

TOXICITE DES EXCIPIENTS EN PEDIATRIE

GENERALITES

De nombreux excipients peuvent entraîner des effets indésirables, dépendants de la dose ou indépendamment de la dose. Les fabricants sont tenus d'en déclarer certains sur les emballages et les notices des médicaments (tableau ci-après). Doivent ainsi être déclarés sur le récipient, l'emballage extérieur et l'information sur le médicament :

- tous les conservateurs
- tous les antioxydants
- tous les colorants
- certains arômes, édulcorants et exhausteurs de goût
- d'autres excipients divers

Liste des excipients à déclaration obligatoire⁽¹⁾

| Classe | Excipients |
|---|---|
| Conservateurs | Tous - Exemples : E210 (acide benzoïque) ; E211 (benzoate de sodium) ; E212 (benzoate de potassium) ; E213 (benzoate de calcium) ; E214 (éthylhydroxybenzoate) ; E215 (éthylhydroxybenzoate de sodium) ; E216 (propylhydroxybenzoate) ; E217 (propylhydroxybenzoate de sodium) ; E218 (méthylhydroxybenzoate) ; E219 (méthylhydroxybenzoate de sodium) ; E281 (propionate de sodium) |
| Antioxydants | Tous - Exemples : E300 (acide ascorbique) ; E301 (ascorbate de sodium) ; E223 (sodium metabisulfite) |
| Colorants | E102 (tartrazine) ; E104 (jaune de quinoléine) ; E110 (jaune orangé S) ; E120 (acide carminique, cochenille, carmin) ; E122 (azorubine) ; E123 (amarante) ; E124 (ponceau 4R) ; E127 (érythrosine) ; E129 (rouge allura AC) ; E131 (bleu patenté V) ; E132 (indigotine, carmin d'indigo) ; E133 (bleu brillant FCF) ; E141 (complexes cuivre-chlorophylles ou cuivre-chlorophyllines) ; E142 (vert acide brillant BS, vert S) ; E150 (caramel : ordinaire, de sulfite caustique, ammoniacal, au sulfite d'ammonium) ; E151 (noir brillant BN) ; E160 (bixine, norbixine, annatto) |
| Arômes, édulcorants, exhausteurs de goût | E 951 (aspartam) ; essence de bergamote ; cyclamate (acide et tous les sels : E952) ; vanilline ; ethylvanilline ; Glutamate (acide et tous les sels) ; saccharine (acide et tous les sels : E954) |
| Autres : à déclarer dans les médicaments ophtalmiques et ceux appliqués sur la peau et les muqueuses | E 913 (graisse de laine = lanoline et dérivés) ; laurylsulfate (tous les sels) ; macrogols de poids moléculaire jusqu'à 900 ; propylèneglycol |

Seuil de toxicité :

Les doses indiquées dans le présent document sont celles rapportées dans la littérature lorsqu'elles sont disponibles. Elles servent de guide pour l'utilisation et la formulation des médicaments. Dans certaines situations (ex soins intensifs ou prématuré), l'administration IV continue ou orale de médicaments a montré que des doses excessives dépassant largement les seuils préconisés sont administrées aux patients.^(7,18,19) Les conséquences cliniques ne sont pas connues à l'heure actuelle. Une évaluation du rapport bénéfices-risques doit toujours être réalisée dans ce type de situation. Le choix des produits utilisés devraient prendre en compte la présence des excipients et de leurs éventuels effets notoires.

