

Emploi et toxicité de la paraffine liquide per os chez l'enfant

Faiza Benkebil¹, Ermindo R. Di Paolo², Michel Roulet^{1,3}

1. Département médico-chirurgical de pédiatrie (DMCP), Unité de Gastro-Entérologie, CHUV, 1011 Lausanne

2. Service de pharmacie, CHUV, 1011 Lausanne

3. Unité de Nutrition clinique, CHUV, 1011 Lausanne

Introduction

La paraffine liquide est une huile minérale composée d'un mélange d'hydrocarbures aliphatiques saturés (C 14–C 18) et cycliques tirés du pétrole (isoalcanes et cycloalcanes)¹. C'est un liquide huileux, incolore, transparent, pratiquement insoluble dans l'eau qui doit répondre aux exigences de la Pharmacopée Européenne². En usage interne, la paraffine liquide est employée depuis le 19^e siècle comme laxatif³. En usage externe, elle entre dans la composition de nombreuses préparations dermatologiques et cosmétiques, comme excipient ou comme émollient¹.

En plus de la paraffine liquide obtenable dans toute pharmacie publique, les spécialités commercialisées en Suisse sont^{4, 5}:

- Lansoyl[®] gel (Actipharma) avec 782 mg de paraffine par g de gel, 225 g, enregistré chez les enfants < 30 mois (non LS).
- Paragar[®] émulsion (Spirig) avec 2 g de paraffine, 15 mg d'agar et 65 mg de phénolphtaléine pour 5 ml, 150 ml, enregistré chez les enfants à partir de 18 mois (LS).
- Paragol[®] N émulsion (Streuli) avec 1.9 g de paraffine pour 5 ml, 200 ml, enregistré chez les enfants à partir de deux ans (LS).

Mécanisme d'action

Par voie orale, la paraffine liquide agit à la fois comme émollient et comme lubrifiant⁶. En retardant la réabsorption d'eau intestinale, elle ramollit la masse fécale et en lubrifiant le contenu colique, elle favorise sa progression et son élimination. Chez l'adulte, le début de son action se manifeste après 6 à 8 heures⁶.

Pharmacocinétique

Il est coutumier de considérer que les huiles minérales ne sont pas absorbées au niveau

du tractus gastro-intestinal^{6, 7}. En fait, il y a une absorption partielle qui dépend de la longueur et de la ramification des hydrocarbures et de la forme galénique⁸.

En expérimentation animale, Baldwin et coll.⁹ ont étudié l'absorption d'huiles minérales chez des rats mâles et femelles (F344). Après 90 jours, il n'y a pas eu de mortalité accrue ni de signes cliniques décelables pour des doses allant de 0 à 20'000 ppm. Par contre, à l'autopsie, des microgranulomes ont été décelés dans le foie et des histiocytoses dans les ganglions lymphatiques mésentériques. En général, les rats femelles étaient plus sensibles aux huiles minérales que les rats mâles. D'autres travaux ont montré ensuite que les rats F344 avaient une sensibilité particulière à ces produits et qu'il y avait des différences inter-espèces importantes, ce qui compliquait l'extrapolation à l'être humain¹⁰. Dans le foie, les hydrocarbures seraient en partie oxydés et dégradés en composants plus petits qui seraient incorporés dans des phospholipides et triglycérides⁸. La majeure partie serait captée par des cellules immunocompétentes comme les macrophages⁸.

Les informations concernant l'être humain sont étonnamment lacunaires. Pour Paragar[®], le fabricant mentionne qu'une faible proportion d'huile de paraffine est absorbée et peut éventuellement provoquer la formation de granulome autour de corps étrangers⁵. Pour Paragol[®], la monographie indique que la paraffine n'est résorbée que de façon minime⁵.

