendue publique en 2004 par le professeur Darbre qui a lancé la controverse : les parabènes auraient essentiellement une activité oestrogénique et seraient impliqués dans la formation et le développement de tumeurs du sein, et de différentes affections de peau (allergie).

Cette hypothèse a suscité une vive inquiétude certaine des consommateurs. L'organisation européenne limitant la dose et la quantité de parabène dans chaque produit. De nouvelles alternatives à l'utilisation des parabènes sont donc apparues : des alternatives physiques avec de nouveaux packagings limitant la contamination microbienne et des alternatives chimiques avec des conservateurs retrouvés à l'état naturel. (**DARBRE P D, 2004**)

Cette liste devrait s'agrandir de jour en jour grâce à l'investissement des laboratoires pour trouver de nouvelles solutions concernant la conservation de leurs produits.

Enfin, nous avons **recommandons** les consommateurs d'utiliser avec précaution les parabènes mais par précaution ils sont plus de sécurité. En effet, de nombreuses interrogations restent en suspens concernant cette étude, comme l'absence de tissu témoin ou l'absence de description des tumeurs, qui ne permet donc pas.

Par ailleurs, ces travaux ont ouvert la porte à de nouvelles investigations sur ce sujet pour mieux définir la toxicité des parabènes.

- **Références bibliographiques**

- 1- **ALAIS C, LINDEN G, MICLO L.**, 2003- Biochimie alimentaire, DUNOD, 5<sup>ème</sup> édition de l'abrégé, 59p.
- 2- **ALJARRAH A, COLDHAM N G, DARBRE P D, MILLER W R, SAUER M J, POPE G S.**, 2004- Concentrations of parabens in human breast tumours, J Applied Toxicology, p24, 5-13.
- 3- **ALLANE T.**, 2009- étude des pouvoirs antioxydant et antibactérien de quelques espèces végétale locales alimentaires et non alimentaires, mémoire de magister, université de M'HAMED BOUGARA Boumerdes ,134P .
- 4- **ALSLEV B, KORSGAARD B, BJERREGAARD P.**, 2005 - Estrogenicity of butylparaben in rainbow trout Oncorhynchus mykiss exposed via food and water, Aquatic Toxicology n°72:p 295–304.
- 5- **AMAN A F.**, 1986- Les conservateurs dans les produits cosmétiques, critères de choix, aspects réglementaires et analytiques, Thèse de pharmacie Paris XI.
- 6- **ANDRE M.**, 1997- Cette bouffe qui nous tue, Bruxelles, P51.
- 7- **ANONYME .**, 2005- Extended opinion on the Safety evaluation of parabens, European commission, Scientific Committee on Consumer Products SCCP/0873/05.
- 8- **ANONYME.**, 2005-pharmacopée française V<sup>ème</sup> édition, Ed, collection AFSSAP, 2710P.
- 9- **ANONYME.**, 2006- fiche technique du paraben, Fiche Technique, WECF France, Vol. 20, N°1, p121-143.
- 10- **ANONYME.**,2010-2011-Classification de l'ARTAC des additifs alimentaires selon leur risque potentiellement ou certainement cancérigène, p6.
- 11- **ANONYME.**, 2011-opinion on parabens european Commission, SCCS, 8-36 Pages.
- 12- **ANONYME.**, 2011- 2012-les additifs alimentaires (Nutraceutique –L3), cour de sciences chimique Rennes, université RIERRE VAN de weghe, 56p.
- 13- **ANONYME.**, mai 2012- Evaluation du risque lié à l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques, éd. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et du produits de santé ,41p.
- 14- **ANONYME .**, june 2014- formol/formaldéhyde et conservateurs libérant du formaldéhyde, L OREAL, 1p.
- 15- **ARNOULD T, BRUZUAI- ALFONZO H, CHAUMON G, EUBELEN M, WHITBUN S.**, 2010- CHIM-F-317 Compléments de chimie analytique Rapport de laboratoire : dosage du parabène dans divers shampoings et savons, Académie libre de Bruxelles, 19 pages .p3.
- 16- **BANDO H, HASHIDA M, MOHRI S, TAKAKURA Y, YAMASHITA .**,1997-Effects of metabolism on percutaneous penetration of lipophilic drugs, J.PHARM. Sci, 86p, 759-761.