Excipients en pédiatrie

Une large étude sur la toxicité des excipients en Néonatalogie a débuté au niveau européen depuis 2011 (Etude ESNEE European study of neonatal exposure to excipient). Une liste prioritaire d'excipients documentés comme toxiques a été établie et est en cours d'évaluation approfondie (propylenglycol, ethanol, polysorbate 80, propylparabène, sorbitol, sodium benzoate/acide benzoïque). La première monographie a été réalisée sur le propylenglycol, confirmant sa toxicité.^(28,29)

| Excipient | Voie d'admin. | Spécialité (Ex., non exhaustif !) | Seuil de toxicité (voir remarque page 1) | Toxicité | Précautions Contre-indications |
|---|---------------|---|--|--|---|
| Edulcorants | | | | | |
| Aspartam ^(2,3,4) | Per os | Amoxicilline® susp, Cellcept® susp, Co-Amoxicilline® susp | 10 mg/kg/j | Source de phénylalanine. Chez les enfants avec une phénylcétonurie : ↪ à éviter si homozygotes ↪ < 5 mg/kg/j si hétérozygotes Aucun cas de toxicité chez l'enfant décrit dans la littérature | |
| Fructose | Per os | Kaletra® sirop | Pas de dose seuil | Cariogène Chez les enfants avec un diabète sucré : dose max = 5 g Aucun cas de toxicité chez l'enfant décrit dans la littérature | Intolérance au fructose |
| | IV | <i>Pas de spécialité injectable disponible aux HUG et destinée à la pédiatrie contenant du fructose comme excipient</i> | | | |
| Glucose | Per os | Noxafil® sirop | Pas de dose seuil 5 g | Cariogène Si diabète sucré : prendre en compte la quantité de glucose Aucun cas de toxicité chez l'enfant décrit dans la littérature | Syndrome de malabsorption glucose/galactose |
| | IV | <i>Pas de spécialité injectable disponible aux HUG et destinée à la pédiatrie contenant du glucose comme excipient</i> | | | |
| Phénylalanine | IV | Granocyte® ser , Recormon® ser | Pas de dose seuil | Si phénylcétonurie : à prendre en compte Aucun cas de toxicité chez l'enfant décrit dans la littérature | |
| | Per os | <i>Pas de spécialité per os disponible aux HUG et destinée à la pédiatrie contenant de la phénylalanine comme excipient</i> | | | |
| Saccharose | Per os | Diflucan® susp, Klaciped® susp, Maltofer® gte et sirop, Mycostatine® susp, Sinecod® sirop, Tramal® gte, Vfend® susp, Zinat® susp, Zithromax® gran | Pas de dose seuil | Source de glucose et de fructose Cariogène Chez les enfants avec un diabète sucré : dose max = 5 g Aucun cas de toxicité chez l'enfant décrit dans la littérature | Intolérance au fructose Syndrome de malabsorption glucose/galactose Déficit en sucrase-isomaltase |
| Sirop de glucose hydrogéné ou maltitol liquide | Per os | Furosemide® sol, Propranolol® sol, Retrovir® sirop, Spironolactone® susp | Pas de dose seuil | Source de sorbitol métabolisé en fructose Léger effet laxatif à partir de 10 g Valeur calorique : 2.3 kcal/g de sirop Aucun cas de toxicité chez l'enfant décrit dans la littérature | Intolérance au fructose |
| Sorbitol | IV | Priorix® ser | Pas de dose seuil | Métabolisé en fructose et glucose | Intolérance au fructose |
| | Per os | Algifor® junior susp, Bactrim® sirop enfant, Enalapril® HUG sirop, Hydrochlorothiazide HUG | 0.5 g/kg ^(5,6) 20 g/kg chez l'adulte ⁽¹⁸⁾ | Léger effet laxatif (diarrhée osmotique) Valeur calorique 2.6 kcal/g de sorbitol Cas de diarrhées décrits à cette dose chez des enfants de 2 à 5 | |

