

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 15 avril 2025

## AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**relatif à l'évaluation du 4-hydroxybenzoate de méthyle (n° CAS 99-76-3)  
dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont publiés sur son site internet.*

---

### 1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre de la procédure d'évaluation des substances prévue par le Règlement REACH n°1907/2006 (articles 44 à 48), les États Membres de l'Union européenne et des pays de l'Espace économique européen (à savoir la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein) évaluent chaque année des substances jugées prioritaires, dans le but de clarifier une ou des préoccupation(s) émanant de la fabrication et/ou de l'utilisation de ces substances et qui pourrai(en)t entraîner un risque pour la santé humaine et/ou pour l'environnement. Ces substances sont inscrites sur le plan d'action continu communautaire (CoRAP<sup>1</sup>), publié<sup>2</sup> sur le site internet de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) avec une courte description des préoccupations initialement identifiées pour chacune des substances. Dans la majorité des cas, ces préoccupations initiales sont liées aux propriétés de danger, en combinaison avec une utilisation susceptible de conduire à une dispersion environnementale ou des usages générant une exposition pour les consommateurs.

---

<sup>1</sup> CoRAP : Community Rolling Action Plan.

<sup>2</sup> pour le plan triennal 2022-2024 : [https://echa.europa.eu/documents/10162/879660/corap\\_update\\_2022-2024\\_en.pdf/13898cd4-e4ce-4448-fe7a-0e5027156043?t=1647951716519](https://echa.europa.eu/documents/10162/879660/corap_update_2022-2024_en.pdf/13898cd4-e4ce-4448-fe7a-0e5027156043?t=1647951716519)

Les États membres peuvent cibler leur évaluation sur la préoccupation initiale, mais peuvent aussi l'élargir à tout ou partie des autres propriétés de la substance. A l'issue des 12 mois d'évaluation par l'État membre évaluateur deux situations peuvent se présenter :

- a) des informations supplémentaires peuvent être demandées aux déclarants des substances, si ces données additionnelles sont jugées nécessaires pour lever un doute sur un danger suspecté. Dans ce cas, un projet de décision est discuté au sein du Comité des États-membres (CEM) de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) ;
- b) il peut être conclu qu'aucune donnée supplémentaire n'est nécessaire. Dans ce cas, un document de conclusion est rédigé. Il peut alors être accompagné ou suivi d'une analyse des options de gestion réglementaires à mettre en œuvre si des dangers ou des risques ont été identifiés lors de l'évaluation ou si une préoccupation particulière est confirmée.

En 2014, le CoRAP incluait six substances dont l'évaluation a été confiée à l'Anses. La liste de ces substances figure sur le site internet de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) avec une courte description des préoccupations initiales pour chacune des substances.

Le 4-hydroxybenzoate de méthyle (ou méthylparabène) a été initialement inscrit au CoRAP sur la base des préoccupations suivantes :

- suspicion de propriétés de perturbation endocrinienne ;
- propriétés CMR potentielles (cancérogénicité, mutagénicité et reprotoxicité).

De plus, la substance est mise sur le marché à un tonnage élevé : l'environnement, les populations sensibles (tel que les femmes enceintes) ainsi que les consommateurs, pourraient être fortement exposés.

Cette substance est enregistrée auprès de l'ECHA dans le cadre de l'application du règlement REACH, ce qui signifie que des industriels ont déposé des dossiers d'enregistrement contenant les données requises en fonction de leur bande de tonnage.

Compte tenu de l'examen des caractéristiques de la substance au regard de la perturbation endocrinienne, la présente expertise contribue à la mise en œuvre de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens.

## **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

### **■ Organisation générale**

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

Une équipe projet composée d'agents de l'Anses a pris en charge l'évaluation de cette substance. Ses travaux ont fait l'objet de multiples présentations devant le Comité d'Experts Spécialisé (CES) « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (CES REACH) ainsi que devant le Groupe de Travail « Perturbateurs endocriniens » (GT PE). La première phase d'évaluation s'est déroulée du 26 mars 2014 au 26 mars 2015 et a conclu à la nécessité d'acquérir des données supplémentaires pour clarifier les préoccupations

identifiées. Après approbation par le CEM<sup>3</sup> en juin 2016, des données ont été demandées dans une décision adressée aux déclarants le 6 septembre 2016. Les données reçues en août 2020 ont été évaluées lors d'une seconde phase à l'issue de laquelle un document de conclusion a été rédigé<sup>4</sup>. Les données ont été discutées au sein de l'ED EG<sup>5</sup> de l'ECHA en novembre 2022 (14<sup>e</sup> réunion).

Lors de la seconde évaluation, l'équipe projet composée d'agents de l'Anses et d'experts rapporteurs issus du CES REACH et du GT PE ont pris en charge l'évaluation de cette substance. Leurs travaux ont fait l'objet de multiples présentations devant le CES REACH-CLP et le GT PE entre juin et novembre 2022 après réception des données complémentaires. L'ensemble des conclusions a été adopté par le CES REACH-CLP le 6 février 2024.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet <https://dpi.sante.gouv.fr>.

#### ■ Démarche suivie pour les travaux d'expertise

L'évaluation des substances est basée sur les données disponibles dans les dossiers d'enregistrement déposés par les industriels auprès de l'ECHA en application du règlement REACH, dans le rapport sur la sécurité chimique (CSR) du dossier d'enregistrement et sur les données disponibles dans la littérature scientifique.

Sur la base des travaux validés par le CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (CES REACH-CLP), l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) émet le présent avis.

### 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES « SUBSTANCES CHIMIQUES VISEES PAR LES REGLEMENTS REACH ET CLP » (CES REACH-CLP)

#### • Identité et usages de la substance

Le méthylparabène est une substance mono-constituant.

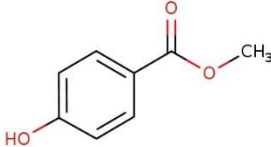
**Tableau 1 : Identité et caractéristiques**

<b>Nom</b>	Methyl 4-hydroxybenzoate ou méthylparabène
<b>N° EC</b>	202-785-7
<b>N° CAS</b>	99-76-3

<sup>3</sup> Comité des Etats Membres (*Member States Committee* ou MSC)

<sup>4</sup> <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e180686b0e>

<sup>5</sup> *Endocrine disruptors Expert Group*: groupe d'experts sur les perturbateurs endocriniens organisé par l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA).

