



Exposition des nouveau-nés aux parabènes via les médicaments administrés durant leur hospitalisation

G. Binson, A. Cariot, N. Venisse, M. Di Maio, S. Rabouan, K. Beuzit, A. Dupuis

► To cite this version:

G. Binson, A. Cariot, N. Venisse, M. Di Maio, S. Rabouan, et al.. Exposition des nouveau-nés aux parabènes via les médicaments administrés durant leur hospitalisation. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2020, 78, pp.343 - 350. <10.1016/j.pharma.2020.01.005>. <hal-03490136>

HAL Id: hal-03490136

<https://hal.science/hal-03490136v1>

Submitted on 16 Jun 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Exposition des nouveau-nés aux parabènes via les médicaments administrés durant leur hospitalisation

Neonates exposure to parabens through medicines administered to inpatients

Guillaume Binson^{a,b}, Axelle Cariot^{a,b}, Nicolas Venisse^a, Massimo Di Maio^c, Sylvie Rabouan^a, Karine Beuzit^b, Antoine Dupuis^{a,b}

^a Centre d'investigation clinique CIC Inserm 1402, Axe HEDEX (Health-Endocrine Disruptors-EXposome), 6 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France

^b Service Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, 6 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France

^c Pédiatrie, réanimation et néonatalogie, Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes, 4 Rue du Professeur Robert Debré, 30029 Nîmes, France

Auteur correspondant : Guillaume Binson. Service Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, 6 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France. Téléphone : (+33) 05.49.44.49.93. Fax : (+33) 05.49.44.39.72. E-mail : guillaume.binson@univ-poitiers.fr

Résumé (250 MOTS)

Objectifs

L'objectif de cette étude a été de quantifier l'apport en parabènes dû à l'administration des médicaments chez les nouveau-nés durant l'hospitalisation qui fait suite à leur naissance.

Méthodes

Une étude monocentrique prospective a été réalisée dans un service de néonatalogie afin de recueillir l'ensemble des prescriptions. Une liste exhaustive des médicaments contenant des parabènes commercialisés en France a été répertoriée à partir de la base de données Thériaque. Cette liste a été croisée avec les prescriptions recueillies afin d'établir un profil d'exposition aux parabènes. Pour chaque médicament prescrit contenant des parabènes, un dosage par HPLC-UV a été réalisée afin de déterminer la dose journalière de parabènes moyenne reçue par les nouveau-nés hospitalisés.

Résultats

Plus de 300 spécialités commercialisées en France contiennent au moins un parabène. Dans la majorité des cas, les médicaments contiennent une association de méthylparabène et de propylparabène.

Tous les nouveau-nés hospitalisés ($n = 22$) ont été exposés au moins une fois au méthylparabène et au propylparabène via les médicaments tandis que 50% ont été exposés au propylparabène. La dose journalière moyenne reçue était plus importante chez les nouveau-nés à terme ($572,0 \pm 249,0$ versus $414,6 \pm 294,1$ $\mu\text{g/kg/j}$ pour le méthylparabène) mais la fréquence d'exposition étaient plus importantes chez les nouveau-nés prématurés (65,0 versus 78,6 % pour le méthylparabène) ainsi que les doses cumulées ($1421,5 \pm 758,8$ versus $8618,7 \pm 7922,3$). Ces doses sont inférieures aux valeurs toxicologiques de référence mais ces dernières ne prennent pas en compte l'effet perturbateur endocrinien de ces composés.

Conclusions

Ces résultats démontrent que les médicaments sont une source importante d'exposition aux parabènes chez les nouveau-nés hospitalisés après leur naissance. Ces résultats doivent inciter les industriels et les professionnels de santé à privilégier des prises en charge thérapeutiques sans parabènes.

Mots-clés : Nouveau-nés; Parabènes; Perturbateur endocriniens; Médicaments; Exposition

56 Abstract (250 words) :

57 **Objectives**

58 The objective of this study was to quantify parabens intake due to drug administration in neonates
59 during hospitalization following their birth.

60 **Method**

61 A monocentric prospective study was performed into a neonatology unit to collect all drug
62 prescriptions. An exhaustive list of parabens containing medicines commercialized in France was
63 completed from Theriaque® database. This list was combined with drug prescription to establish an
64 exposure profile to parabens. For each paraben containing medicines, a HPLC-UV assay was
65 performed to determine the average daily intake of paraben received by hospitalized neonates.

66 **Results**

67 More than 300 medicines commercialized in France contain at least one paraben. A combination of
68 methylparaben and propylparaben was found in most cases.

69 All hospitalized neonates (n = 22) were exposed at least once to methylparaben and propylparaben
70 through medicines while 50% were exposed to ethylparaben. The average daily intake was higher in
71 term newborns ($572,0 \pm 249,0$ versus $414,6 \pm 294,1$ $\mu\text{g/kg/j}$ for methylparaben) but frequency was
72 higher in prematures (65,0 versus 78,6 % for methylparaben) as well as cumutives doses($1421,5 \pm$
73 $758,8$ versus $8618,7 \pm 7922,3$). These doses are lower than toxicological reference values but these
74 latter do not take into account endocrine disrupting effects of these compounds.

75 **Conclusions**

76 These results highlight medicines as a high source of exposure to parabens in hospitalized neonates.
77 It should encourage pharmaceutical companies and health professionnall to prioritize therapeutic cares
78 without parabens.