Effets indésirables

La paraffine liquide est généralement bien tolérée. Les effets indésirables rapportés sont les suivants^{3, 5}:

- a) *Le suintement anal et prurit péri-anal.*
- b) *Les troubles de l'absorption de vitamines liposolubles.* Cette interaction médicamenteuse est systématiquement citée dans les monographies sur la paraffine

liquide et les spécialités qui en contiennent. Elle est basée sur des études anciennes³. Clark et coll.¹¹ ont montré par la suite que chez 25 enfants avec constipation chronique et traités avec de la paraffine liquide durant 4 mois, les taux plasmatiques de β -carotène baissaient d'environ 30%, tandis que ceux de rétinol et d' α -tocophérol étaient pratiquement inchangés.

- c) *La pneumonie lipoïde.* Il s'agit d'une pathologie plutôt rare, caractérisée par la présence de vacuoles de lipides et de cellules inflammatoires au niveau des poumons¹². Cette maladie est entraînée le plus fréquemment par l'aspiration ou l'inhalation d'huile minérale provenant du milieu professionnel ou d'un médicament. Près de la moitié des patients sont asymptomatiques. L'autre moitié présente des symptômes peu spécifiques comme une toux chronique, parfois productive et une dyspnée. Les autres manifestations cliniques, telles que pics de fièvre, douleurs à la poitrine et hémoptysies sont vraisemblablement secondaires à la réaction inflammatoire. Le diagnostic peut être confirmé par bronchoscopie et lavage broncho-alvéolaire^{12, 13}. Il y a plusieurs cas rapportés de pneumonie lipoïde chez des enfants¹³. Chez la plupart, les patients avaient des prédispositions à l'aspiration (retard mental, troubles de la déglutition).

- d) *Le dépôt de paraffine dans les intestins et le foie.* Une note parue dans le Lancet en 1990¹⁴ rapporte que le Committee on Safety of Medicines a restreint les indications de la paraffine. Un usage prolongé pourrait induire des granulomes dans l'intestin et le système réticulo-endothélial. Cependant, aucune référence n'est citée dans cette note. Des lipogranulomes hépatiques avec fièvre prolongée ont été observés chez une femme de 69 ans ayant pris pendant 10 ans 3 cuillerées à soupe d'huile de paraffine à chaque repas¹⁵. Dix mois après l'arrêt de la prise de paraffine, une nouvelle biopsie hépatique montrait que les granulomes étaient devenus rares et qu'ils étaient entourés d'une fibrose concentrique cicatricielle. D'autre part, des biopsies ont été réalisées sur le foie de 824 hommes sans stéatose entre 1978 et 1980¹⁶. Des lipogranulomes attachés ou proches des veinules hépatiques ont

été détectés chez 38 personnes (4,6%). Aucune corrélation entre l'incidence de ces granulomes et l'ingestion d'huile minérale n'a pu être établie. Les hydrocarbures sont en effet ubiquitaires dans la nature et leur présence dans le corps humain n'est pas la preuve d'une exposition à la paraffine liquide^{8), 16)}. Malgré une utilisation très répandue dans les pays occidentaux, il n'y a pas non plus, à notre connaissance, de preuve de corrélation entre l'emploi de paraffine et le développement de cancers.

Emploi en pédiatrie

L'emploi de la paraffine liquide en pédiatrie est fréquent. L'indication la plus usuelle est l'administration per os de ce produit dans le traitement de la constipation fonctionnelle de l'enfant¹⁷⁾. Cette indication est très fréquente car la constipation représente environ 3 à 5% des motifs de consultations de pédiatrie générale et 25% des consultations spécialisées de gastroentérologie pédiatrique¹⁸⁾.

Selon les recommandations officielles de la Société Nord-Américaine de Gastroentérologie Pédiatrique et de Nutrition¹⁸⁾, l'huile de paraffine peut être utilisée dans le traitement de la constipation fonctionnelle de l'enfant chez tout enfant âgé de plus d'un an. Les doses préconisées sont 15 à 30 ml/année d'âge avec un maximum de 240 ml/j pour la désimpaction initiale des selles et 1 à 3 ml/kg/j dans le traitement de maintenance. A ces doses, la forme utilisée (produit liquide ou émulsion) est indifférente et dictée par le goût et les capacités de tolérance de l'enfant, la paraffine liquide étant plus simple à administrer dans des biberons de lait et l'émulsion plus agréable au goût si prise à la cuillère.