<b>Numéro d'index figurant à l'annexe VI du règlement CLP</b>	-
<b>Formule brute</b>	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>
<b>Formule structurale</b>	
<b>Masse molaire</b>	
<b>Synonymes</b>	4-Hydroxybenzoic acid methyl ester; Methylparaben; p-Hydroxybenzoic acid, methyl ester; Benzoic acid, 4-hydroxy-, methyl ester; Benzoic acid, p-hydroxy-, methyl ester;

Le méthylparabène est produit et/ou importé dans l'espace économique européen à un tonnage compris entre 100 et 1000 tonnes par an selon les informations actuellement disponibles sur le site de l'ECHA.

Le méthylparabène est un conservateur largement utilisé pour ses propriétés antimicrobiennes. Il est principalement utilisé dans les cosmétiques et les produits de soins, dans les produits pharmaceutiques et phytopharmaceutiques, dans les fragrances et parfums, et dans l'alimentation.

#### • **Classification du méthylparabène selon le règlement (CE) n°1272/2008**

Le méthylparabène ne fait actuellement pas l'objet d'une classification harmonisée européenne dans le cadre du règlement (CE) n°1272/2008 dit règlement CLP relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges.

Des auto-classifications sont proposées par les déclarants :

- Aquatic Chronic 2 – H411 : toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.

Il existe par ailleurs des notifications additionnelles dans l'inventaire de classification sur le site de l'ECHA à savoir :

- Acute Tox. 4 – H302 : nocif en cas d'ingestion ;
- Skin Irrit. 2 - H315 : provoque une irritation cutanée ;
- Eye Dam. 1 – H318 : provoque de graves lésions des yeux ;
- Eye Irrit. 2 - H319 : provoque une sévère irritation des yeux ;
- Skin Sens. 1 - H317 : peut provoquer une allergie cutanée ;
- Resp. Sens. 1 - H334 : peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation ;
- STOT SE 3 - H335 : peut irriter les voies respiratoires ;
- Muta. 2 – H341 : susceptible d'induire des anomalies génétiques ;
- Aquatic Chronic 3 – H412 : nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.

- **Dangers pour la santé humaine**

Des données concernant les effets sur la santé induits par le méthylparabène sont disponibles chez l'animal. L'évaluation a été réalisée sur la base des données disponibles dans le rapport sur la sécurité chimique (CSR) du déclarant principal, qui comprenait de nombreuses études très anciennes plus quelques études faites récemment suite à une analyse de la complétude du dossier menée par l'ECHA.

Les éléments disponibles et les conclusions concernant les préoccupations initiales et additionnelles ayant justifié l'évaluation de la substance (mutagénicité, cancérogénicité, toxicité pour la reproduction, perturbation endocrine, irritation et exposition des consommateurs) sont présentés ci-dessous.

L'Anses a par ailleurs évalué l'ensemble du profil toxicologique de la substance.

Toxicité aiguë, irritation et sensibilisation cutanée

Différents tests de toxicité aiguë, pour la plupart très anciens, sont disponibles chez le rat, la souris, le lapin, le cochon d'inde ou le chien. Sur la base de ces différents tests, la toxicité aiguë du méthylparabène par voie orale ou cutanée est limitée et ne nécessite pas de classification. Aucune étude n'est disponible pour la voie respiratoire.

Lors de l'évaluation initiale, sur la base des études disponibles dans le dossier d'enregistrement et des notifications de classification, il avait été envisagé de demander un test d'irritation cutanée supplémentaire. Cette demande n'a pas été approuvée par le CEM lors des discussions au niveau européen. En l'absence de nouvelles données l'ANSES rappelle :

- que les notifications de classification concernant les propriétés irritantes peuvent être expliquées :
  - par l'existence de données spécifiques qui n'auraient pas été partagées avec le déclarant principal ;
  - par la présence d'impuretés irritantes cutanées dans les substances notifiées.
- que l'avis du *US Center for Disease Control and Prevention* relate qu'un doute subsiste pour les peaux non intactes ;
- que l'usage principal étant un usage cosmétique, le méthylparabène a été largement étudié par le « *Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS)* » qui a conclu dans un récent avis sur le méthylparabène, que la substance n'était pas un irritant cutané (2023).

Par ailleurs la substance n'est pas non plus un irritant oculaire.

Concernant la sensibilisation cutanée du méthylparabène, lors de l'évaluation initiale, sur la base des études disponibles dans le dossier d'enregistrement (jugées de faible fiabilité), et des notifications de classification existantes, il avait été envisagé de demander un test de sensibilisation supplémentaire. Cette demande n'a pas été approuvée par le CEM lors des discussions au niveau européen.

Des cas de sensibilisation chez l'homme ont déjà été identifiés, selon les données collectées par système de surveillance européen des allergies de contact, moins de 1% des tests sont positifs pour les parabènes, et 0,4% pour le méthylparabène. Par ailleurs, dans de récents essais (Svobodova *et al.*, 2023) conduits selon des NAMs<sup>6</sup>, portant sur des étapes différentes de l'AOP<sup>7</sup>, deux tests sont positifs et un test est négatif. Bien qu'en application de la note de l'ECHA sur la sensibilisation et de « l'approche 2 tests positifs parmi 3 » la substance pourrait être considérée comme sensibilisante, un test LLNA est néanmoins manquant pour confirmer cette conclusion. Ainsi, en l'absence de tests fiables chez l'animal et de données robustes chez l'Homme, il n'est pas possible de conclure avec certitude sur le potentiel sensibilisant du méthylparabène mais les critères de classification ne sont pas remplis.

### Toxicité après exposition répétée

La toxicité du méthylparabène après exposition répétée a été évaluée afin de recueillir des informations générales sur la toxicité de la substance tout en évaluant ses propriétés de perturbation endocrinienne.

Plusieurs études anciennes sont disponibles, ainsi qu'une étude 90-jours (ligne directrice (LD) OCDE 408) récemment conduite. Dans cette étude, des rats Wistar ont été exposés à 0 ; 100 ; 300 ou 1000 mg/kg pc/jour par gavage (dossier d'enregistrement, 2020).

Les conclusions sont :

- Sur la base des expositions subaiguës et subchroniques par voie orale, aucun organe cible n'a été identifié tant chez le rat que chez le chien. Des effets sur le poids de certains organes ont été rapportés chez le rat dans l'étude de 90-jours : baisse du poids de l'hypophyse (13%) et augmentation du thymus (47%) à la plus forte dose de 1000 mg/kg pc/jour ;
- Des effets sur les organes reproducteurs ont été observés notamment dans l'étude de 90-jours chez le rat en l'absence de toxicité générale, le plus souvent seulement avec la dose la plus forte de 1000 mg/kg pc/jour :
  - baisse statistiquement significative du poids absolu de la prostate (-31%) dans l'étude 28-jours (dossier d'enregistrement, ECHA, 2009) ;
  - baisse du poids absolu du testicule (7,5%) et baisse statistiquement significative du parenchyme testiculaire (9,5%), dans l'étude 28-jours (dossier d'enregistrement, ECHA, 2009) ;
  - baisse du poids relatif et absolu de l'épididyme, ici à toutes les doses dans l'étude 90-jours ;
  - augmentation statistiquement significative du nombre de spermatozoïdes anormaux et baisse du nombre de spermatozoïdes mobiles dans l'étude 90-jours ;
  - augmentation du poids absolu de l'utérus (+25%) et dilatation de l'utérus (2 animaux sur 10) à la plus forte dose de 1000 mg/kg pc/jour.