| Excipient | Voie d'admin. | Spécialité (Ex., non exhaustif !) | Seuil de toxicité (voir remarque page 1) | Toxicité | Précautions Contre-indications |
|---|---------------|---|--|---|---|
| | | susp, Motilium® susp, Ranitidine sol, Sinecod® sirop, Spironolactone® susp, Tamiflu® susp, Tegretol® sirop | | ans ⁽⁴⁾ . Pas de cas décrit chez les prématurés ⁽⁷⁾ | |
| Conservateurs | | | | | |
| Alcool benzylique | IV | Cordarone® amp, Dalacin® C amp, Rivotril® amp, Solu-Cortef® fiol, Solu-Medrol® fiol Uromitexan® amp/fiol | 30-100 mg/kg/j toxicité rapportée > 100 mg/kg/j décès rapporté 10 mg/kg/j pour les enfants > 1 an ⁽⁸⁾ 5 mg/kg/j chez l'adulte ⁽¹⁸⁾ | Oxydé en acide benzoïque puis conjugaison avec glycine et formation d'acide hippurique. Toxique chez le NN (immaturité de la voie de détoxification de l'acide benzoïque). Réactions toxiques : acidose métabolique, dépression respiratoire chez les nourrissons et les enfants de < 3 ans. Des cas de décès ont été rapportés en néonatalogie ⁽⁹⁾ . La plus faible dose rapportée ayant entraîné un décès chez le nourrisson est 100 mg/kg/j ⁽⁸⁾ . Une toxicité non létale a été observée à des doses de 30-100 mg/kg/j. ⁽⁸⁾ | Ne devrait pas être administré aux prématurés ou aux nouveau-nés < 1 an |
| Parahydroxybenzoates et leurs esters (parabènes) | Per os | Bactrim® sirop enf, Dalacin® sirop, Enalapril® HUG sirop, Hydrochlorothiazide HUG susp Midazolam HUG sol, Oranol® gtte, Orfiril® sirop, Paspertin® gtte, Phenobarbital HUG sirop Prednisolone® P gtte, Propranolol® sol, Ranitidine sol Spironolactone® susp, Zovirax® susp | Pas de dose seuil | Réactions allergiques (éventuellement retardées) - exceptionnellement un bronchospasme – Aucun cas de toxicité chez l'enfant décrit dans la littérature | |
| Parahydroxybenzoates et leurs esters (parabènes) | IV | Adrenaline® amp (≠ HUG), Garamycin® amp/fiol, Gentalline® amp, Lidocaine® amp, Rapidocaine® amp, Toxogonin® amp | | Aucun cas de toxicité chez l'enfant décrit dans la littérature | |
| Composés de mercure organique (thiomersal...) | IV | Engerix® B-10 ser, Twinrix® 720/20 ser | Pas de dose seuil | Réactions allergiques Des cas de dermatite allergique de contact ont été rapportés ⁽¹²⁾ | |