## Références bibliographiques

- 17- **BAZIN I, GADAL A, TOURAUD E, ROIG B.,**2010- Hydroxy Benzoate Preservatives (Parabens) in the Environment: Data for Environmental Toxicity Assessment, Environmental Pollution n°16:p 245-257.
- 18- **BELLETTI N, NIDAGIJIMANA, M, SISTO C, GUERZONI, M E, LANCIOTTI R, GARDINI.,** 2004-Evaluation of the antimicrobial activity of Citrus essences on *Saccharomyces cerevisiae*. Journal Agricultural Food Chemistry, 52 (23), 6932-6938.
- 19- **BINSTOCK, G.,** 1998- Sorbate-Nitrite Reaction in meatproducts, Buenos Aires University, P 7-8.
- 20- **BJERREGAARD P, ANDERSEN D N, PEDERSEN K L, PEDERSEN S N, KORSGAARD B.,**2003- Estrogenic effect of propylparaben(propyl hydroxybenzoate) in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* after exposure via food And water, Comparative Biochemistry and Physiology n°136:p 309–317.
- 21- **BOUMENDJEL M.,** 2012 - conservation des denrées alimentaires, 60p.
- 22- **BOURGEOIS C M.,** 1992-Additifs conservateurs (antibactériens, antifongiques). In MULTON JL, Additifs et auxiliaires de fabrication dans les industries agroalimentaires, 2ème Ed, Technique et documentation-Lavoisier, Paris, p169- 190.
- 23- **BOUSBIA N.,** 2004-Extraction et identification de quelques huiles essentielles (nigelle,coriandre, origan,thym, romarin), étude de leurs activités antibactériennes, Thèse de Magistère ,Option Sciences Alimentaires, INA, Algérie.
- 24- **BOUTARFAIA Z.,** 2013- additifs alimentaires : usage technologique et risques sanitaires, mémoire de licence, université Kasdi Merbah Ouargla, 76p.
- 25- **BREDIN J, DAVIN-REGLÉ A, PAGES J M.,**2005 –propylparaben induces potassium efflux in *Escherichia coli* antimicrob, chemother, p55.
- 26- **BRUNETON J.,** 1999-.Pharmacognosie, phytochimie. Plantes médicinales. Edition Technique et documentation, 3<sup>ème</sup> Edition Lavoisier, Paris. 1120p.
- 27- **BURDOKS A .CARABIN G. SONIC G.,** 2005-saft yassessrment of estres of p-hydroxybenzoic acid (parabens). Food and Chemical toxicology, p34.
- 28- **BURDOCK G A, GREENBERG N A, SONI M.G, TAYLOR S.L.,** 2002- Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature, Food and chemical Toxicology, 40p.
- 29- **BURDOCK G A, CARABIN I G, SONI M G.,** 2005- Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens), Food and Chemical Toxicology, p985-1015.cité par :( CORRE C ,2009)
- 30- **CANOSA P, RODRÍGUEZ I, RUBÍ E , BOLLAÍN M. H, CELA R.,**2006- Optimisation of a solid - phase micro extraction method for the determination of parabens in water Samples at the lowng Per litre level, Journal of Chromatography A n°1124(1- 2):p 3-10.cité par :( CORRE C ,2009)