Ainsi des alertes existent suite à une exposition subchronique au moins à forte dose de la substance.

---

<sup>6</sup> Nouvelles approches méthodologiques (ensemble des approches *in silico*, *in chemico* et *in vitro* permettant d'aborder la caractérisation des dangers et de l'exposition aux substances chimiques, dans un contexte d'évaluation des risques).

<sup>7</sup> AOP pour adverse outcome pathway (chemin d'effet adverse : décrit la voie biologique depuis l'interaction substance / organisme jusqu'à l'effet adverse ou délétère).

### Mutagenicité

Différents tests évaluant la génotoxicité de la substance sont disponibles.

Les résultats du test d'Ames n'ont pas mis en évidence de mutation génique chez les bactéries en présence de méthylparabène.

Suite à une demande dans le cadre d'une analyse de la complétude par l'ECHA, un test de mutation génique conduit selon la LD OCDE 476 n'a pas mis en évidence de mutation génique dans des cellules CHO, et ce avec ou sans activation métabolique.

Deux tests d'aberration chromosomique *in vitro*, conduits selon la LD OCDE 473 ou équivalent, dont un de fiabilité élevée, induisent des mutations chromosomiques sur des fibroblastes de hamster en présence d'activation métabolique.

La génotoxicité du méthylparabène a été évaluée dans deux tests *in vivo* qui ne montrent pas d'effets. Chez le rat, un test de mutation létale dominante conduit selon la LD OCDE 478), et un test d'aberration chromosomique conduit selon la LD OCDE 475 se sont avérés négatifs. Néanmoins l'atteinte de la moelle osseuse n'a pas été prouvée dans le test du micronoyau *in vivo*.

Ainsi, sur la base des résultats disponibles, il n'est pas possible de conclure sur le caractère mutagène et génotoxique du méthylparabène.

### Cancérogénicité

Dans les trois études *in vivo* disponibles dans les dossiers d'enregistrement, le méthylparabène n'induit pas de tumeurs suite à des expositions cutanées ou sous-cutanées chez la souris et le rat.

La littérature suggère de possibles effets épigénétiques, néanmoins en l'absence de tests réglementaires disponibles et compte tenu de l'absence d'effets cancérogènes dans les études *in vivo* disponibles, il n'a pas été demandé de nouveaux essais.

Ainsi, sur la base des données disponibles, aucune classification n'est proposée.

### Toxicité pour la reproduction

En plus de différentes publications investiguant les effets du méthylparabène sur les paramètres de reproduction, des études ont récemment été conduites telles qu'une étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (EOGRTS<sup>8</sup>, LD<sup>9</sup> OCDE 443, dossier d'enregistrement, 2021) et une étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement (LD OCDE 422, dossier d'enregistrement, 2019). Dans ces deux études réglementaires, les rats ont été exposés à 0 ; 100 (LD) ; 300 (MD) ou 1000 mg/kg pc/jour.

Quatre publications ont aussi étudié les effets sur la reproduction chez les femelles suite à une exposition néonatale (Ahn *et al.*, 2012) et suite à une exposition pendant la période prépubertaire chez les femelles (Vo *et al.*, 2010) et chez les mâles (Oishi *et al.*, 2004 et Hoberman, 2008).

Des effets sur la fonction sexuelle et la fertilité ont été observés. Cela inclut des effets sur les organes reproducteurs mâles (notamment l'épididyme, les vésicules séminales et la prostate

<sup>8</sup> Extended One Generation Reproductive Toxicity Study

<sup>9</sup> LD : Ligne Directrice

ventrale), sur le nombre (à toutes les doses dans l'EOGRTS), la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes (augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux). Ces effets peuvent être observés dès 100 mg/kg pc/jour dans l'EOGRTS et dans l'étude de Hoberman (2008) et à la plus forte dose de 1000 mg/kg pc/jour dans l'étude 90-jours. On observe une augmentation du compte spermatique testiculaire dans l'étude 90-jours, et une baisse dans l'étude EOGRTS à toutes les doses (-15, -20 et -15%) ainsi que, de façon dose-dépendante mais non statistiquement significative, dans l'étude de Hoberman (2008).

Plusieurs études épidémiologiques montrent une baisse de la qualité du sperme (motilité progressive des spermatozoïdes) chez les hommes exposés au méthylparabène via leur environnement (Smarr, 2018a, 2018b ; Shen *et al.*, 2023 ; Gao *et al.*, 2024). Il a été suggéré par les auteurs de ces études que les parabènes, incluant le méthylparabène pourraient contribuer à la baisse de la fertilité mondiale observée depuis plusieurs années.

L'Anses propose d'examiner la possibilité de classer la substance comme reprotoxique sur la base des effets observés sur la spermatogenèse.

### Perturbation endocrinienne

L'évaluation des propriétés de perturbation endocrinienne pour la santé humaine se base sur les études présentes dans le dossier d'enregistrement ainsi que sur les données de la littérature, qui pour la plupart n'étaient pas incluses dans ce dossier des industriels.

- **Activité endocrinienne du méthylparabène**

Des altérations de la sécrétion d'hormones stéroïdiennes et de l'expression de gènes liés à la stéroïdogénèse ont été observées dans une étude *in vitro*. Par ailleurs, il a été démontré qu'*in vitro*, le méthylparabène, comme d'autres parabènes tel que le propylparabène, a des propriétés anti-androgéniques, exercées notamment via le récepteur humain (hAR).

Des études *in vitro* montrent que la substance, comme les autres parabènes, se lie aux récepteurs des œstrogènes (ER). Cette liaison est faible comparée à l'estradiol et plus faible que celles mesurées pour les autres parabènes testés. Cette liaison a été démontrée dans des cellules de rongeurs et des cellules humaines. Les données mécanistiques *in vitro* démontrent que le méthylparabène possède une activité œstrogénique et anti-androgénique dans les cellules de mammifères : en plus de sa capacité à se lier au récepteur, il induit l'expression de certains gènes clefs régulés par les récepteurs aux œstrogènes.