79

80 **Keywords :** Neonates; Parabens; Endocrine disruptors; Drugs; Exposure

81 Introduction

82 Ces dernières années, l'incidence des maladies chroniques et notamment des pathologies
83 endocriniennes a progressé de façon importante en France comme au niveau mondial. L'OMS parle
84 même d'une épidémie mondiale (1). Une des hypothèses avancées se fonde sur l'origine
85 développementale de la santé et des maladies (DOHaD) selon laquelle la période prénatale et les
86 premières années de vie sont des phases critiques où s'établit une susceptibilité à diverses
87 pathologies chroniques (2,3). D'après ce concept, le développement précoce du fœtus et de l'enfant
88 (*in utero* et durant les premières années de la vie postnatale) serait particulièrement sensible à
89 l'impact des facteurs nutritionnels et environnementaux (chimiques, infectieux) avec des
90 conséquences déterminantes sur l'apparition ultérieure de pathologies (développement de cancers,
91 obésité, maladies métaboliques...) (4).

92 Parmi les facteurs environnementaux, les perturbateurs endocriniens (PE) sont de plus en plus
93 suspectés. Les PE sont définis comme des substances ou mélanges de substances, qui altèrent les
94 fonctions du système endocrinien et de ce fait induisent des effets néfastes dans un organisme
95 intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations (5,6). De nombreux travaux ont permis
96 d'améliorer les connaissances de l'impact des PE sur la santé humaine. L'Endocrine Society, la
97 Commission Européenne ou encore l'Agence Européenne de l'Environnement, concluent toutes que
98 les PE ont des effets néfastes sur l'appareil reproducteur (infertilité, malformations, cancers) (7–9).
99 Des liens ont été montrés entre l'exposition du fœtus aux PE et la mauvaise qualité du sperme (10).
100 Sur la base de ces éléments, ces sociétés savantes mettent en avant le besoin de statuer sur un
101 consensus appelant à agir (11).

102 Les PE sont retrouvés dans de nombreuses familles chimiques, que ce soient des molécules
103 naturelles (hormones, nitrates) ou de synthèse (pesticides, résidus médicamenteux, conservateurs,
104 plastifiants). Parmi ces familles est retrouvée celle des parabènes. Cette famille de molécules,
105 largement utilisées depuis près d'un siècle dans les aliments, les cosmétiques et les médicaments,

106 regroupe les esters de l'acide parahydroxybenzoïque. Le méthylparabène, l'éthylparabène, le
107 propylparabène et le butylparabène sont les composés les plus fréquemment retrouvés. Ces
108 molécules sont suspectées d'être à l'origine d'effet sur la santé humaine. Ainsi, plusieurs études ont
109 démontré le lien entre l'exposition aux parabènes et des effets perturbateurs endocriniens chez
110 l'homme, avec notamment des effets sur les concentrations en hormones sexuelles, en hormones
111 thyroïdiennes ou encore sur le développement de cancers (12–16). Récemment, il a également été
112 démontré un lien entre l'exposition aux parabènes et une accélération de la puberté chez les
113 garçons (17). Face à ces données, les autorités sanitaires nationales et internationales
114 recommandent d'en limiter leur utilisation. Ainsi, l'Union Européenne a prévu d'en restreindre
115 l'utilisation chez l'enfant de moins de 3 ans (propyl- et butylparabène) voire d'en interdire
116 complètement l'utilisation (isopropyl-, isobutyl-, phényl-, benzyl- et pentylparabène) (18) . De la
117 même façon, une tentative d'inscrire l'interdiction complète de ces produits dans la loi française a
118 été lancée en 2011. L'European Medicine Agency (EMA) a, quant à elle, entamé une série de
119 réflexions sur l'utilisation du méthyl et du propylparabène dans les médicaments utilisés par voie
120 orale (19). A l'heure actuelle, l'EMA considère que les preuves cliniques concernant les effets des
121 parabènes sont insuffisantes, tout en soulignant le risque plus grand pour la population pédiatrique.
122 L'EMA recommande que l'utilisation de parabènes comme conservateurs dans un médicament
123 nécessite une justification toute particulière et que l'utilisation de ces substances soit évitée, en
124 particulier en cas de formulation pédiatrique. Enfin, la concentration utilisée doit être la plus basse
125 possible. De même, en l'absence de consensus sur les effets des parabènes sur la santé, l'Académie
126 Nationale de Pharmacie a émis des recommandations notamment pour limiter l'utilisation des
127 parabènes dans les médicaments destinés aux jeunes enfants (20).

128 En effet, le nouveau-né est particulièrement vulnérable à l'exposition aux PE du fait du
129 développement des grands systèmes à cette période de la vie et notamment du développement du
130 système endocrinien. Avec la période fœtale, le début de la période postnatale constitue une fenêtre
131 de susceptibilité importante aux perturbateurs endocriniens avec la poursuite du développement du

système nerveux central et la mise en place et l'activation des mécanismes de rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadique (13). Cette susceptibilité est encore plus vraie chez les nouveau-nés prématurés dont le développement est moins avancé. Par ailleurs, il existe un risque de surexposition lié à l'immaturité de leur système métabolique car les parabènes subissent un important métabolisme hépatique conduisant à la formation de métabolites n'ayant pas démontré d'effets perturbateurs endocriniens (21). Le prématuré présente donc un risque d'accumulation, en particulier lors d'une administration répétée. L'immaturité de la fonction rénale peut également participer à cette accumulation en diminuant l'excrétion de la forme inchangée des parabènes (22).