| Excipient | Voie d'admin. | Spécialité (Ex., non exhaustif !) | Seuil de toxicité (voir remarque page 1) | Toxicité | Précautions Contre-indications |
|---|---------------|---|---|--|---|
| Phénol | IV | Sandostatine® | 50 mg en 10h ⁽²⁰⁾ | Métabolisation en phénylglucuronide et phénylsulfate et excrétion urinaire. Cytotoxique. ⁽²¹⁾ Dépression respiratoire, vomissements, toux et stridor lors d'exposition au phénol utilisé à hautes concentrations comme désinfectant. ⁽²²⁾ Comme conservateur, l'utilisation en perfusion IV continue à haut débit peut conduire à un dépassement du seuil de toxicité. | Ne pas utiliser les flacons de Sandostatine à 1mg/5mL en perfusion continue |
| Phénoxyéthanol dérivé de l'éthanol Conservateur (0.5 – 1%) ou désinfectant (2%) selon la concentration | topique | Octenisept (2% de phénoxyéthanol) | Pas de dose seuil | Absorbé par voie cutanée, métabolisé en acide phénoxyacétique au niveau hépatique, élimination urinaire Neurotoxicité rapportée chez trois adultes lors d'exposition occupationnelle chronique. ⁽³¹⁾ Aucun autre cas mis en évidence, malgré la large utilisation du phénoxyéthanol comme conservateur dans des préparations cosmétiques. ⁽³²⁾ | Largement utilisé dans les produits cosmétiques Recommandation pour les enfants de <3 ans en France ⁽³³⁾ - pas d'utilisation dans les produits destinés au siège - conc. max. 0.4% dans les autres produits |
| Antioxydants | | | | | |
| Sulfites | IV | Adrenaline® amp (toutes), Amikin® amp, Dopamine® amp Garamycin® amp/fiol, Gentalline® amp, Noradrenaline® amp, Obracin® fiol | Pas de dose seuil | A éviter chez les asthmatiques Rares réactions d'hypersensibilités sévères - bronchospasmes Chez les enfants, uniquement des cas d'exposition alimentaire décrits dans la littérature | |
| | Per os | <i>Pas de spécialité pour la voie per os disponible aux HUG et destinée à la pédiatrie contenant des sulfites</i> | | | |
| Solvants | | | | | |
| Ethanol | Per os | Furosemide® sol, Kaletta® sirop, Propranolol® sol, Ranitidine sol | 0.05 g (5% v/v) ⁽¹³⁾ Produits OTC : < 6 ans : 0.5% (v/v), 6-12 ans 5%, > 12 ans 10% ⁽¹⁸⁾ | Rapide absorption gastrointestinale et métabolisation en acetaldehyde puis oxidation en acétate. Pharmacocinétique chez le NN et l'enfant pas clair, déficit en alcool deshydrogénase. Risque de dépression du CNS (respiratoire et cardiovasculaire, sédation) Chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque (insuffisance hépatique, épilepsie) : | |
| | IV | Adalat® pro infusione fiol, Bactrim® amp, Prograf® amp Prostin® VR amp, Sandimmun® amp, Simdax® | | | |

| Excipient | Voie d'admin. | Spécialité (Ex., non exhaustif !) | Seuil de toxicité (voir remarque page 1) | Toxicité | Précautions Contre-indications |
|------------------------------------|---------------|---|---|--|---|
| | | fiol, Tavegyl® amp, Tora-dol® amp | Concentration sanguine maximale : 25 mg/100 mL ⁽¹¹⁾ | - 100 mg < dose < 3g : à prendre en compte - > 3 g : idem et peut en plus modifier les effets d'autres médicaments Aucun cas de toxicité chez l'enfant décrit dans la littérature | |
| Polysorbate 80 * | IV | Cordarone® amp, Infanrix hexa® fiol, Influvac® ser, Novoseven® fiol, Poliorix® fiol, Tuberculine® PPDT fiol | Pas de dose seuil | Un cas rapporté dans la littérature chez un prématuré : toxicité hépatique (cholestase, ascite), rénale et thrombocytopenie^(14,15) | |
| Propylène glycol et esters | IV | Bactrim® amp, Mephamesone® amp, Perlinganit® amp/fiol, Rivotril® amp | OMS: acceptable 20 mg/kg/j⁽¹⁰⁾ 25 mg/kg/j chez l'adulte⁽¹⁸⁾ Toxicité: 200 mg/kg/jour chez l'enfant | Métabolisé en acide lactique et pyruvique et éliminé par urine. Hémolyse - dépression du SNC - convulsion - hyperosmolarité - acidose lactique – ototoxicité – effets cardiovasculaires Symptômes semblables à ceux de l'alcool. Symptômes dès 1 à 1.4 g/L (conc. sanguine) ^(27,29) 1 cas d'acidose lactique chez l'enfant décrit dans la littérature⁽¹¹⁾ 1 cas de délirium chez un enfant de 15 ans après perfusion à hautes doses d'Esmolol (20 – 400 mcg/kg/min) contenant du propylenglycol et de l'éthanol⁽²⁷⁾ L'exposition aux soins intensifs de pédiatrie peut être importante (0.002 mg/kg à 250 mg/kg/jour)⁽³⁰⁾ | Monitoring du gap osmotique préconisé |
| | Per os | Furosemide® sol, Kaletra® sirop, Propranolol® sol, Spironolactone® susp | | Faible toxicité Aucun cas de toxicité chez l'enfant décrit dans la littérature | Kaletra® sirop contre-indiqué < 6 mois |
| Huile de soja | IV | Ambisome® fiol, Disoprivan® fiol, Propofol® fiol, Etomidat® Lipuro amp, Nutriflex lipid special®, Lipofundin® | Pas de dose seuil | Réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique et urticaire) Aucun cas de toxicité chez l'enfant décrit dans la littérature | Allergie à l'arachide ou au soja. |
| Huile de ricin (castor oil) | IV | Prograf® amp, Sandimmun® amp | Pas de dose seuil | Réactions allergiques sévères (hypotension, dyspnée, trouble de la circulation) Aucun cas de toxicité chez l'enfant décrit dans la littérature | Non recommandé chez les enfants < 3 ans ⁽¹⁶⁾ |
| | Per os | Kaletra® sirop | Pas de dose seuil | Troubles digestifs et des diarrhées Aucun cas de toxicité chez l'enfant décrit dans la littérature | |
| Autres | | | | | |
| Aluminium | IV | Desferal® fiol, Engerix-B10® | Normes | Toxicité neurologique - myofasciite à macrophages | |