Les tests utéro-trophiques (LD OCDE 440) disponibles indiquent des résultats apparemment contradictoires. Mais les études n'observant pas d'effet du méthylparabène (Routledge *et al.*, 1998 ; Hossaini *et al.*, 2000) présentent de nombreux biais expérimentaux (rates plus âgées que ce que préconise la ligne directrice, hétérogénéité des âges au sein d'un même groupe ou entre les groupes, faible nombre d'animaux...). Au contraire plusieurs études bien conduites ont montré que le méthylparabène augmente le poids de l'utérus dans le test des souris et des rates immatures et dans le test des souris adultes ovariectomisées (Lemini *et al.*, 2003, 2004 ; Sun *et al.*, 2016). De plus, le méthylparabène augmente l'expression de gènes utérins œstrogène-dépendants et cet effet est inhibé par le *fulvestrant*, un antagoniste du récepteur aux œstrogènes. Ainsi, ces tests utéro-trophiques apportent une preuve solide de l'œstrogénicité *in vivo* du méthyl parabène.

**L'analyse des données *in vitro* et *in vivo* disponibles confirme que le méthylparabène a une activité endocrine œstrogénique et anti-androgénique.**



- Propriétés de perturbation endocrinienne pour la santé humaine

Dans les dossiers d'enregistrement, le nombre d'études proposé par les déclarants pour l'évaluation de la perturbation endocrinienne est limité et parcellaire. Les déclarants concluent que les propriétés œstrogéniques sont négligeables, que la substance est métabolisée et excrétée très rapidement et qu'aucune préoccupation pour la perturbation endocrinienne n'est à mentionner.

Pourtant, des effets reconnus comme étant liés à une perturbation via une modalité EAS<sup>10</sup> sont décrits chez les petits rats mâles exposés au méthylparabène *in utero*. Cela inclut la réduction de la distance ano-génitale (AGD) et la rétention des mamelons après une exposition des rats dans l'EOGRTS (dossier d'enregistrement, 2021) ou dans l'étude 422 (dossier d'enregistrement, 2020). Dans l'étude EOGRTS, l'AGD de la génération F1 est augmentée à toutes les doses bien que de manière non dose-dépendante, tandis qu'elle est diminuée pour la génération F2 à toutes les doses et de manière très significative ( $p < 0.001$ ) pour la plus forte dose de 1000 mg/kg pc/jour. Concernant la rétention des mamelons, de la même façon que l'AGD, elle est augmentée pour toutes les doses pour la génération F1 et diminuée (de presque 50% pour HD) pour la génération F2 ( $p < 0.01$ ). Les mécanismes biologiques qui provoquent des effets opposés du méthylparabène en F1 et en F2 ne sont pas élucidés. Néanmoins, il est démontré que l'AGD est un biomarqueur sensible d'une exposition à des composés (anti)-androgéniques (Dean et Sharpe, 2013 ; Guide ECHA/EFSA sur l'identification des PE, 2018). L'AGD est considéré comme un marqueur lié au système endocrinien. En effet, un effet engendré sur ce paramètre l'est par une perturbation EAS, *i.e.* une conséquence d'un effet œstrogénique, (anti)-androgénique et/ou stéroïdogène (« *EAS-mediated* », Guide ECHA/EFSA, 2018). La rétention des mamelons est quant à elle considérée comme un effet engendré par une perturbation anti-androgénique (« *A-mediated* », Guide ECHA/EFSA, 2018).

Ainsi les effets néfastes décrits sur les paramètres de la reproduction mâle identifiés comme « *EAS-mediated* » sont biologiquement liés au mécanisme endocrinien œstrogénique et anti-androgénique mis en évidence (Guide ECHA/EFSA, 2018).

Les effets observés chez les animaux de laboratoire sont pertinents pour la santé humaine sur la base des connaissances actuelles sur la physiologie du système reproducteur mâle. En effet, les principales caractéristiques de la régulation hormonale de la spermatogenèse sont fortement conservées chez les mammifères. Par ailleurs, des effets similaires sont aussi observés avec d'autres parabènes de la famille comme le propyl- et le butylparabène.

Comme indiqué précédemment plusieurs études épidémiologiques montrent une baisse de la qualité du sperme (motilité progressive des spermatozoïdes notamment) chez les hommes exposés au méthylparabène via leur environnement. Ainsi les effets observés chez l'homme sont cohérents avec ceux retrouvés chez l'animal.

**En conclusion, le méthylparabène répond à la définition d'un perturbateur endocrinien pour les fonctions de reproduction chez l'Homme.**

---

<sup>10</sup> Œstrogénique, androgénique, stéroïdogénique

- Propriétés de perturbation endocrinienne pour l'environnement

Les préoccupations initiales pour l'environnement concernaient de possibles propriétés de perturbation endocrinienne. L'analyse de ces propriétés a été réalisée sur la base du poids de la preuve en considérant les données disponibles sur les mammifères et d'autres espèces de l'environnement.

Comme décrit dans la section précédente, des études sur les rongeurs ont mis en évidence des effets néfastes du méthylparabène sur la fonction reproductrice qui sont plausiblement liés à son activité œstrogénique et/ou anti-androgénique. Sur la base des connaissances existantes sur le développement du système reproducteur du rat mâle et le degré très élevé de conservation de la régulation hormonale chez tous les vertébrés, les effets néfastes observés chez le rongeur ne sont pas seulement pertinents pour l'homme, mais aussi pour d'autres espèces de l'environnement. L'impact potentiel sur la reproduction augmente considérablement, en particulier pour les espèces à faible taux de reproduction, comme certains mammifères terrestres ou aquatiques et certains oiseaux.

En plus des données *in vitro* qui montrent que la substance se lie aux récepteurs des œstrogènes, l'activité œstrogénique a aussi été démontrée *in vivo* après des expositions courte et subchronique chez le poisson à des stades précoces et adultes. Ceci se traduit par une augmentation des concentrations plasmatiques de vitellogénine (Barse *et al.*, 2010, Yamamoto *et al.*, 2011, Liang *et al.*, 2023) et une induction de l'expression du gène Vtg-I (Dambal *et al.*, 2017).

Après exposition courte d'embryons de poissons au méthylparabène, un effet antagoniste est observé sur les récepteurs des androgènes (AR) (Bereketoglu et Pradhan, 2019).

D'autres études montrent des altérations des concentrations circulantes d'estradiol et de testostérone, ainsi que de la transcription de gènes clés de la stéroïdogénèse chez les embryons de poissons (Liang *et al.*, 2023) et les poissons adultes (Hu *et al.*, 2023). L'étude la plus robuste, i.e. celle conduite après exposition courte chez des embryons des poissons zèbres (Liang *et al.*, 2023), montre une dérégulation des hormones stéroïdiennes avec un rapport E2/T augmenté lié à une diminution des concentrations plasmatiques de testostérone. Ces effets sont accompagnés par l'activation de la transcription de gènes clés de la stéroïdogénèse (*cyp11a*, *cyp19a*, *cyp19b*, *3β-hsd*, *star*). Les résultats de cette étude corroborent l'activité œstrogénique de la substance. Ils indiquent une activité anti-androgénique et une perturbation de la stéroïdogénèse.