Cette population est également très exposée aux médicaments pour prévenir ou traiter les pathologies fréquemment retrouvées dans cette population. Leurs particularités physiologiques impliquent l'utilisation de formes pharmaceutiques susceptibles de contenir plus fréquemment des conservateurs comme les parabènes (formes orales liquides, formes injectables). Cette hypothèse est corroborée par deux études qui ont mis en évidence une augmentation des concentrations urinaires et sanguines en parabènes par rapport à une population adulte. Les auteurs avançant que l'utilisation intensive de médicaments contenant des parabènes chez les nouveau-nés prématurés hospitalisés dans des unités de soins intensifs conduirait à une exposition plus importante que la population générale (23,24).

C'est pourquoi il est indispensable d'explorer les pratiques de prise en charge des nouveau-nés, et plus particulièrement des prématurés, hospitalisés dans les services de néonatalogie français, afin d'identifier clairement dans quelle mesure les médicaments peuvent être une source d'exposition aux parabènes. Aussi, l'objectif de cette étude a été d'identifier les médicaments contenant des parabènes utilisés en réanimation néonatale dans un CHU français et de quantifier l'apport en parabènes via ces médicaments chez les nouveau-nés hospitalisés.

Matériel et méthode :

157 L'identification des médicaments comportant des parabènes dans leur formulation a été réalisée à
158 partir de la base de données Thériaque®, par utilisation de la recherche de spécialités avec
159 excipients. Quatre parabènes ont été recherchés sous leur forme parent ou sous leur forme de sel
160 sodique (Tableau 1).

161 Tous les patients hospitalisés dès leur naissance dans le service de réanimation néonatale du CHU de
162 Poitiers ont été inclus dans l'étude. La période d'inclusion s'est étendue du 01/11/2017 au
163 30/11/2017. Le recueil des prescriptions médicamenteuses a été réalisé tout au long de leur
164 hospitalisation dans le service de réanimation néonatale. Pour chaque patient, les données suivantes
165 ont été recueillies : poids, sexe, âge gestationnel à la naissance, durée d'hospitalisation ainsi que
166 l'ensemble des prescriptions médicamenteuses (dénomination commune internationale, laboratoire
167 pharmaceutique, posologie, voie d'administration, durée de traitement). Ces données ont été
168 recueillies conformément au cadre de la méthodologie de référence MR-001 pour laquelle notre
169 hôpital est accrédité par la CNIL.

170 La liste des médicaments prescrits aux nouveau-nés hospitalisés a été confrontée à celle des
171 médicaments contenant des parabènes. Pour chaque médicament prescrit et identifié comme
172 contenant des parabènes, un dosage par chromatographie liquide haute performance avec détection
173 ultraviolet (HPLC-UV) a été réalisé afin de déterminer la quantité exacte de parabènes contenus dans
174 chaque spécialité. Brièvement, l'appareillage chromatographique était composé d'une pompe L6220
175 (Merck®, Lyon, France), d'un injecteur 717 plus (Waters®, Milliford, USA), d'un détecteur UV 486
176 (Waters®, Milliford, USA) réglé sur une longueur d'onde de 254 nm et d'un système de traitement de
177 données (EZchrom Elite®). La phase mobile (1 mL/min) était constituée d'un mélange d'acétonitrile
178 et d'eau (40/60, v/v) tandis que la séparation était assurée par une colonne Purospher C18 Lichrocart
179 (150 x 4,6 mm, 5 µm, Merck®, Lyon, France). L'extraction des parabènes a été réalisé en diluant au
180 20^{ème} chaque médicament dans de l'acétonitrile. La solution obtenue a ensuite été vortexée pendant
181 30 secondes et soniquée pendant 10 minutes. Après centrifugation, le supernageant a été dilué au

182 5^{ème} ou 20^{ème} avec un mélange eau/acétonitrile (50/50). Pour chaque médicament, le rendement
183 d'extraction était compris entre 90 et 100%.

184 La méthode de dosage a été validée selon les recommandations du chapitre « Validation de méthode
185 analytique » du guide GERPAC/SFPC (25). La méthode était linéaire sur la gamme d'étalonnage
186 utilisée ($r^2 \geq 0,997$) et la limite de quantification était de 0,13 µg/mL. Les coefficients de variation de
187 la précision étaient inférieurs à 12% et les taux de recouvrement de la justesse étaient compris entre
188 92 et 113%.

189 Les quantités journalières moyennes et cumulées de parabènes administrées ont été calculées en
190 tenant compte des concentrations obtenues pour chaque spécialité et des doses prescrites. Ce calcul
191 été réalisé pour chaque enfant inclus. La fréquence d'exposition a été calculée en faisant le rapport
192 du nombre de jours où un patient a reçu des médicaments contenant des parabènes sur le nombre
193 total de jours d'hospitalisation du patient, exprimé en pourcentage.

194 Les patients ont été répartis en deux groupes en fonction de l'âge gestationnel à la naissance :
195 nouveau-né à terme (âge gestationnel supérieur à 37 SA) ou prématurité (âge gestationnel inférieur
196 à 37 SA). Une analyse statistique basée sur un test de Student a été réalisé pour comparer ces 2
197 groupes ($\alpha = 5\%$).

198

199 **Résultats :**

200 La consultation de la base de données Thériaque® a permis de répertorier 393 spécialités
201 pharmaceutiques contenant des parabènes, soit environ 4% de l'ensemble des spécialités
202 commercialisées en France. Le méthylparabène et le propylparabène sont les 2 composés les plus
203 fréquemment retrouvés tandis que l'éthylparabène et le butylparabène sont plus faiblement
204 présents. La répartition des différents parabènes dans les spécialités médicamenteuses est présentée
205 dans le Tableau 2. Parmi les spécialités identifiées, 65% comportaient une association de deux
206 parabènes dont l'association méthylparabène et propylparabène est majoritaire. Concernant les

voies d'administration, les formes galéniques destinées à la voie orale représentent 73,8 % des médicaments comportant des parabènes avec une majorité de formes liquides (suspensions buvables, sirops...) (Tableau 3).