En consultation spécialisée de gastroentérologie pédiatrique du département médico-chirurgical de pédiatrie du CHUV, en accord avec ces recommandations, nous ne préconisons pas cette utilisation chez les enfants âgés de moins d'un an. Ceci est une mesure de prévention car le reflux gastro-oesophagien (RGO) est fréquent dans cette tranche d'âge et le risque de pneumonie lipoïde d'inhalation n'est pas à négliger.

Nous extrapolons cette contre-indication à tout enfant de plus d'un an avec un RGO persistant connu ou des symptômes qui l'évoquent fortement.

Chez ces enfants ou chez ceux refusant pour une question de goût l'huile de paraffine, l'alternative la plus utilisée est le lactulose ou le lactitol à des doses de 2.5 à 15 ml/jour en fonction de l'âge. Les autres alternatives sont les poly-éthylène-glycols (PEG) (Transipeg[®]) et plus rarement les prokinétiques (Motilium[®]).

Chez les enfants n'entrant pas dans ce cadre, nous utilisons la paraffine en médication quotidienne dans le traitement de maintien de la constipation fonctionnelle chronique (en association avec les règles diététiques adéquates et un entraînement quotidien à la selle).

Nous informons le patient et sa famille du risque de suintement du produit par l'anus, ceci devant faire évoquer soit une désimpaction incomplète, soit des doses trop élevées.

L'efficacité du produit est diversement étudiée, difficile à estimer en médication seule (sans adjonction des mesures hygiéno-diététiques et des mesures thérapeutiques adjuvantes ou de désimpaction si nécessaires). Le résultat est considéré comme positif (estimé à 83,5 % par la disparition des douleurs abdominales récurrentes chez les enfants¹⁹⁾, ou à 63% fonction de l'amélioration du transit²⁰⁾). Les échecs sont attribués soit à des doses trop faibles par rapport à un état de constipation initial important ou nécessitant déjà un traitement de désimpaction, soit à une mauvaise compliance. Les rechutes sont par contre fréquentes à l'arrêt du traitement (estimées à 50% dans les constipations chroniques idiopathiques).

La durée d'utilisation est difficile à prédire en début de traitement. Elle est fonction du degré initial de constipation, de la durée antérieure des symptômes, de la compliance au traitement et des autres mesures associées à la médication (alimentation riche en fibres, hydratation adéquate, entraînement à la selle...).

Dans un cas de constipation déjà installée depuis plusieurs semaines à plusieurs mois, la durée minimale du traitement est de six semaines et la durée moyenne atteint le plus souvent six mois.

Pour toute utilisation de plus de quatre semaines, nous recommandons la prise du médicament en dehors des repas afin d'éviter une possible carence secondaire à la déperdition de vitamines liposolubles ainsi que l'adjonction d'une supplémentation vitaminique.

En respectant ces quelques précautions, nous n'avons eu à rapporter aucun incident en rapport avec cette utilisation.

A notre connaissance et sur les très nombreux enfants et adultes connus pour une utilisation régulière de paraffine per os qui ont dû subir pour d'autres raisons une biopsie de foie, une laparotomie ou toute autre intervention chirurgicale abdominale, aucun dépôt sur ces organes n'a été décrit et aucune mise en évidence de relation de cause à effet n'a été faite.

Conclusion

La constipation chronique idiopathique est un motif courant de consultation en pratique pédiatrique.

L'huile de paraffine est un des moyens médicamenteux les plus utilisés en association avec des mesures hygiéno-diététiques.

Cette utilisation nécessite le respect des contre-indications connues et la prise en compte d'effets secondaires possibles.

La fréquence de l'utilisation contraste avec l'absence de mise en évidence de dépôts d'huile de paraffine sur les biopsies intestinales et hépatiques. Ceci ne nous fait pas retenir cette possible contre-indication dans notre utilisation actuelle.