**L'ensemble des résultats montre que le méthylparabène agit via des modalités œstrogénique/androgénique/stéroïdienne (EAS<sup>11</sup>) pour les espèces de l'environnement.**

Une exposition subchronique au méthylparabène du poisson adulte altère sa fonction reproductrice à des doses environnementales et non toxiques. En effet, la substance, à des doses faibles (dès 1 µg/L), altère significativement le développement des gamètes chez le mâle et la femelle en inhibant respectivement la spermatogenèse (Barse *et al.*, 2010, Hassanzadeh, 2017 ; Hu *et al.*, 2023) et l'ovogenèse (Hu *et al.*, 2023). Les données les plus étayées démontrent que le méthylparabène a un effet délétère sur le système reproducteur

---

<sup>11</sup> Œstrogénique, androgénique, stéroïdogénique

mâle des poissons, qui se traduit par une réduction de la maturation des testicules observée à partir de 0,84 mg/L (Barse *et al.*, 2010 et Hassanzadeh, 2017).

L'analyse histologique des testicules de poissons dans ces trois études indique, de manière cohérente, des altérations de la structure testiculaire et une réduction significative de la production de spermatozoïdes, même à de faibles concentrations d'exposition au méthylparabène (à partir de 1 µg/L) (Hu *et al.*, 2023).

Cinq études sur six indiquent un effet du méthylparabène sur le développement embryonnaire des poissons. La plupart des études indiquent des retards d'éclosion rapportés pour une large gamme de concentrations testées, à savoir dès 15 µg/L et jusqu'à 15000 µg/L (Dambal *et al.*, 2017 ; dossier d'enregistrement, 2019 ; dossier d'enregistrement, 2020 ; Medkova *et al.*, 2023).

Deux études ont examiné les effets du méthylparabène sur la fécondité et fertilité des poissons (Kawashima *et al.*, 2021 ; Hu *et al.*, 2023). Dans une étude avec le poisson zèbre (Hu *et al.*, 2023), les auteurs ont calculé que la substance induit une diminution (non statistiquement significative) de 31% de la production d'œufs à la plus forte dose testée (10 µg/L) après une exposition parentale de 28 jours. La même étude montre une toxicité intergénérationnelle du méthylparabène ayant un impact sur le développement et la viabilité de la progéniture aux plus faibles concentrations testées (entre 1 et 10 µg/L) de méthylparabène. En outre, dans une étude conduite avec des poissons Medaka (*Oryzias latipes*) adultes, exposés pendant 21 jours des effets significatifs sur la fécondité et fertilité ont été mesurés à la plus forte concentration testée (9,75 mg/L) de méthylparabène. Cela s'est traduit par une diminution significative d'environ 29% de la production d'œufs accumulés et une diminution significative d'environ 18% du taux de fertilité (Kawashima *et al.*, 2021).

Des effets sur la reproduction ont été aussi observés chez des invertébrés (*Daphnia magna*, *Ceriodaphnia dubia* et *Tigriopus japonicus*) (dossier d'enregistrement, 2000 ; Terasaki *et al.*, 2013, Kang *et al.*, 2019). Ils se traduisent par la diminution significative de la production d'individus. Des concentrations minimales avec des effets observés (LOEC) entre 0.1 mg/L et 1.31 mg/L ont été reportées pour les organismes cités. Un retard significatif de la métamorphose a été également observé chez le crustacé *T. japonicus*, à toutes les concentrations testées (gamme 10 µg/L-10 mg/L) (Kang *et al.*, 2019). Aucune information n'est disponible concernant l'activité endocrinienne chez des invertébrés. Les effets du méthylparabène constatés chez les invertébrés sont donc considérés comme des informations complémentaires sur les effets néfastes induits par la substance sur la reproduction.

Deux études sur le développement sexuel des poissons (LD OCDE 234) sont disponibles dans le dossier d'enregistrement du déclarant (dossier d'enregistrement, 2019 ; dossier d'enregistrement 2020). Il n'a pas été possible d'établir une conclusion définitive sur la base des résultats rapportés dans ces deux études fournies par les industriels en raison de leur mauvaise qualité des études : défaillances dans la méthodologie et critères de validité de la ligne directrice non remplis. Cependant, il faut noter qu'une induction, dose-dépendante, de la maturation des poissons accompagnée d'une augmentation progressive, non statistiquement significative, de la proportion de femelles mature a été observée. On peut noter qu'une induction similaire a été observée pour le propylparabène<sup>12</sup>, dans une étude similaire, et qui, dans ce cas, était associée à une altération significative du « sex ratio » en faveur d'une

<sup>12</sup> <https://echa.europa.eu/documents/10162/a0bf15af-a7ee-11e0-631b-1f5769e8657b>

féminisation. L'expertise attribue l'absence de résultat concluant à ce sujet à la mauvaise qualité de réalisation de l'étude et considère que la féminisation des poissons après exposition au méthylparabène constitue un résultat probable. En général, l'altération du « *sex-ratio* » par la féminisation des poissons est considéré un effet néfaste en cohérence avec une activité œstrogénique.

En conclusion, les effets néfastes observés chez les poissons, les rongeurs mais aussi l'Homme, tout particulièrement sur le système reproducteur mâle (production et/ou qualité spermatique), sont considérés comme résultant des activités œstrogénique et anti-androgénique du méthylparabène.

**Ainsi, l'ensemble des effets néfastes liés à des altérations de la fonction endocrinienne exercés par le méthylparabène sont susceptibles de conduire à des effets populationnels sur la faune sauvage et l'homme.**

**Sur la base des données disponibles et du poids de la preuve, le méthylparabène est considéré comme un perturbateur endocrinien pour l'environnement et l'Homme via les modalités EAS.**

Il est à noter que, lors de la discussion des données disponibles pour la substance pendant la 14<sup>e</sup> réunion<sup>13</sup> du groupe d'experts sur les perturbateurs endocriniens de l'ECHA (ED EG<sup>14</sup>), les experts ont conclu que, sur la base des données disponibles, le méthylparabène devrait bien être considéré comme un perturbateur endocrinien pour la santé humaine et l'environnement.