## Références bibliographiques

- 31- **CANOSA P, RODR Ñ - GUEZ I, RUBÍ E, CELA R.,** 2007- Determination of Parabens and Triclosan in Indoor Dust Using Matrix Solid -Phase Dispersion and Gas Chromatography with Tandem Mass Spectrometry, *Analytical Chemistry* n °79(4): p1675-1681.
- 32- **CERDA, S E,** 1997-A physiologic assessment of intrathecal amitriptyline in sheep. *Anesthesiology*, p 86:1094-1103 .
- 33- **CASHMANA L, WARSHAW E M.,**2005- Parabens: A Review of Epidemiology, Structure, Allergenicity, and Hormonal Properties , *Dermatitis* n°16, p 57-66.
- 34- **CHAST F, CHAUMEIL J, CARPENTIER A, MONNERET C, PRADEAU D, PLANAS, ROCHÉ V.,**2013- parabènes et médicaments: un problème de santé publique ?, thèse pharmacie, académie nationale de pharmacie, MONNERET Claude, 8 Pages.
- 35- **CLARE B ,GUO X W ,MARTINAC B,NGUYEN T.,**2005- the effects of parabens on mechanosensitive channels of *E.coli* ,*Eur ,BIOPHY J*,p34- 95.
- 36- **COIFFARD.,** 2006- les parabènes, des conservateurs omniprésents: un risque pour la santé?, *cosmétologie*, Université de Nantes 126p.
- 37- **CORRE C, DALVAI J, DAMPFHOFFER M, LAMBERLIN M, TERRASSON R .,**2009-Les parabens : quelle problématique pour la Santé Publique ?, *Ingénieur, EHESP*, 52p.
- 38- **CREMIEUX A, FLUEUREJE J, FOURTILAN J, JOLY B, SOUSSY C.,**1980- les antiseptiques, Ed, sarget.
- 39- **DARBRE P, HARVEY PW.,** 2004-Endocrindisrupters and human health: Could oestrogenic chemicals in body care cosmetics adversely affect breast cancer incidence in women?, *Journal of applied toxicology*, 24, 167-176.cité par :( CORRE C ,2009)
- 40- **DARBRE P D.,** 2004- Concentration of Parabens in Human Breast Tumours, *Journal of Applied Toxicology*,p 24:5-13 . cité par :( CORRE C ,2009)
- 41- **DJENANE D, SÁNCHEZ-ESCALANTE A, BELTRÁN J.A, RONCALÉS P.,** 2002-Ability of  $\alpha$ -tocopherol, taurine and rosemary, in combination with vitamin C, to increase the oxidative stability of beef steaks packaged in modified atmosphere. *Food Chemistry*, 76, 407-415.
- 42- **DORANTES L, COLMENRO R, HERNANDEZ H, MOTAL, JARAMILLO M.E, FERNANDEZ E, SOLANO C.,** 2000-Inhibition of growth of some foodborne pathogenic bacteria by *Capsicum annum* extracts. *International Journal Food Microbiology*, 57p, 125-128.
- 43- **DORVAULT F.,**-1994, ED visor 23<sup>ème</sup> edition, Evreux. cité par :( CORRE C ,2009)
- 44- **DUNN K, LUTZN P.,** 2003- Prevention and cure, soap, perfumery & cosmetics, sept, 46p.cité par :( CORRE C ,2009)
- 45- **ELDER RL.,**1984- final report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, and butylparaben, *journal of the American college of toxicologie*, p 147-209.
- 46- **ELIE N, RIPOLL L.,**2007-les parabens utilisation et toxicité, Master 1 Chimie Fine, Le Havre, 31p.

## Références bibliographiques

- 47- **EUROPEAN COMMISSION.**, 28 january 2005- Scientific Committee on Consumer Products SCCP/0873/05, Extended opinion on the Safety evaluation of parabens.
- 48- **FDA.**,1996 -Inactive ingredient guide, Center for Drug Evaluation and Research, Office of management, Rockville, MD.cité par :( CORRE C ,2009)
- 49- **FISHER A.**, 1986-Contact Dermatitis, EdLea&Febiger 3<sup>ème</sup> édition, Philadelphia
- 50- **FISHER K, ROWE C, PHILLIPS C.**, 2007-The survival of three strains of *Acrobacterbutzleri* in the presence of lemon orange and bergamot essential oils and their components in vitro and food. *Letters in Applied Microbiology*, p 44, 495-499
- 51- **FLORENCE B, ASTIER M.**,1980 – les additifs alimentaire et le consommateur, Ed commission des communautés européennes, 64p.
- 52- **GAZIN V.**,2004-Unité veille toxicologique et évaluation non clinique, bulletin n° 20 de vigilance de l’AFFSaPS. cité par :( MUSSARD J ,2006)
- 53- **GAZIN V.**, juillet/août 2004- Unité veille toxicologique et évaluation non clinique, bulletin n° 22 de vigilance de l’AFFSaPS. cité par :( MUSSARD J ,2006)
- 54- **GAZIN V.**, juin 2005 - Unité veille toxicologique et évaluation non clinique, bulletin n° 27 de vigilance de l’AFFSaPS .cité par :( MUSSARD J ,2006)
- 55- **GOLDEN R, GANDY J, VOLLMER G.**,2005 - A Review of the Endocrine Activity of Parabens and Implications for Potential Risks to Human Health, *Critical Reviews in Toxicology*, p 435-458.
- 56- **GOUGET, C.**, 2011- Additifs alimentaires: danger, P. 31-35-37-38-39-51-52-95 cité par :( MUSSARD J ,2006)
- 57- **GUIRAUD A.**, 2001-parabènes : que répondre à nos patients?, professionnels de santé lecteurs du JIM, Paris, N° 281, Page 2 à 4.
- 58- **HOBERMAN A M.**,2008- Lack of Effect of Butylparaben and Methylparaben on the Reproductive System in Male Rats. *Birth Defects Research (Part B)*, 83:123133
- 59- **HOMBERGER F.**,1968- Carcinogenicity of several compound National Technical Information Service PB N° 183 027, p1-26.
- 60- **HOSSAINI A.**,2000-Lack of Oestrogenic Effects of Food Preservatives (Parabens) in Uterotrophic Assays. *Food and Chemical Toxicology*, 38:319-323.
- 61- **INAI K, AOKI Y, AKAMIZU H, ETO R, NISHIDA T, TOKUOKA S.**, 1985- Tumorigenicity study of butyl and isobutyl p-hydroxybenzoates administered orally to mice, *Food and Chemical Toxicology*, p575-578.cité par :( MUSSARD J ,2006)
- 62- **JUN H W, MAYER R T, HIMEL C M, LUZZI L A.**,1971- Binding study of p-hydroxybenzoic acid esters to bovine serum albumin by fluorescent probe technique, *Journal of Pharmaceutical Sciences* ,p60, 1821-1825 .cité par :( MUSSARD J ,2006)
- 63- **KEHAL F.**,2013-utilisation d’huile essentielle de citrus limon comme agent conservateur et aromatique dans la crème fraîche, mémoire de magister, université de Constantine 1, 124p.