L'étude prospective permettant le recueil des prescriptions médicamenteuses a permis d'inclure et de suivre vingt-deux enfants durant toute leur durée d'hospitalisation dans le service de réanimation néonatale du CHU de Poitiers. Parmi eux, 17 étaient des nouveau-nés prématurés (âge gestationnel moyen à la naissance : $27,8 \pm 2,6$ SA) et 5 étaient des enfants nés à terme (âge gestationnel moyen à la naissance : $38,2 \pm 1,8$ SA). Les principales caractéristiques de la population étudiée sont présentées dans le Tableau 4. Le choix d'inclure les nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale s'est fait au regard des nombreux médicaments administrés à cette population.

Au total, 440 prescriptions ont été recueillies et analysées. Le nombre moyen de médicaments par prescription était de $6,7 \pm 1,95$ et 81,1% d'entre elles comportaient au moins un médicament contenant des parabènes. Tous les enfants inclus dans l'étude ont été exposé au moins une fois au méthylparabène et au propylparabène tandis que 45,4% ont été exposés à l'éthylparabène. Aucun enfant n'a été exposé au butylparabène. Tous composés confondus, la durée moyenne d'exposition des nouveau-nés était de $16,9 \pm 13,9$ jours. Pour les nouveau-nés prématurés, la durée moyenne d'exposition était de $20,0 \pm 13,5$ jours et la fréquence d'exposition moyenne de $78,6 \pm 20,1$ % en relation avec la durée moyenne d'hospitalisation qui était de $26 \pm 17,3$ jours. Chez les nouveau-nés à terme, la durée moyenne d'exposition était de $3,2 \pm 2,6$ jours et la fréquence d'exposition moyenne de $65,0 \pm 37,9$ % en relation avec la durée moyenne d'hospitalisation qui était de $4,8 \pm 2,3$ jours (Tableau 6).

Parmi les médicaments prescrits, huit d'entre ont été identifiés comme contenant des parabènes. Parmi eux, deux étaient des préparations hospitalières. Six étaient des formes orales liquides et deux des formes injectables prêts à l'emploi. Les dosages réalisés sur ces 8 médicaments sont présentés

231 dans le Tableau 5. En moyenne, chaque nouveau-né a reçu 2,8 médicaments différents contenant
232 des parabènes.

233 La quantité moyenne de parabènes reçue par chacun des 22 patients a été calculée à partir des
234 concentrations obtenues lors du dosage par HPLC-UV des parabènes dans les spécialités concernées.
235 Les quantités moyennes et cumulées de parabènes reçues par les nouveau-nés sont présentées dans
236 le Tableau 6. Aucune différence significative n'a été observée entre les prématurés et les nouveau-
237 nés à terme concernant les quantités moyennes ($p = 0,271$, $0,355$ et $0,258$ pour le méthyl-, l'éthyl- et
238 le propylparabène respectivement). Pour les quantités cumulées, une différence significative a été
239 observée entre les 2 groupes pour le méthyl- et le propylparabène ($p < 0,01$) mais pas pour
240 l'éthylparabène ($p = 0,13$).

242 **Discussion :**

243 Cette étude met en évidence le fait que les nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale sont
244 particulièrement exposés aux parabènes via les médicaments qui leur sont administrés. En effet,
245 l'ensemble des nouveau-nés inclus dans notre étude prospective ont reçu au moins une fois du
246 méthyl- et du propylparabène durant leur hospitalisation tandis que près de la moitié ont été
247 exposés à l'éthylparabène. En revanche, aucun enfant n'a été exposé au butylparabène. Cette
248 différence d'exposition entre les composés de la même famille est cohérente avec leur répartition
249 dans les spécialités pharmaceutiques. En effet, le méthyl- et le propylparabène sont les parabènes les
250 plus retrouvés dans la composition des médicaments, notamment en combinaison afin d'obtenir un
251 effet synergique. L'effet antimicrobien augmente avec la taille de la chaîne alkyl tandis que la
252 solubilité diminue en fonction du même paramètre. Par ailleurs, si les médicaments impliqués
253 appartiennent à des classes pharmaceutiques différentes (diurétiques, antalgiques, antiinfectieux...),
254 ils ont tous une forme galénique liquide, souvent présentée en flacon multidose, dont la stabilité
255 (microbienne et physico-chimique) peut être plus difficile à maintenir. Ces formes nécessitent alors
256 l'ajout de conservateurs en tant qu'excipients pour répondre aux critères de la Pharmacopée

257 Européenne (26). De plus, les nouveau-nés hospitalisés en réanimation, étant donné leurs
258 pathologies et leurs caractéristiques physiologiques, reçoivent plus souvent des traitements
259 injectables ainsi que des formes orales liquides. Parmi les médicaments impliqués, deux étaient des
260 préparations hospitalières, il est donc important d'en tenir compte pour évaluer le risque
261 d'exposition mais également d'inciter les pharmaciens hospitaliers au développement et à
262 l'utilisation de préparations sans parabènes (27).

263 Un autre facteur de variation d'exposition identifié dans cette étude est l'âge gestationnel à la
264 naissance. Ainsi, si les nouveau-nés prématurés reçoivent des doses journalières moyennes moins
265 importantes que les nouveau-nés à terme, quel que soit le parabène évalué, la fréquence
266 d'exposition est plus importante dans cette population, excepté pour l'éthylparabène. Un nouveau-
267 né prématuré aura donc plus de risque d'être exposé au méthyl- et au propylparabène qu'un enfant
268 né à terme. Par ailleurs, la dose cumulée reçue sur la durée d'hospitalisation est plus importante
269 chez le prématuré pour les trois parabènes.

