

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 thrombocytopénie^(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