## Références bibliographiques

- 64- **KRIVOBOK S.**, 2011- Face à la polémique des parabènes, la cosmétique est – elle la bonne alternative? , Thèse de soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble, université de joseph fourie, 28-30,126 Pages.
- 65- **KRUIJF N, RIJK M,PRANATO-SOETARDHI L,SCHOUTEN A.**, 1987- Determination of preservatives in cosmetic products I. Thin-Layer chromatographic procedure for the identification of preservatives in cosmetic products, Journal of Chromatography ,vol 410 ,p 395-411.
- 66- **KRUIJF N, RIJK M,PRANATO-SOETARDHI L,SCHOUTEN A.**,1989- Determination of preservatives in cosmetic products II. High performance liquid chromatographic identification; Journal of Chromatography, vol 469 ,p 317-398
- 67- **KUDA T, IWAI A, YANO T.**,2004-Effect of red pepper Capsicum annum varconides and garlic Allium sativumon plasma lipid levels and cecalmicroflora in mice fed beef tallow. Food Chemistry Toxicology, 42, 1695-1700.
- 68- **LACHAUD.**,2011-Yvan.au nom de la commission des affaires sociales sur la proposition de loi visant à interdire l'utilisation des phtalates, des parabènes et des alkyl phénols, rapport ,Assemblée national,9et 11.62 pages.
- 69- **LEE HB,PEART TE, SVOBODA M L.**, 2005- Determination of endocrine - disrupting phenols, acidic pharmaceuticals, and personal -care products in sewage by Solid -phase extraction and gas chromatography - mass spectrometry, Journal of Chromatography A n °1094(1 - 2):p 122-129.
- 70- **LEMNI C.**, 1997- Estrogenic Effects of p-Hydroxybenzoic Acid in CD1 Mice. Environmental Research, 75:130–134 .
- 71- **MARIE, LAURE, ANDRE.**, 2013- Les additifs alimentaires. Éd jouvence, P, 20-22-23-24.
- 72- **MARTINI M C, SEILIER M.**, 1999- Actifs et additifs en cosmétologie, Ed Technique et documentation Lavoisier, Paris 2éme édition, 431 p.
- 73- **MASON MM, CATE CC, BAKER J.**, 1971- Toxicology and carcinogenesis of various chemicals used in the preparations of vaccines, Clinical Toxicology, p185-204.
- 74- **MATSUOKA A, HAYASHI M, ISHIDATE M.**, 1979- Chromosomal aberration tests on 29 chemicals combined with S-9 mix in vitro, Mutation Recherche, p 277-290.cité par :( MUSSARD J ,2006)
- 75- **MATTHEWS C, DAVIDSON J, BAUER E, MORRISON JL, RICHARDSON AP.**, 1956- p-hydroxybenzoic acid esters as preservatives II. Acute and chronic toxicity in dogs, rats and mice, Journal of the American Pharmaceutical Association, p 260-267.
- 76- **MCGRATH K G.**,2003-An Earlier Age of Breast Cancer Diagnosis Related to More Frequent Use of Antiperspirants/Deodorants and Underarm Shaving .European Journal of Cancer Prevention,12:479-485 .
- 77- **MIRICK DK.**,2002-Antiperspirant Use and the Risk of Breast Cancer. JNCI Journal of the National Cancer Institute, 94:1578-1580.