270 Ces données, même si obtenues sur un échantillon restreint, démontrent que les nouveau-nés
271 hospitalisés sont particulièrement à risque d'être exposés aux parabènes via les médicaments, en
272 plus des autres sources d'exposition potentielles (alimentation, cosmétiques). Nos résultats
273 montrent également une variabilité importante en termes d'exposition aux parabènes pouvant
274 s'expliquer par la diversité des pathologies et donc des traitements prescrits dans cette population
275 de patients.

276 Peu d'études se sont intéressées à l'exposition des nouveau-nés aux excipients des médicaments de
277 façon générale et aux parabènes en particulier. Cependant, toutes sont en accord avec nos résultats.
278 Trois études, menées en Estonie, au Brésil et en Espagne, ont décrit l'exposition des nouveau-nés aux
279 excipients des médicaments considérés comme nocifs, incluant les parabènes (28–30). Ces études
280 étaient rétrospectives et, comme nous, limitées à un unique service (deux pour l'Estonie). Nos
281 résultats sont en accord avec ces études qui ont mises en évidence la prescription très fréquente de

282 médicaments contenant des parabènes chez les nouveau-nés hospitalisés. Elles ont également
283 montré que ces prescriptions étaient plus fréquentes chez les enfants prématurés. En revanche,
284 aucune d'entre elles n'a quantifié cette exposition aux parabènes via les médicaments.

285 Une autre étude, réalisée dans un grand nombre de services de néonatalogie (81 services issue de 21
286 pays européens dont la France) mais réalisée sur une seule journée de prescription, révèle que 19%
287 des prescriptions comportaient des médicaments contenant des parabènes et que 43% des nouveau-
288 nés étaient exposés aux parabènes via les médicaments administrés, ce qui est inférieur au taux
289 constaté dans notre étude. Cette différence avec nos résultats pourrait être imputable aux variations
290 de prise en charge thérapeutique des nouveau-nés observées dans cette même étude (31).
291 Cependant, la fréquence d'exposition était également d'autant plus importante que le niveau de
292 prématurité était grand, avec une proportion d'environ 55% pour les très grands prématurés (âge
293 gestationnel médian de 183 jours) contre près de 35% chez les nouveau-nés à terme. Mais, comme
294 les études précédentes, cette étude n'a pas quantifié l'exposition aux parabènes.

295 Une seule étude a estimé la quantité de parabènes (méthyl et propylparabène) reçue par des
296 nouveau-nés hospitalisés via l'administration de médicaments (24). Cette étude rétrospective
297 réalisée dans 5 services de néonatalogie (4 en Angleterre et 1 en Estonie) a recueilli les prescriptions
298 de 181 nouveau-nés hospitalisés nés à terme ou prématurément. Chaque enfant avait reçu en
299 moyenne 32,5 et 20,3 doses de méthyl et propylparabène respectivement, majoritairement par voie
300 orale. La moyenne de la durée d'administration des médicaments contenant ces parabènes était de
301 14 jours, avec des doses journalières moyennes estimées à $0,58 \pm 0,31$ mg/kg et $0,14 \pm 0,10$ mg/kg de
302 méthyl et de propylparabène respectivement. Cette étude rétrospective a également mesuré les
303 concentrations sanguines en parabènes de cette population. Les concentrations de méthylparabène
304 mesurées dans le sang des nouveau-nés (âge gestationnel moyen à la naissance de 222 jours) étaient
305 de 13,0 ng/mL soit près de dix fois plus élevées que les taux mesurés dans le plasma d'adultes sains
306 (1,57 ng/mL) (32). Le propylparabène a été retrouvé à des concentrations supérieurs à 10 ng/mL

307 dans plus de 25% des prélèvements réalisés chez ces nouveau-nés hospitalisés alors que la
308 concentration médiane retrouvée chez l'adulte sain était de 0,32 ng/mL dans l'étude danoise. Par
309 ailleurs, les taux sanguins retrouvés chez ces nouveau-nés recevant des médicaments contenant des
310 parabènes sont bien supérieurs à ceux mesurés à l'accouchement dans le sang de cordon (environ
311 2,2 et 0,3 ng/mL en médiane, pour le méthyl- et le propylparabène respectivement) (33). Dans une
312 autre étude, le méthyl- et le propylparabène ont été recherchés dans les urines et détectés chez tous
313 les nouveau-nés étudiés avec des taux médians respectivement de 243 et 17 ng/mL pour le méthyl-
314 et le propylparabène respectivement. Ici aussi, comparativement à l'adulte sain, les taux mesurés
315 sont supérieurs dans la population prématurée. Les auteurs avancent que l'utilisation intensive de
316 médicaments contenant des parabènes chez les nouveau-nés prématurés hospitalisés dans des
317 unités de soins intensifs conduirait à une exposition plus importante que la population générale.

318 Nos résultats, en accord avec ces études, montrent que les médicaments constituent une source
319 d'exposition non-négligeable aux parabènes chez les nouveau-nés prématurés. De plus, l'immaturité
320 de leur système métabolique est susceptible de favoriser la surexposition de cette population. En
321 effet, les parabènes subissent un important métabolisme hépatique conduisant à la formation de
322 métabolites n'ayant pas démontré d'effets perturbateurs endocriniens. Quel que soit le parabène, il
323 est principalement métabolisé en acide 4-hydroxybenzoïque par des carboxylestérases (hCE1 et
324 hCE2) ou conjugué sous forme de sulfate ou de glucuronide par des sulfotransférases et des UDP
325 glucuronotransférases (UGT) présentes dans le foie (34). Or, les données *in vitro* ont montré que
326 l'expression et l'activité des carboxylestérases humaines étaient liées à l'âge, avec des niveaux
327 significativement plus bas dans les premiers stades de vie. Le nouveau-né et *a fortiori* le prématuré
328 présentent donc un risque d'accumulation des parabènes, en particulier lors d'une administration
329 répétée comme cela peut être le cas pour les médicaments.