Références

- 1) Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. Handbook of pharmaceutical excipients. 4th ed. London: Pharmaceutical Press; 2003. p. 395-7.
- 2) Pharmacopée Européenne 4. Stasbourg: Conseil de l'Europe; 2001. p. 1850-2
- 3) Sharif F, Crushell E, O'Driscoll K, Bourke B. Liquid paraffin: a reappraisal of its role in the treatment of constipation. Arch Dis Child 2001; 85: 121-4.
- 4) Pharmavista. Schönbühl: E-mediat. www.pharmavista.ch (site consulté le 18.10.2004).
- 5) Compendium Suisse des Médicaments. Basel: Documed; 2004.
- 6) Gournay J, Galmiche JP. Laxatifs. In: Schorderet M et al., Editeurs. Pharmacologie. 3e éd. Genève: Slatkine; 1998. p. 652.
- 7) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 941.
- 8) Nash JF, Gettings SD, Diembeck W, Chudowski M, Kraus AL. A toxicological review of topical exposure to white mineral oils. Food Chem Toxicol 1996; 34: 213-25.
- 9) Baldwin MK, Berry PH, Esdaile DJ, et al. Feeding studies in rats with mineral hydrocarbon food grade white oils. Toxicol Pathol 1992; 20: 426-35.
- 10) Miller MJ, Lonardo EC, Greer RD, et al. Variable responses of species and strains to white mineral oils and paraffin waxes. Regul Toxicol Pharmacol 1996; 23: 55-68.
- 11) Clark JH, Russell GJ, Fitzgerald JF, Nagamori KE. Serum beta-carotene, retinol, and alpha-tocopherol levels during mineral oil therapy for constipation. Am J Dis Child 1987; 141: 1210-2.
- 12) Wolinsky E. Embolic infections of the lungs and lipoid pneumonia. In: Baum GL, Wolinsky E, Eds. Textbook

of pulmonary diseases. 5th Ed. Boston: Little, Brown & Company; 1994. p. 585–91.

- 13) Bandla HP, Davis SH, Hopkins NE. Lipoid pneumonia: a silent complication of mineral oil aspiration. *Pediatrics* 1999; 103 (2): e 19.
- 14) Noticeboard. Liquid paraffin restricted. *Lancet* 1990; 336: 240.
- 15) Trivalle C, Profit P, Bonnet B, et al. Lipogranulomes hépatiques à l'huile de paraffine responsables d'une fièvre au long cours. *Gastroenterol Clin Biol* 1991; 15: 551–3.
- 16) Dincsoy HP, Weesner RE, MacGee J. Lipogranulomas in non-fatty human livers. A mineral oil induced environmental disease. *Am J Clin Pathol* 1982; 78: 35–41.
- 17) Molnar D, Taitz LS, Urwin OM, Wales JK. Anorectal manometry results in defecation disorders. *Arch Dis Child* 1983; 58: 257–61.
- 18) Baker SS, Lipak GS, Coletti RB, et al. Constipation in infant and children: Evaluation and treatment. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 612–626.
- 19) Eidlitz-Markus T, Mimouni M, Zeharia A, Nussinovitch m, Amir J. Occult constipation: a common cause of recurrent abdominal pain in childhood. *Isr Med Assoc J* 2004; 6(11): 677–80.
- 20) Messina M, Meucci D, Di Maggio G, Garzi A, Lagana C, Tota G. Idiopathic constipation in children: 10-year experience. *Pediatr Med Chir* 2000; 21(4): 187–91.

Correspondance:

Dr Faiza Benkebil
Unité de gastroentérologie et
de Nutrition Pédiatriques,
DMCP, CHUV
1011 Lausanne
faiza.benkebil@chuv.ch

Anwendung und Toxizität von peroralem flüssigem Paraffin beim Kind

Faiza Benkebil¹, Ermindo R. Di Paolo², Michel Roulet^{1,3}

1. Département médico-chirurgical de pédiatrie (DMCP), Unité de Gastro-Entérologie, CHUV, 1011 Lausanne
2. Service de pharmacie, CHUV, 1011 Lausanne
3. Unité de Nutrition clinique, CHUV, 1011 Lausanne

Einführung

Flüssiges Paraffin ist ein aus einer Mischung aliphatischer gesättigter (C14–C18) und zyklischer Kohlenwasserstoffe zusammengesetztes mineralöl, das aus Petrol (Isoalkane und Zykloalkane) gewonnen wird¹. Es handelt sich um eine ölige, farblose, durchsichtige, praktisch wasserunlösliche Flüssigkeit, die den Anforderungen der Europäischen Pharmakopoe genügen muss². Per os findet Paraffin seit dem 19. Jahrhundert als Laxativum Anwendung³. Äusserlich verwendet man Paraffin bei der Herstellung einer grossen Zahl von dermatologischen Präparaten als Excipients oder Emollients¹.