## Références bibliographiques

- 78- **MIZUNO K.**,1994-Suppressive effect of methyl paraben on the evoked compound action potentials in excised rabbit cervical vagus nerve. *Matsui*, 43:1008-101.cité par :( **MUSSARD J** ,2006)
- 79- **MOLL M, MANFRED.**, 2000- Précis des risques alimentaires, Éd Paris, P.25-26-27-28. cité par :( **MUSSARD J** ,2006)
- 80- **MOHAMMEDI Z.**, 2006- Etude du pouvoir antimicrobien et antioxydant de quelques plantes de la région de Tlemcen. Thèse de magister. Option: Produits naturels, activité biologique et synthèse. Faculté des Sciences. Université ABB. Tlemcen. Algérie.
- 81- **MULBERRY GK, ENTRUPM R, AGIN JR.**, 1987 - *Cosmetics and Toiletries*, Hill Top biolabs Inc., Cincinnati, p 102. cité par :( **MUSSARD J** ,2006)
- 82- **MUSSARD J.**,2006- les parabènes des conservateurs omniprésents, un risque pour la santé, thèse de docteur, université de Nantes, 127p.
- 83- **NAKAGAWA Y.**,1998- Mechanism of p-Hydroxybenzoate Ester-induced Mitochondrial Dysfunction and Cytotoxicity in Isolated Rat Hepatocytes ,*Biochemical Pharmacology*, 55:1907–1914.
- 84- **NAKAZAWA H, ODA H, FUJISIMA H, TSUKIOTA T, TERASAWA J.**,1999- 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, p 1-6.
- 85- **NAKAGAWA Y.**, 1999-Role of mitochondrial membrane permeability transition in p-hydroxybenzoate ester-induced cytotoxicity in rat hepatocytes ,*Biochemical Pharmacology*, 1999, 58:6–811.cité par :( **MUSSARD J** ,2006)
- 86- **NAMER M.**, 2008-L'utilisation de déodorants/anti transpirants ne constitue pas un risque de cancer du sein. *Bulletin du Cancer*, 95: 9:871-80 .
- 87- **OISHI S.**, 2002- Effects of propyl paraben on the male reproductive system. *Food and Chemical Toxicology*, 40:1807–1813 . cité par :( **MUSSARD J** ,2006)
- 88- **OISHI S.**,2002- Effects of butyl paraben on the male reproductive system in mice ,*Arch Toxicol*, 76:423–429.cité par :( **MUSSARD J** ,2006)
- 89- **OISHI S.**,2004- Lack of spermatotoxic effects of methyl and ethyl esters of p-hydroxybenzoic acid in rats ,*Food and Chemical Toxicology*, 42:1845–1849 .cité par :( **MUSSARD J** ,2006)
- 90- **OKUBO T.**, 2001- ER-dependent estrogenic activity of parabens assessed by proliferation of human breast cancer MCF-7 cells and expression of ER $\alpha$  and PR, *Food and Chemical Toxicology*, 39:1225–1232 .cité par :( **MUSSARD J** ,2006)
- 91- **OUDIOT C.**, 1992 -Rôle et intérêt des additifs alimentaires en technologie alimentaire. In **MULTON JL.** Additifs et auxiliaires de fabrication dans les industries agroalimentaires. 2ème Ed. Technique et documentation-Lavoisier, Paris, p 34-45.
- 92- **PAULI A.**, 2001-Antimicrobial properties of essential oil constituents. *International Journal of Aromatherapy*, 11, 126-133. cité par :( **CORRE C** ,2009)