| Excipient | Voie d'admin. | Spécialité (Ex., non exhaustif !) | Seuil de toxicité (voir remarque page 1) | Toxicité | Précautions Contre-indications |
|---|---------------|---|--|---|---|
| (sous forme d'hydroxyde ou de phosphate) * | | ser, Havrix 720® ser, Infanrix® (tous-fiol/ser), NeisVac-C® ser Prevenar® ser, Twinrix 720/20® ser | européennes : 15 mg/L | Réactions cutanées (prurit, érythème, induration) Nombreux cas de toxicité décrits en pédiatrie dans la littérature | |
| | | Contamination des solutions d'alimentation parentérale | FDA : 5 µg/kg/j | Complications hépatiques (cholestase) - osseuses (ostéomalacie) - neurologiques (cas décrits avec 45 µg/kg/j) ⁽¹⁷⁾ | |
| Glycérol | Per os | Enalapril® HUG sirop, Oranol® gte, Hydrochlorothiazide HUG susp, Kaletra® sirop, Lipofundin® fiol, Nutriflex® Lipid Special flex, PeriOlimel® peri flex, Phenobarbital HUG sirop, Retrovir® sirop | 10 g/dose | Maux de tête - troubles digestifs - diarrhée Aucun cas de toxicité chez l'enfant décrit dans la littérature | |
| Latex | IV | Prevenar® ser, Zofran® ser | Pas de dose seuil | Le contenant en latex peut provoquer des réactions allergiques sévères Pour connaître les produits contenant du latex : http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/latex.pdf Nombreux cas d'allergie décrits en pédiatrie dans la littérature | |
| DEHP (di(2-ethylhexyl)phthalate) | IV, PO | Plastifiant contenu dans certains matériaux en PVC (ex. perfusion, ventilation, nutrition orale-entérale) | PO 0.05 mg/kg/j ⁽²³⁾ FDA tolerable intake ⁽²⁴⁾ : IV 0.6 mg/kg/j PO 0.04 mg/kg/j | Cytotoxique et toxique pour la reproduction. Cas de cholestases et hépatotoxicité décrits chez des prématurés possiblement liés à une extraction du DEHP du matériel d'ECMO et des poches de nutriments parentérales ⁽²⁵⁾ | Haut risque en néonatalogie –éviter matériel avec DEHP et PVC |

* Pas inscrits sur la liste des excipients à effet notoire⁽²⁶⁾

Références :