De plus, dans son récent avis, le SCCS (2024) a conclu que la substance avait une activité estrogénique *in vitro* et *in vivo* sur la base des études correspondant aux niveaux 2 et 3 du cadre conceptuel de l'OCDE pour les tests et l'évaluation des perturbateurs endocriniens (2012) ainsi qu'une activité anti-androgénique pour le niveau 4 puisque des effets sur l'AGD dans l'EOGRTS (LD OCDE 443) et sur les spermatozoïdes dans l'étude 90-jours par voie orale chez le rat ont été observés dans ces études.

---

<sup>13</sup>[https://echa.europa.eu/documents/10162/1459379/summary\\_report\\_edeg24\\_en.pdf/02752463-7359-fe70-e705-ba3c3cf3eb2](https://echa.europa.eu/documents/10162/1459379/summary_report_edeg24_en.pdf/02752463-7359-fe70-e705-ba3c3cf3eb2)

<sup>14</sup> Endocrine Disruptors Expert Group de l'ECHA

#### 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Au vu des résultats de l'expertise menée sur le méthylparabène, les conclusions et recommandations de l'Anses sont les suivantes :

- le méthylparabène présente des propriétés de perturbation endocrinienne pour la santé humaine et l'environnement,
- une proposition de classification au titre du règlement (CE) n° 1272/2008, dit CLP, relatif à la classification l'étiquetage et l'emballage, pour la classe « perturbateur endocrinien pour l'Homme et l'Environnement » va être préparée par l'Anses et soumise à l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA).

Pr Benoit Vallet

## MOTS-CLÉS

REACH, CoRAP, méthylparabène, perturbation endocrinienne, parabènes, EC 202-785-7, CAS 99-76-3

## CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2025). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation du methyl 4-hydroxybenzoate (4-hydroxybenzoate de méthyle) (n° CAS 99-76-3) dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH (saisine 2014-REACH-0261). Maisons-Alfort : Anses, 21 p.

## RÉFÉRENCES

Ahn HJ, An BS, Jung EM, Yang H, Choi KC, Jeung EB. Parabens inhibit the early phase of folliculogenesis and steroidogenesis in the ovaries of neonatal rats. *Mol Reprod Dev.* 2012 Sep;79(9):626-36. doi: 10.1002/mrd.22070. Epub 2012 Jul 26. PMID: 22777679.

Barse, V.T., Chakrabarti, T., Ghosh, T.K., Pal, A.K., Kumar, N., Raman, R.P and Jadhao, S.B. (2010). Vitellogenin induction and histo-metabolic changes following exposure of *Cyprinus carpio* to methyl paraben. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 23 (12):1557-1565

Bereketoglu, C., and Pradhan, A. (2019). Comparative transcriptional analysis of methylparaben and propylparaben in zebrafish. *Science of the Total Environment*, 671, 129-139.

Dambal, V. Y., Selvan, K. P., Lite, C., Barathi, S., and Santosh, W. (2017). Developmental toxicity and induction of vitellogenin in embryo-larval stages of zebrafish (*Danio rerio*) exposed to methyl Paraben. *Ecotoxicology and environmental safety*, 141, 113-118.

Dossier d'enregistrement (2000). Long-term toxicity to aquatic invertebrates - OECD Guideline 211 (*Daphnia magna* Reproduction Test)

Dossier d'enregistrement (2005). Reproduction Toxicity Study of Methylparaben in Male Rats.

Dossier d'enregistrement (2019). Combined Repeated Dose Oral Toxicity Study with the Reproduction / Developmental Toxicity Screening Test in Wistar Rats with Methyl 4-hydroxybenzoate (study report).

Dossier d'enregistrement (2019). OECD TG 234 (Fish Sexual Development Test)

Dossier d'enregistrement (2020). 90-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study in Wistar Rats with Methyl 4-hydroxybenzoate including a 28-Day Recovery Period (study report),

Dossier d'enregistrement (2020). OECD TG 234 (Fish Sexual Development Test)

Dossier d'enregistrement (2021) Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study after Oral Administration in Wistar Rats with Methyl 4-hydroxybenzoate (study report).

Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009 (2018). *EFSA Journal*, Volume 16, Issue 6. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5311>

- Hassanzadeh, N. (2017). Histopathological evaluation of the Zebrafish (*Danio rerio*) testis following exposure to methyl paraben. *International Journal of Aquatic Biology*, 5(2), 71-78.
- Hoberman AM, Schreur DK, Leazer T, Daston GP, Carthew P, Re T, Loretz L, Mann P. (2008) Lack of effect of butylparaben and methylparaben on the reproductive system in male rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.*, Apr;83(2):123-33. doi: 10.1002/bdrb.20153. PMID: 18393383.
- Hossaini A, Larsen JJ, Larsen JC. (2000) Lack of oestrogenic effects of food preservatives (parabens) in uterotrophic assays. *Food Chem Toxicol.* Apr;38(4):319-23. doi: 10.1016/s0278-6915(99)00160-x. PMID: 10722885.
- Hu, C., Bai, Y., Li, J., Sun, B., and Chen, L. (2023). Endocrine disruption and reproductive impairment of methylparaben in adult zebrafish. *Food and Chemical Toxicology*, 171, 113545.
- Kang, H. M., Kim, M. S., Hwang, U. K., Jeong, C. B., and Lee, J. S. (2019). Effects of methylparaben, ethylparaben, and propylparaben on life parameters and sex ratio in the marine copepod *Tigriopus japonicus*. *Chemosphere*, 226, 388-394.
- Lemini, C. *et al.* (2003). In vivo and in vitro estrogen bioactivities of alkyl parabens. *Toxicology and Industrial Health* 19, 69-79.
- Lemini, C. *et al.* (2004). Morphometric analysis of mice uteri treated with preervatives methyl, ethyl, propyl, and butylparaben. *Toxicology and Industrial Health* 20, 123-132.
- Liang, J., Liu, Q. S., Ren, Z., Min, K., Yang, X., Hao, F., ... and Jiang, G. (2023). Studying paraben-induced estrogen receptor-and steroid hormone-related endocrine disruption effects via multi-level approaches. *Science of The Total Environment*, 869, 161793.
- Medkova, D., Hollerova, A., Riesova, B., Blahova, J., Hodkovicova, N., Marsalek, P., ... and Lakdawala, P. (2023). Pesticides and parabens contaminating aquatic environment: acute and sub-chronic toxicity towards early-life stages of freshwater fish and amphibians. *Toxics*, 11(4), 333.
- OECD (2012) Organisation for Economic Co-operation and Development. Conceptual Framework for testing and assessment of endocrine disruptors (as revised in 2012);
- Oishi, A. (2004). Lack of Spermatotoxic Effects of Methyl and Ethyl esters of p-hydroxybenzoic acid in Rats. *Food and Chemical Toxicology* 42, 1845-1849.
- Routledge, J. *et al.* (1998). Some Alkyl Hydroxy Benzoate Preservatives (Parabens) are Estrogenic. *Toxicology and Applied Pharmacology* 153, 12-19.
- Shen X., Zhan M., Wang Y., Tang W., Zhang Q. and Zhang J. (2023). Exposure to parabens and semen quality in reproductive-aged men, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, Volume 264, 2023, 115453, ISSN 0147-6513, <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115453>
- Smarr MM, Honda M, Kannan K, et al (2018a) Male urinary biomarkers of antimicrobial exposure and bi-directional associations with semen quality parameters. *Reprod Toxicol* 77:103–108. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.02.008>
- Smarr MM, Kannan K, Sun L, et al (2018b) Preconception seminal plasma concentrations of endocrine disrupting chemicals in relation to semen quality parameters among male partners planning for pregnancy. *Environ Res* 167:78–86. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.07.004>
- Sun, L., Yu, T., Guo, J. *et al.* (2016) The estrogenicity of methylparaben and ethylparaben at doses close to the acceptable daily intake in immature Sprague-Dawley rats. *Sci Rep* 6, 25173. <https://doi.org/10.1038/srep25173>