## Références bibliographiques

- 93- **PONS-GUIRAUD A, VIGAN M.**, 2003- Allergies et cosmétique, Ed Expansion scientifique française paris, 183 p. cité par :( CORRE C ,2009)
- 94- **POKORNY J, YANISHLIEVA N, GORDON H.**, 2001-Les antioxydants dans les aliments, Les applications pratiques, Wood HeadPublishinglimited, CRC Press ,Cambridge Angleterre.
- 95- **PRUSAKIEWIEZ J.**,2007 -Parabens inhibit human skin estrogen sulfotransferase activity: Possible link to paraben estrogenic effects, Toxicology, 232,248-256.
- 96- **ROBERT P , BRANDY ML.**,2006- les dentifrices, le MIDIFABS 5, p87-96 cité par :( CORRE C ,2009)
- 97- **ROBERT V, GUIBERT F, VENNETIER P.**,janvier 2005, additifs ,60 millions de consommateurs N° :390, p38-47. cité par :( MUSSARD J ,2006)
- 98- **ROUSSELLE C.**, décembre 2005- Département d'évaluation des produits cosmétiques, biocides et de tatouages, bulletin n° 30 de l'AFSSaPS. cité par :( CORRE C ,2009)
- 99- **ROUTLEDGE EJ.**,1998- Some Alkyl Hydroxy Benzoate Preservatives (Parabens) Are Estrogenic. Toxicology and Applied Pharmacology,153,12–19.cité par :( CORRE C ,2009)
- 100- **ROWLINGSON, JC.**,1993-Toxicity of local anaesthetic additives. Regulatory anaesthesiology,18:453-460 .
- 101- **SCOGS.**,1972 - Select Committee on GRAS Substances, Food ingredients methyl- and propylparaben, NTIS PB, p221- 209.cité par :( CORRE C ,2009)
- 102- **SOKOL H.**, 1952- Recent developments in the preservations of pharmaceuticals, Drug standards, p89-106.
- 103- **SONE T.**,1990-Pharmacological studies of stinging caused by parabens. J JpnCosmeticSciSoc, 14:8–16 . cité par :( MUSSARD J ,2006)
- 104- **SONI G, CARABIN I G, AND, BURDOCK G A.**, 2005-Safety assessment of esters of phydroxybenzoic acid (parabens) ; Food and Chemical Toxicology vol 43 n° 985-1015.cité par :( CORRE C ,2009)
- 105- **SONI MG, TAYLOR SL, GREENBERG NA, BURDOCK GA.**, 2002- Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature, Food and chemical Toxicology, p 1335-1373.cité par :( CORRE C ,2009)
- 106- **SPARA A, GUTZWILLER A, GAFNER J et STOLL P.**, 2003- Comparaison d'agents conservateurs pour les sous-produits laitiers, Station fédérale de recherches en production animale, 285p.
- 107- **TASUKAMOTO H, TERADA S.**,1964, Metabolism of drugs XLVII. Metabolic fate of Para-hydroxybenzoic acid and its derivatives in rabbits, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, p 12-765-769.cité par :( CORRE C ,2009)

## Références bibliographiques

**108- TAVARES RS, MARTINS FC, OLIVEIRA PJ, RAMALHO, SANTOS J, PEIXOTO FP., 2009-** Parabens in male infertility Is there a mitochondrial connection?, *Reproductive Toxicology* n° 27(1):p 1-7. cité par :( CORRE C ,2009)

**109- WITTNER L., 2011-** La vérité sur les Parabènes, les cosmétique, N° 138, Page 24 à 26

- **Web bibliographiques**

**110- ANONYME .,2015-** les conservateurs minéraux,

*site : [www . maison des cultures du monde .org](http://www.maison-des-cultures-du-monde.org).*

**111- ANONYME .,2015-**les conservateurs organiques,

*Site: [www. maison des cultures du monde.org](http://www.maison-des-cultures-du-monde.org).*

**112- ANONYME.,2015-** les sortes des parabens,

*Site: [www. maison des cultures du monde.org](http://www.maison-des-cultures-du-monde.org).*

**113- ANONYME.,2015 - EFSA,** communiqué : l'EFSA émet un avis sur la sécurité de l'utilisation des parabens dans les produits alimentaires, 29/09/04

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

**114- PITMAN S., 2015-** Organic Natural Health, 29/08/2005

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

## Les annexes

### Annexe 1 : les principales classes des conservateurs (GOUGET, C, 2011)

Nombre E	Substance/classe	Quelques-unes des denrées alimentaires dans lesquelles ils sont utilisés
E 200-203	Acide sorbique et sorbates	Fromages, vins, fruits séchés, purées de fruits, garnitures
E 210-213	Acide benzoïque et benzoates	Légumes au vinaigre, confitures et gelées à faible teneur en glucides, fruits confits, semi-conserves de produits de la pêche, sauces
E 220-228	Dioxyde de soufre et sulfites	Fruits séchés, fruits en conserve, produits à base de pomme de terre, vins
E 235	Natamycine	Traitement de surface des fromages et des saucissons
E 249-252	Nitrites et nitrates	Saucissons, bacon, jambons, foie gras, fromages, harengs au vinaigre