330 Actuellement, il n'existe pas de réglementation interdisant l'utilisation des parabènes en France mais
331 seulement des recommandations limitant leur utilisation (35,36). La seule valeur toxicologique de

référence pour les parabènes est la dose journalière admissible (DJA) fixée à 10 mg/kg/j par l'OMS pour le méthyl- et l'éthylparabène. Aucune DJA n'a été défini pour le propylparabène mais une LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*) a été proposé à 10 mg/kg/j (37). L'exposition moyenne à ces parabènes obtenue dans notre étude est inférieure à ces valeurs mais le calcul de ces valeurs seuils ne prend pas en compte l'effet reconnu à faible dose des PE. Concernant plus particulièrement les parabènes, plusieurs études ont démontré l'effet oestrogénique de ces composés à de faibles doses, avec des concentrations plasmatiques et/ou urinaires faibles (12,16,17,38). Parallèlement, une étude a estimé que l'exposition moyenne de la population générale à ces composés était de l'ordre de 1,03, 0,83 et 0,59 mg/kg/j pour le méthyl-, le propyl- et l'éthylparabène respectivement, démontrant que la prise en compte du risque des parabènes, et des PE en général, doit également se faire à des valeurs d'exposition plus faible que les valeurs toxicologiques de référence (39).

Conclusion :

Les résultats de notre étude soulignent que les médicaments utilisés chez les nouveau-nés hospitalisés dans un service de réanimation néonatale français sont une source non-négligeable d'exposition aux parabènes, à la fois en termes de fréquence d'exposition et de doses journalières reçues. Ces résultats doivent inciter les professionnels de santé à privilégier des prises en charge thérapeutiques sans parabènes, notamment par l'étude des pratiques de prises en charge des nouveau-nés, et plus particulièrement des prématurés, hospitalisés dans les services de néonatalogie français. Il est également important d'inciter les industriels à proposer des solutions sans parabènes, notamment pour les spécialités identifiées comme indispensables dans la prise en charge des enfants et plus particulièrement des nouveau-nés.

Enfin, si notre étude met en évidence l'exposition aux parabènes des enfants hospitalisés en réanimation néonatale via les médicaments, il serait intéressant d'évaluer la part attribuable au

356 médicament dans l'exposition globale de ces enfants car d'autres sources exposition existent,
357 notamment à travers les produits de consommation courante.

358 **Références**

- 359 1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. 2011;
- 360 2. Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007;261(5):412-7.
- 361 3. Hanson M. The birth and future health of DOHaD. *J Dev Orig Health Dis*. 25 oct
362 2015;6(05):434-7.
- 363 4. Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-
364 communicable disease: Implications for research and public health. *Environ Health Glob Access*
365 *Sci Source*. 20 déc 2012;11(1):42.
- 366 5. Bergman Å, Heindel J, Jobling S, Kidd K, Zoeller RT. State of the science of endocrine disrupting
367 chemicals, 2012. Vol. 211. 2012. S3 p.
- 368 6. Commission Regulation (EU) 2018/605 of 19 April 2018 amending Annex II to Regulation (EC)
369 No 1107/2009 by setting out scientific criteria for the determination of endocrine disrupting
370 properties (Text with EEA relevance.) [Internet]. OJ L, 32018R0605 avr 20, 2018. Disponible sur:
371 <http://data.europa.eu/eli/reg/2018/605/oj/eng>
- 372 7. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al.
373 Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. juin
374 2009;30(4):293-342.
- 375 8. Kortenkamp A, Martin O, Faust M, Evans R, Mckinlay R, Orton F, et al. State of the art
376 assessment of endocrine disrupters. 2011;
- 377 9. European Environment Agency. The impacts of endocrine disrupters on wildlife, people and
378 their environments – The Weybridge+15 (1996–2011) report [Internet]. Vol. 2/2012. 2012. 116
379 p. Disponible sur: <http://www.eea.europa.eu/publications/the-impacts-of-endocrine-disrupters>
- 380 10. WHO. Endocrine disrupters and child health. Possible developmental early effects of endocrine
381 disrupters on child health Possible developmental early effects of endocrine disrupters on child
382 health. 2012 [cité 24 avr 2017]; Disponible sur: http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html
- 384 11. Skakkebaek NE, Toppari J, Söder O, Gordon CM, Divall S, Draznin M. The exposure of fetuses
385 and children to endocrine disrupting chemicals: A European Society for Paediatric
386 Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) call to action statement. *J Clin*
387 *Endocrinol Metab*. 2011;96(10):3056-8.
- 388 12. Nowak K, Ratajczak-Wrona W, Górska M, Jabłońska E. Parabens and their effects on the
389 endocrine system. *Mol Cell Endocrinol*. 15 oct 2018;474:238-51.
- 390 13. Inserm. Expertise collective-Reproduction et environnement. 2011;89.
- 391 14. Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS. Concentrations of parabens
392 in human breast tumours. *J Appl Toxicol*. janv 2004;24(1):5-13.
- 393 15. Darbre PD, Harvey PW. Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity,
394 absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. *J*
395 *Appl Toxicol*. 2008;28(5):561-78.