Terasaki, M. (2009). Evaluation of Estrogenic Activity of Parabens and their Chlorinated Derivatives by using the Yeast Two-Hybrid Assay and the Enzyme linked Immunosorbent Assay. *Env. Tox. Chem.* 28, 204-208.

Vo T.T., Y. Y., Choi KC, Jeung EB. (2010). Potential estrogenic effect(s) of parabens at the prepubertal stage of a postnatal female rat model. *Reprod Toxicol Jun*;29(3): 306-316.

Yamamoto, H., Tamura, I., Hirata, Y., Kato, J., Kagota, K., Katsuki, S., Yamamoto, A., Kagami, Y., and Tatarazako, N. (2011). Aquatic toxicity and ecological risk assessment of seven parabens: Individual and additive approach. *Science of The Total Environment* 410, 102-111.



## ANNEXE 1

### Présentation des intervenants

**PRÉAMBULE** : les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

### GROUPE DE TRAVAIL « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS » (GT PE) (2021-2024)

---

#### Présidente

Mme Sakina MHAOUTY-KODJA – Directeur de recherche – CNRS – Compétences : neuro-endocrinologie, comportement, système nerveux central, reproduction, perturbation endocrinienne.

#### Vice-président

M. René HABERT – Retraité de l'université Paris-Diderot – Compétences : endocrinologie, reproduction, développement, perturbateurs endocriniens, testicule, ovaire.

#### Membres

Mme Sylvie BABAJKO – INSERM – Paris – Compétences : perturbateurs endocriniens, bisphénols, fluor, tissus minéralisés, pathologies dentaires – cancers.

Mme Isabelle BEAU – INSERM – Paris Saclay – Compétences : reproduction, endocrinologie, ovaire, cellules germinales, autophagie.

M. Nicolas CABATON – INRAE – Toulouse – Compétences : toxicologie des contaminants chimiques alimentaires et environnementaux, perturbateurs endocriniens, xéno-métabolisme, métabolisme et lipidomique, systèmes *in vitro*.

Mme Marie-Chantal CANIVENC-LAVIER – INRAE – Dijon – Compétences : phytoestrogènes, mélanges de perturbateurs endocriniens, exposition précoce et biais expérimentaux, santé buccale et PE, métabolisme oxydatif, physiologie animale.

Mme Anne CHAUCHEREAU – INSERM, Institut Gustave Roussy, Villejuif – Compétences : cancer de la prostate, résistance, signalisation cellulaire, récepteur des androgènes, modèles cellulaires, modèles murins.

M. Nicolas CHEVALIER – CHU de Nice – Compétences : endocrinologie, clinique, translationnelle, thyroïde, testicule, épidémiologie.

Mr Jean-Baptiste FINI – CNRS – Paris – Compétences : perturbateurs endocriniens, thyroïde, écotoxicologie, reproduction, tests.

M. Guillaume GRENET – Université de Lyon 1 – Endocrino-diabétologue – Compétences : méthodologie en recherche clinique, méta-recherche (revue systématique et méta-analyse), évaluation et modélisation de l'effet clinique des médicaments, toxicologie clinique.

M. Matthieu KELLER – CNRS – Tours – Compétences : neuroendocrinologie, comportement animal, physiologie de la reproduction, perturbateurs endocriniens, biodiversité.

Mme Brigitte LE MAGUERESSE BATTISTONI – INSERM – Lyon – Compétences : métabolisme, obésité, endocrinologie, environnement, toxicologie, développement.

M. Christophe MINIER – Université du Havre – Compétences : écotoxicologie, contexte réglementaire, endocrinologie.

Mme Hélène MOCHE – Institut Pasteur de Lille – Compétences : toxicologie, perturbation endocrinienne.

Mme Claire PHILIPPAT – INSERM – Grenoble – Compétences : épidémiologie environnementale, santé publique, neurodéveloppement, fonction thyroïdienne, biosurveillance, biostatistiques.

M. Laurent SACHS – CNRS – Paris Santé et environnement – Compétences : endocrinologie expérimentale, identification et caractérisation des effets sur la santé : endocrinologie, perturbations endocrines (thyroïde), identification et évaluation des dangers, méthodes alternatives.

M. Nicolas VENISSE – CHU de Poitiers – Compétences : pharmacocinétique, toxicocinétique, perturbateurs endocriniens, santé environnementale, bioanalyse.

Mme Catherine VIGUIE – INRAE – Toulouse – Compétences : endocrinologie, perturbateurs endocriniens, toxicologie, pharmacologie.

Mme Charline WAREMBOURG – l'UMR 1085 Inserm (Irset, Rennes) – Compétences : épidémiologie, environnement, biostatistiques, santé publique, reproduction, métabolisme.

M. Ludovic WROBEL – en recherche d'emploi – Compétences : oncologie, neurobiologie, neurotoxicité, immunotoxicité, statistiques.

## **COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ**

---

- CES «Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP» (*seconde mandature, du 1<sup>er</sup> janvier 2013 au 31 août 2017*)

### **Président**

M. Jean-Ulrich MULLOT – Docteur en Pharmacie – Service de Santé des Armées.

### **Vice-présidente**

Mme Paule VASSEUR – Professeur de toxicologie, chercheur toxicologue écotoxicologue, émérite – Université de Lorraine.