(1) Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments n° 812.212.22 (2006); (2) Effets indésirables des excipients et adjuvants pharmaceutiques chez les patients pédiatriques ? Gsasa news 2002;16:10-1; (3) Butchko H. Aspartame : review of safety. Reg Tox Pharm 2002;35:1-93; (4) American Academy of Pediatrics. « Inactive » ingredients in Pharmaceutical Products : Update 1997;99:268-78; (5) Margaret L. et al. Sorbitol is a possible risk factor of diarrhea in young children. J Am Dietetic Ass 1997;97:532-4; (6) Hoekstra JH. Sorbitol in oral liquid Cisapride. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;27:374-5; (7) Whittaker A et al. Toxic additives in medication for preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2009;94:F236-240; (8) Woods D. Adverse effects of excipients. In : Formulation in Pharmacy Practice (EMixt), 2^e Ed; (9) American Academy of Pediatrics. Benzyl alcohol : toxic agent in neonatal units. Pediatrics 1983;72:356-8; (10) Liste des excipients à effet notoire parue au JO (2007); (11) Mc Connell JR et al. propylene glycol toxicity following continuous etomidate infusion for the control of refractory cerebral edema. Neurosurgery 1996;38:232-3; (12) Fernandez Vozmediano JM. et al. Allergic contact dermatitis in children. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005;19:42-6; (13) Comité de coordination de toxicovigilance. Avis sur le seuil d'éthanol dans les solutions buvables administrées à l'enfant (2006); (14) Bove KE et al. Vasculopathic hepatotoxicity associated with e-Ferol syndrome in low-birth-weight-infants. JAMA 1985;254:2422-30; (15) Alade SL et al. Polysorbate 80 and E-Ferol toxicity. Pediatrics 1986;77:593-7; (16) Fusier I et al. Excipients "à effet notoire" : analyse et mise à disposition des informations pour les professionnels de santé. J Pharm Clin 2004;23:149-56; (17) Bishop NJ et al. Aluminium neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. N Eng J Med 1997;336:1557-61; (18) Nahata MC. Safety of "inert" additives or excipients in pediatric medicines. Arch Dis Child fetal neonatal Ed 2009; 94:F392-393; (19) Shehab N et al. Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates. Pediatr Crit Care Med 2009; 10:256-259; (20) Kibbe AH. (Ed). Handbook of pharmaceutical excipients. 3e Ed, 2000; disponible pour HUG sous <https://www.medicinescomplete.com/mc/>; (21) Geier DA et al. The relative toxicity of compounds used as preservatives in vaccines and biologics. Med Sci Monit 2010;16:SR21-7; (22) Spiller HA et al. A five year evaluation of acute exposures to phenol disinfectant (26%). J Toxicol Clin Toxicol 1993;31:307-13; (23) Welle F et al. Migration von Weichmachern aus PVC Schläuchen in enterale Nahrungslösungen. Pharmazie 2005;3:17-21; (24) Health Care Without Harm. Aggregate Exposures to Phthalates in Humans. 2002 http://www.noharm.org/lib/downloads/pvc/Agg_Exposures_to_Phthalates.pdf; (25) Schettler T. DEHP: exposures during medical care of infants. http://www.noharm.org/lib/downloads/pvc/DEHP_Exposure_of_Infants.pdf; (26) Liste des excipients à effets notoire du 14.05.2010; (27) Kapitein B et al. Propylenglycol-related delirium after esmolol infusion. Ann Pharmacother 2014; 48:940-2; (28) Graham S, Turner M. Infant 2011;7196-199; (29) Vaconsin P et al. First ESNEE excipient monograph <http://www.eahp.eu/sites/default/files/grp-001.pdf>; (30) Patel C et al. Propylenglycol intake from medications used on paediatric intensive care. Arch Dis Child 2014;99:e3; (31) Morton WE. Occupational phenoxyethanol neurotoxicity: a report of three cases. J Occup Med 1990;32:42-5; (32)

Schmuck G, Steffens W, Bomhard E. 2-Phenoxyethanol: a neurotoxicant? Arch Toxicol 2000;74:281-3 ; (33) ANSM. Evaluation du risqué lié à l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques. 2012
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0b46fedc079e8bb174a40b7b6f16d04c.pdf