### Annexe 2 : l'utilisation des conservateurs (BOURGEOIS C.M, 1992)

Composé	Observations	Taux généralement utilisés
Sulfites et dioxydes de soufre	Le gaz de dioxyde de soufre et les sels de sulfite, bisulfite ou métabisulfite de sodium ou de potassium sont les formes les plus couramment utilisées. L'acide sulfurique inhibe les levures, les champignons et les bactéries. Le dioxyde de soufre est généralement utilisé pour conserver la couleur des fruits pendant le séchage.	0.005-0.2 %
Acide ascorbique	L'acide ascorbique et le sorbate de potassium sont généralement utilisés pour inhiber la prolifération des champignons et de levures. L'action de l'acide ascorbique augmente lorsque le pH diminue. L'acide ascorbique et ses sels sont pratiquement inodores et sans saveur dans les aliments lorsqu'ils sont utilisés à des taux inférieurs à 0,3 %.	0.05-0.2 %
Acide benzoïque	L'acide benzoïque, sous la forme de benzoate de sodium, est un conservateur couramment utilisé. Il est naturellement présent dans les canneberges, la cannelle et les clous de girofle, et il est bien adapté pour des utilisations dans des aliments acides. Il est souvent utilisé en association avec de l'acide ascorbique, à des taux de 0.05-0.1 % du poids.	0.03-0.2 %
Acide citrique	L'acide citrique et le principal acide naturellement présent dans les agrumes. Il est largement utilisé dans les boissons gazeuses, mais aussi comme acidifiant dans les aliments. C'est un des agents antimicrobiens les moins efficaces parmi les autres acides.	Non limité

## Les annexes

**Annexe2** :l'effet des conservateurs sur la santé (MOLL, M, MANFRED, 2000)

Effet sur la Santé	Additifs alimentaires			
	Colorants	Conservateurs	Antioxydants	Emulsifiants
Suspects	E 104, E 122, E124, E 127, E 130, E 131 E 132, E 141, E 142 E 150, E 151, E 171			
Dangereux	E 102, E 103, E 105, E 110, E 111, E 121, E 123, E 124, E 151, E 152	E 210, E 211, E 212 E 213, E 214, E 215, E 216, E 217, E 218, E 236, E 237, E 238, E 239, E 240, E 241		
Cancérigènes	E 123, E 142	E 210, E 211, E 212, E 213, E 214, E 215, E 216, E 217, E 218, E 236, E 237, E 238, E 239		
Allergènes	E 105, E 110, E 120 E 123, E 124, E 125 E 126	E 210, E 211, E 212, E 213, E 214, E 215, E 216, E 217, E 218,	E 311, E 312, E 330, E 331, E 332, E 333	
Action sur le tube digestif (irritation, perturbations et ralentissement de la digestion)		E 220, E 221, E 222, E 223, E 224, E 225, E 226, E 227, E 290		E 338, E 339, E 340, E 341, E 450, E 460, E 461, E 462, E 463, E 464, E 465, E 466, E 470, E 471, E 472, E 473, E 474, E 475, E 476, E 477
Action négative sur la fixation de la vitamine B <sub>1</sub>		E 220, E 221, E 222 E 223, E 224, E 225 E 226, E 227		
Augmentation de la cholestérolémie			E 320, E 321	

## Les annexes

**Annexe 4** : Classification des conservateurs (MARIE-LAURE ANDRE, 2013)

N°	Nom	Détails	Effet sur santé
E210	Acide benzoïque	cancérogène	Dang./Canc
E211	Benzoate de sodium	cancérogène	Dang./Canc
E212	Benzoate de potassium	cancérogène	Dang./Canc
E213	Benzoate de calcium	cancérogène	Dang./Canc
E214	Parabènes	cancérogène	Dang./Canc
E215	Dérivé sodique de l'ester éthylique de l'acide p hydroxybenzoïque	cancérogène	Dang./Canc
E216	Parahydroxybenzoate de propyle	Interdit en Europe - cancérogène	Dang./Canc
E217	Dérivé sodique de l'ester propylique de l'acide p-hydroxybenzoïque	Interdit en Europe - cancérogène	Dang./Canc
E218	Parahydroxybenzoate de méthyle	cancérogène	Dang./Canc
E219	Dérivé sodique de l'ester méthylique de l'acide p-hydroxybenzoïque		Allergène
E220	Anhydride sulfureux	Irritent le tube digestif	Allergène
E221	Sulfite de sodium	Irritent le tube digestif	Allergène
E222	Sulfite acide de Sodium	Irritent le tube digestif	Allergène
E223	Désulfite de sodium	Irritent le tube digestif	Allergène
E224	Désulfite de potassium	Irritent le tube digestif	Allergène
E225	Sulfite de potassium	Irritent le tube digestif	Allergène
E226	Sulfite de calcium	Irritent le tube digestif	Allergène
E227	Sulfite acide de calcium	Irritent le tube digestif	Allergène
E228	Sulfite acide de potassium		Allergène
E230	Diphényle	Interdit en Europe - n'est pas éliminé par simple lavage	Dang./Canc