### **Membres**

Mme Geneviève BAUMONT – Experte à l'IRSN. *Jusqu'au 26 octobre 2015.*

M. Dominique BICOUT – Ingénieur de recherche – ENV Lyon, EPSP-TIMC.

M. Jean-Marc BRIGNON – Ingénieur – INERIS.

M. Philippe BRONSART – Inspecteur de sûreté nucléaire- ASN. *Jusqu'au 26 octobre 2015.*

Mme Annie COURSIMAULT – Laboratoire central Préfecture de police. *Jusqu'au 1<sup>er</sup> juillet 2014.*

M. Jean-François CERTIN – Responsable de laboratoire et ingénieur-conseil CARSAT – Retraité.

M. Franck-Olivier DENAYER – Doyen de la Faculté Ingénierie et Management de la Santé – Maître de conférences en Toxicologie et Ecotoxicologie - Université de Lille Droit et Santé.

Mme Laurence DURUPT – Ingénieur, Chef de la section analyse de l'air – Laboratoire Central de la Préfecture de Police de Paris. *A partir du 1<sup>er</sup> juillet 2014.*

M. Laurent GERBAUD – Chef de Service - CHU de Clermont-Ferrand.

Mme Claire HABERT – Responsable de la Cellule de Toxicologie Industrielle et Environnementale – SNCF.

Mme Guillermina HERNANDEZ-RAQUET – Directrice de Recherche – INRA.

Mme Sophie LANGOUET – Directrice de Recherche – INSERM.

Mme Annabel MAISON – Expert assistance conseil risques chimiques – INRS. *Jusqu'au 6 avril 2016.*

Mme Laura MAXIM – Chargée de recherche – CNRS.

Mme Katrin MILLOCK – Professeur associé à Paris School of Economics – CNRS. *Jusqu'au 1<sup>er</sup> janvier 2016.*

M. Christian MOUGIN – Directeur de recherche – INRA.

M. Jean-Ulrich MULLOT – Docteur en Pharmacie – Service de Santé des Armées.

M. Fabrizio PARISELLI – Ingénieur d'étude toxicologue – CNRS.

Mme Sophie ROBERT – Expert assistance conseil risques chimiques et toxicologiques – INRS.

M. Bernard SALLES – Directeur d'unité INRA/université et professeur de Toxicologie - Université de Toulouse/INRA.

Mme Paule VASSEUR – Professeur de toxicologie, chercheur toxicologue écotoxicologue, émérite – Université de Lorraine.

M. Jean-Christophe VERGNAUD – Directeur de recherche – CNRS.

- CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (*quatrième mandature, du 1<sup>er</sup> janvier 2021 au 31 août 2024*)

### **Président**

M. Christophe MINIER – Professeur des Universités – Université Le Havre - Normandie.

### **Vice-président**

M. Fabrizio PARISELLI – Ingénieur de recherche toxicologue – CNRS.

### **Membres**

Mme Sylvie BALTORA-ROSSET – Professeur des Universités (Université Picardie Jules Verne) – Compétences : chimie analytique et évaluation des risques.

Mme Isabelle BILLAULT – Maître de conférences (Université Paris-Saclay) – Compétences : chimie organique, chimie analytique, propriétés physico-chimiques des substances.

M. Christophe CALVAYRAC – Maître de conférences (Université de Perpignan Via Domitia) – Compétences : chimie analytique, devenir environnemental, dégradation biotique et abiotique, microbiologie, écologie microbienne.

M. Gwenaël CORBEL – Chargé de recherche (CNRS) - Compétences : chimie des matériaux inorganiques, microparticules et nanoparticules.

M. Richard DANIELLOU – Professeur des universités (Université d'Orléans / AgroParisTech) - Compétences : biochimie, chimie organique, enzymes, cosmétiques.

M. Franck-Olivier DENAYER – Maître de conférences (Université de Lille) - Compétences : écotoxicologie, toxicologie, évaluation des risques sanitaires et environnementaux, perturbateurs endocriniens, nanoparticules, métaux, végétaux.

Mme Laure GEOFFROY – écotoxicologue (INERIS) - Compétences : environnement, écotoxicologie, nanomatériaux, perturbateurs endocriniens.

M. René HABERT – Professeur des Universités émérite (Université Paris Diderot) - Compétences : endocrinologie, reproduction, développement, perturbateurs endocriniens.

M. Philippe Juvin – Pharmacien toxicologue - Compétences : réglementations françaises et européennes, toxicologie, prévention des risques professionnels.

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants (Laboratoire de Fougères – Anses) - Compétences : génotoxicité, toxicologie, valeurs toxicologiques de référence, hépatotoxicité, métabolisme.

M. Nicolas LOISEAU – Directeur de recherche (INRAE) - Compétences : chimie, toxicologie, hépatotoxicologie, QSAR, pharmacologie.

M. Jean MARTINEZ – Professeur émérite (Université de Montpellier (Faculté de Pharmacie)) - Compétences : chimie, pharmacologie, endocrinologie.

M. Christophe MINIER – Professeur des Universités (Université Le Havre – Normandie) - Compétences : écotoxicologie, contexte réglementaire, endocrinologie, perturbateurs endocriniens.

M. Fabrizio PARISELLI – Ingénieur de recherche toxicologue – CNRS - Compétences : toxicologie, réglementation, santé et sécurité au travail, évaluation des risques.

M. Vincent RICHARD – Ingénieur de prévention (DRTS de Normandie) - Compétences : risque chimiques, réglementations, risques sanitaire, ICPE.

M. Bernard SALLES – Professeur émérite de l'Université de Toulouse, - Compétences : toxicologie, environnement et santé, cancérogenèse, NAMs.

Mme Paule VASSEUR – Professeur de toxicologie émérite de l'Université de Lorraine, chercheur toxicologue écotoxicologue - Compétences : toxicologie, santé publique, santé environnement, évaluation des risques sanitaires.

Mme Catherine VIGUIE – Directrice de recherche, vétérinaire (INRAE) - Compétences : endocrinologie, perturbateurs endocriniens, toxicologie, pharmacologie.

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique, contribution scientifique et validation**

Mme Johanna BERNERON - Cheffe de projets scientifiques – Direction de l'évaluation des risques, Unité REACH, CLP, PE

Mme Karen BURGA - Cheffe de projets scientifiques – Direction de l'évaluation des risques, Unité REACH, CLP, PE

Mme Claire BEAUSOLEIL - Cheffe de projets scientifiques – Direction de l'évaluation des risques, Unité REACH, CLP, PE

Mme Cécile MICHEL – Cheffe de l'Unité REACH, CLP, PE.

Agents de l'Unité Physico-Chimie et Méthodes d'analyse des Produits Réglementés (Direction de l'Evaluation des Produits Réglementés)

### **Secrétariat administratif**

Agents du Secrétariat commun des Unités de la Direction des Produits Réglementés jusqu'en septembre 2014 puis du Service d'Appui à l'Expertise (Direction de l'Evaluation des Risques).