- 396 16. Giulivo M, Lopez de Alda M, Capri E, Barceló D. Human exposure to endocrine disrupting
397 compounds: Their role in reproductive systems, metabolic syndrome and breast cancer. A
398 review. *Environ Res.* nov 2016;151:251-64.
- 399 17. Harley KG, Berger KP, Kogut K, Parra K, Lustig RH, Greenspan LC, et al. Association of
400 phthalates, parabens and phenols found in personal care products with pubertal timing in girls
401 and boys. *Hum Reprod.* 1 janv 2019;34(1):109-17.
- 402 18. Rapport au Parlement relatif aux perturbateurs endocriniens. 2014.
- 403 19. European Medicines Agency. Reflection paper on the use of methyl-and propylparaben as
404 excipients in human medicinal products for oral use. 2013.
- 405 20. Académie Nationale de Pharmacie. Parabènes et médicaments : un problème de santé
406 publique ? Recommandations adoptées suite à la séance du 6 mars 2013 par le Conseil du 22
407 mai 2013. Vol. 27. 2013.
- 408 21. Wood AJJ, Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, et al.
409 Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children.
410 *N Engl J Med.* 18 sept 2003;349(12):1157-67.
- 411 22. Hindmarsh KW, John E, Asali LA, French JN, Williams GL, McBride WG. Urinary Excretion of
412 Methylparaben and Its Metabolites in Preterm Infants. *J Pharm Sci.* sept 1983;72(9):1039-41.
- 413 23. Calafat AM, Weuve J, Ye X, Jia LT, Hu H, Ringer S, et al. Exposure to Bisphenol A and Other
414 Phenols in Neonatal Intensive Care Unit Premature Infants. *Environ Health Perspect.* avr
415 2009;117(4):639-44.
- 416 24. Mulla H, Yakkundi S, McElnay J, Lutsar I, Metsvaht T, Varendi H, et al. An observational study of
417 blood concentrations and kinetics of methyl- and propyl-parabens in neonates. *Pharm Res.* 19
418 mars 2015;32(3):1084-93.
- 419 25. Sautou V, Brossard D, Crauste-Manciet S, Fleury-Souverain S, Lagarce F, Odou P, et al. Guide
420 méthodologique des études de stabilité des préparations. 2013.
- 421 26. European Pharmacopoeia 9.2. 5.1.4. Microbiological quality of non-sterile products for
422 pharmaceutical use. 2011;2(v01):507.
- 423 27. Binson G, Beuzit K, Migeot V, Marco L, Troussier B, Venisse N, et al. Preparation and
424 Physicochemical Stability of Liquid Oral Dosage Forms Free of Potentially Harmful Excipient
425 Designed for Pediatric Patients. *Pharmaceutics.* 18 avr 2019;11(4):190.
- 426 28. Lass J, Naelapää K, Shah U, Käär R, Varendi H, Turner MA, et al. Hospitalised neonates in Estonia
427 commonly receive potentially harmful excipients. *BMC Pediatr.* 29 déc 2012;12(1):668.
- 428 29. Souza A, Santos D, Fonseca S, Medeiros M, Batista L, Turner M, et al. Toxic excipients in
429 medications for neonates in Brazil. *Eur J Pediatr.* 6 juill 2014;173(7):935-45.
- 430 30. Garcia-Palop B, Movilla Polanco E, Cañete Ramirez C, Cabañas Poy MJ. Harmful excipients in
431 medicines for neonates in Spain. *Int J Clin Pharm.* 9 avr 2016;38(2):238-42.

- 432 31. Nellis G, Metsvaht T, Varendi H, Toompere K, Lass J, Mesek I, et al. Potentially harmful
433 excipients in neonatal medicines: A pan-European observational study. Arch Dis Child. juill
434 2015;100(7):694-9.
- 435 32. Frederiksen H, Jørgensen N, Andersson A-M. Parabens in urine, serum and seminal plasma from
436 healthy Danish men determined by liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–
437 MS/MS). J Expo Sci Environ Epidemiol. 10 mai 2011;21(3):262-71.
- 438 33. Pycke BFG, Geer LA, Dalloul M, Abulafia O, Halden RU. Maternal and fetal exposure to parabens
439 in a multiethnic urban U.S. population. Environ Int. nov 2015;84:193-200.
- 440 34. Shin M-Y, Shin C, Choi JW, Lee J, Lee S, Kim S. Pharmacokinetic profile of propyl paraben in
441 humans after oral administration. Environ Int. sept 2019;130:104917.
- 442 35. Règlement (UE) n °1004/2014 de la Commission du 18 septembre 2014 modifiant l'annexe V du
443 règlement (CE) n ° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits
444 cosmétiques Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L, 32014R1004 sept 26,
445 2014. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/1004/oj/fra>
- 446 36. Code de la santé publique - Article L5131-1. Code de la santé publique.
- 447 37. Scientific Committee on Consumer Products (SCCP). Extended opinion on the safety evaluation
448 of parabens.
- 449 38. Boberg J, Taxvig C, Christiansen S, Hass U. Possible endocrine disrupting effects of parabens and
450 their metabolites. Reprod Toxicol. sept 2010;30(2):301-12.
- 451 39. Cowan-Ellsberry CE, Robison SH. Refining Aggregate Exposure: Example using Parabens. Regul
452 Toxicol Pharmacol. déc 2009;55(3):321-9.
- 453

Tableau 1 : Mots-clés utilisés pour la recherche par excipients dans la base de données Thériaque®