## Les annexes

E231	Orthophénylphénol	Interdit en Europe - n'est pas éliminé par simple lavage	Dang./Canc.
E232	Orthophénylphénate de sodium	Interdit en Europe - n'est pas éliminé par simple lavage	Dang./Canc.
E233	Thiabendazole	Interdit en Europe - n'est pas éliminé par simple lavage	Dang./Canc.
E234	Nisine	Parfois fabriqué par des bactéries sur un substrat composé de lait.	Dang./Canc.
E235	Pimaricine	Produit par une bactérie	Dang./Canc.
E236	Acide Formique	Interdit en Europe - cancérigène	Dang./Canc.
E237	Formiate de sodium	Interdit en Europe - cancérigène	Dang./Canc.
E238	Formiate de calcium	Interdit en Europe - cancérigène	Dang./Canc.
E239	Hexaméthylène tétramine	Interdit en Europe - cancérigène	Dang./Canc.
E240	Formaldéhyde	Interdit en Europe - Dangereux	Dang./Canc.
E241	Gomme gaiac	Dangereux	Dang./Canc.
E250	Nitrite de sodium	à éviter	Allergène

## Les annexes

**Annexe 5 :** Représentation des conservateurs dans les étiquettes de quelque produits (ELDER RL ,1984)

		<p>Conservateur: E250 (Allergène)</p>
	<p>Ingredientes: Farina de blé, Sucre, Hule végétale, Oeufs, Sirop de glucose, Fourrage au abricot (20%), Abricots, Sucre, Sirop de glucose, Gélifiant: pectine, Conservateur: (E-202), Acidulant: (E-330), Arôme, Poudre à lever: (E-450, E-500), Conservateur: (E-200), Sel, Arôme. Peut contenir des traces de lait et de noisettes. Peut contenir des traces de Soja. E202 E200</p>	<p>Conservateur: E202 (Cancérigène)</p> <p>E200 (Allergène)</p>
	<p>Ingredientes: <del>E202</del> Lait reconstitué partiellement écrémé, Sucre. Additifs alimentaires: Sin 1442: Epaississant BPF, Arôme Pêche 1,7mL, Conservateur Sin 202 (0,18gr/kg), Ferments lactiques.</p>	<p>Conservateur: E202 (Cancérigène)</p>
	<p><b>P</b> NOGLUT BOLACHA MARIA DGS nº 28/2001 Alimento sem glúten. Este produto foi elaborado com ingredientes que pela sua origem não contém glúten. Sem lactose. Sem derivados lacteos. Sem frutos secos. Sem ovo. Enriquecidas com ácido fólico. Ingredientes: Amido de milho, farinha de arroz, açúcar amarelo de cana, óleos vegetais (girassol, azeitona) (13,5%), dextrose, proteína de soja, proteína de tremçoço, emulsificante (lecitina de girassol), estabilizante, estabilizador (goma xantana), levedantes (carbonato de sódio), antioxidante (ácido ascórbico), ácido fólico (ácido pentotínico), 100 g da bolachas tem 46,0g de VRN (valor de referência do Nutriente) do ácido fólico. Conservar em local fresco e seco. Lote marcado na embalagem. Consumir de preferência antes de Ver data impressa na embalagem, 185 g (22 bolachas). Produto produzido em Espanha e representado em Portugal por: SOVEX, Lda Av. Nossa Senhora da Luz, 36 - Cortesga 2715-132 PERO PINHEIRO extrato rico em tucos. مكنة من القمح</p>	<p>Consevateur: E 202 (Cancérigène)</p>

# Les annexes

		<p>Colorant: E150b (Cancérigène)</p> <p>Conservateur E211,E290 (Action sur le tube digestif)</p> <p>Edulcorants: E951 (Cancérigène)</p>
		<p>Colorant: E150d (Cancérigène)</p> <p>Conservateurs: E211,E290 (Action sur le tube digestif)</p> <p>Edulcorant: E951 (Cancérigène)</p>

	<p>Colorant:E150 (Cancérigène)</p> <p>Conservateur: E202 (Cancérigène)</p>
---	--

## Les annexes

	<p>Colorant :E160 (Cancérogène)</p> <p>Conservateur: E 202 (Cancérogène)</p>	
		<p>Conservateur: E 202 (Cancérogène)</p>
		<p>Conservateurs: E200 (Allergène)</p>
		<p>Conservateur: E202 (Cancérogène)</p>