Neben dem in jeder öffentlichen Apotheke erhältlichen flüssigen Paraffin, sind in der Schweiz folgende Präparate im Handel^{4, 5}:

- Lansoyl® Gel (Actipharma), enthält 782 mg Paraffin pro g Gel, 225 g, für Kinder < 30 Monate registriert (nicht SL).
- Paragar® Emulsion (Spirig), enthält 2 g Paraffin, 15 mg Agar und 65 mg Phenolphthalein pro 5 ml, 150 ml, registriert für Kinder ab 18 Monaten (SL).
- Paragol® N Emulsion (Streuli), enthält 1,9 g Paraffin pro 5 ml, 200 ml, registriert für Kinder ab 2 Jahren (SL).

Wirkungsweise

Per os wirkt Paraffin als Emollients und als Gleitmittel⁶. Es verzögert im Darm die Wasserresorption, weicht den Stuhl auf und fördert durch Schmierung des Coloninhaltes dessen Fortschreiten und Ausscheidung. Beim Erwachsenen zeigt sich die Wirkung nach 6–8 Stunden⁶.

Pharmakokinetik

Es wird allgemein angenommen, dass Mineralöle im Gastrointestinaltrakt nicht resorbiert werden^{6, 7}. Tatsächlich findet jedoch eine teilweise Resorption statt, abhängig von der Länge der Kohlenwasser-

stoffverzweigungen und der galenischen Form⁸.

Im Tierexperiment haben Baldwin et coll.⁹ die Absorption von Mineralölen bei weiblichen und männlichen Ratten (F344) studiert. Nach 90 Tagen waren weder eine erhöhte Mortalität noch klinischen Zeichen bei Dosen von 0 bis 20000 ppm festzustellen. Hingegen wurden bei der Autopsie in der Leber Mikrogranulome und in den Mesenteriallymphknoten histiocytäre Veränderungen gefunden. Allgemein waren die weiblichen Ratten empfindlicher auf Mineralöle als die männlichen. Weitere Arbeiten zeigten in der Folge, dass die Ratten F344 gegenüber diesen Substanzen besonders empfindlich sind, und dass erhebliche Unterschiede von einer Art zur anderen bestehen, was die Extrapolation auf den Menschen erschwert¹⁰. Es wird angenommen, dass die Kohlenwasserstoffe in der Leber teilweise oxydieren und in kleinere Bestandteile abgebaut werden, die dann in Phospholipide und Triglyceride eingebaut⁸, und um grössten Teil durch immunkompetente Zellen, z. B. Makrophagen, eingefangen werden⁸.

Die den Menschen betreffenden Angaben sind erstaunlich lückenhaft. Für Paragar® gibt der Hersteller an, dass ein kleiner Teil resorbiert wird und u.U. zur Bildung von Fremdkörpergranulomen führen könne⁵. Bei Paragol® wird angegeben, Paraffin werde nur minim resorbiert⁵.

Nebenwirkungen

Flüssiges Paraffin wird im Allgemeinen gut vertragen. Folgende Nebenwirkungen wurden gemeldet^{3, 5}:

- a) *Analschmierungen und perianaler Juckreiz.*
- b) *Resorptionsstörungen fettlöslicher Vitamine.* Diese Nebenwirkung wird systematisch in allen Arbeiten über flüssiges Paraffin und Paraffin enthaltende Spezialitäten erwähnt. Diese Meinung beruht auf älteren Studien³. Clark et coll.¹¹ zeigten, dass bei 25, an chronischer Obstipation leidenden und während