Table 1 : Keywords used to perform excipients search into Thériaque® database

Forme parent	Forme sel sodique
Parahydroxybenzoate methyle	Parahydroxybenzoate methyle sodique
Parahydroxybenzoate ethyle	Parahydroxybenzoate ethyle sodique
Parahydroxybenzoate propyle	Parahydroxybenzoate propyle sodique
Parahydroxybenzoate butyle	Parahydroxybenzoate butyle sodique

Tableau 2 : Répartition des parabènes dans les spécialités pharmaceutiques

Table 2 : Distribution of parabens into pharmaceutical products

	Nombre de médicaments concernés	Proportion (%)
Méthylparabène	361	91,8
Ethylparabène	19	4,8
Propylparabène	275	70,0
Butylparabène	4	1,0

Tableau 3 : Proportion des formes galéniques parmi les spécialités identifiées comme comportant des parabènes

Table 3 : Ratio of galenic forms in parabens containing drugs

Voie d'administration	Proportion (%)
Orale	73,8
<i>Formes solides</i>	18,1
<i>Formes liquides</i>	76,9
<i>Formes semi-solides</i>	5,0
Injectable	4,7
Externe	16,8
Autres	4,7

Tableau 4 : Caractéristiques de la population d'étude (n = 22)

Table 4 : Characteristics of the study population (n = 22)

Caractéristiques	
Sexe masculin	50%
Age gestationnel moyen (semaines, moyenne ± ecart-type)	30,5 ± 4,9
Poids moyen à la naissance (kg, moyenne ± ecart-type)	1,47 ± 0,79
Durée d'hospitalisation moyenne (jour, moyenne ± ecart-type)	21,1 ± 17,7

Tableau 5 : Teneur en parabènes des médicaments prescrits et identifiés comme contenant des parabènes ($\mu\text{g/mL}$; moyenne \pm écart-type, $n = 3$)

Table 5 : Parabens content of drugs prescribed and identified as parabens containing drugs ($\mu\text{g/mL}$; mean \pm standard deviation, $n = 3$)

	Méthyle	Ethyle	Propyle
Spécialité 1	1416,2 \pm 36,5	0	169,9 \pm 5,2
Spécialité 2	873,2 \pm 60,7	0	83,3 \pm 5,9
Spécialité 3	285,5 \pm 61,9	179,1 \pm 9,4	26,3 \pm 5,3
Spécialité 4	920,8 \pm 40,8	0	141,6 \pm 7,2
Spécialité 5	4519,9 \pm 303,6	0	522,1 \pm 53,1
Spécialité 6	1113,1 \pm 42,5	0	82,5 \pm 5,2
Préparation 1	343,2 \pm 5,0	0	31,4 \pm 0,9
Préparation 2	321,0 \pm 19,9	0	29,5 \pm 1,6

Tableau 6 : Exposition des nouveau-nés hospitalisés aux parabènes via les médicaments

Table 6 : Exposure of hospitalized neonates to parabens through medicines

		Méthyle	Ethyle	Propyle
Population globale				
Fréquence d'exposition	<i>Moyenne ± écart-type (%)</i>	75,5 ± 24,8	19,1 ± 24,8	75,5 ± 24,8
	<i>Minimum - maximum</i>	25,0 – 100,0	0,0 – 85,0	25,0 – 100,0
Quantité journalière reçue	<i>Moyenne ± écart-type (µg/kg/j)</i>	450,9 ± 286,4	329,9 ± 102,4	45,1 ± 26,1
	<i>Minimum - maximum</i>	109,7 – 1096,2	223,3 – 448,3	10,4 – 90,2
Quantité cumulée reçue	<i>Moyenne ± écart-type (µg/kg)</i>	6982,9 ± 7580,2	1185,3 ± 2034,5	702,5 ± 772,4
	<i>Minimum - maximum</i>	453,3 – 22207,6	0 – 6085,2	43,2 – 2834,2
Prématurés				
Fréquence d'exposition	<i>Moyenne ± écart-type (%)</i>	78,6 ± 20,1	15,9 ± 25,5	78,6 ± 20,1
	<i>Minimum - maximum</i>	33,3 – 100,0	0,0 – 85,0	33,3 – 100,0
Quantité journalière reçue	<i>Moyenne ± écart-type (µg/kg/j)</i>	414,6 ± 294,1	303,3 ± 100,1	41,5 ± 26,1
	<i>Minimum - maximum</i>	109,7 – 1096,2	223,9 – 447,2	10,4 – 88,6
Quantité cumulée reçue	<i>Moyenne ± écart-type (µg/kg)</i>	8618,7 ± 7922,3	1394,2 ± 2277,6	865,7 ± 810,4
	<i>Minimum - maximum</i>	453,3 – 22207,6	0 – 6085,2	43,24 – 2834,2
Nouveau-nés à terme				
Fréquence d'exposition	<i>Moyenne ± écart-type (%)</i>	65,0 ± 37,9	30,0 ± 20,9	65,0 ± 37,9
	<i>Minimum - maximum</i>	25,0 – 100,0	0,0 – 50,0	25,0 – 100,0
Quantité journalière reçue	<i>Moyenne ± écart-type (µg/kg/j)</i>	572,0 ± 249,0	360,7 ± 123,2	57,3 ± 25,0
	<i>Minimum - maximum</i>	250,6 – 818,2	223,9 – 448,3	28,5 – 90,2
Quantité cumulée reçue	<i>Moyenne ± écart-type (µg/kg)</i>	1421,5 ± 758,8	475,1 ± 404,8	147,4 ± 81,1
	<i>Minimum - maximum</i>	713,7 – 2539,4	0 – 1119,4	65,7 – 253,8