

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 2017

Thèse n°

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)**

Présentée et soutenue publiquement
le 6 novembre 2017 à POITIERS
par Monsieur BILLEAUD Mathias
née le 19 mai 1990

**Mise au point d'une solution intrarectale de
pentobarbital sodique pour la sédation pédiatrique avant
examen d'imagerie.**

Composition du jury :

Président : Madame RABOUAN Sylvie, PU UFR Pharmacie Poitiers

Membres : Monsieur DUPUIS Antoine, PU-PH au CHU de Poitiers
Monsieur HURET Tëhan, Pharmacien d'officine
Madame BEUZIT Karine, PH au CHU de Poitiers

Directeur de thèse : Monsieur DUPUIS Antoine



Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2016-2017

PHARMACIE

Professeurs

CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
COUET William, Pharmacie Clinique
FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
IMBERT Christine, Parasitologie
MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
OLIVIER Jean Christophe, Galénique
PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
SARROUILHE Denis, Physiologie
SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
BARRIER Laurence, Biochimie
BODET Charles, Bactériologie (HDR)
BON Delphine, Biophysique
BRILLAULT Julien, Pharmacologie
BUYCK Julien, Microbiologie
CHARVET Caroline, Physiologie
DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
DEJEAN Catherine, Pharmacologie
DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique (HDR)
FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)

GRIGNON Claire, PH
HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
INGRAND Sabrina, Toxicologie
MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmacochimie
RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

DELOFFRE Clément, Pharmacien
HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

DEBAIL Didier

Enseignante Contractuelle en Anglais

ELLIOT Margaret

Maître de Langue - Anglais

DHAR Pujasree

Poste d'ATER

FERRU-CLEMENT Romain

Poste de Moniteur

VERITE Julie

Poste de Doctorant

BERNARD Clément
PELLETIER Barbara

Remerciements

À ma Présidente de thèse, **Madame RABOUAN Sylvie.**

Pour me faire l'honneur d'avoir accepté de présider cette thèse, même avec des contraintes de temps, et pour me permettre de clore ce chapitre je vous en remercie solennellement.

A mon directeur de thèse, **Monsieur DUPUIS Antoine.**

Pour tous ces cours stimulants et animés que je retiendrai des cours que vous nous avez dispensés. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance. Je vous remercie infiniment d'avoir repris la direction de ma thèse.

À **Madame GRIGNON Claire.**

Pour votre compréhension et pour m'avoir proposé ce sujet qui m'a vraiment intéressé. Merci pour votre patience et tous les conseils et documents que vous m'avez donnés sans lesquels cette thèse n'aurait abouti, merci pour ces soirées où vous êtes restée uniquement parce que je terminais les analyses. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

À **Michel TROTTEREAU et Thierry JOUSSELIN.**

J'ai été très heureux de travailler avec vous, je vous regrette souvent. J'ai apprécié particulièrement vos connaissances et toutes vos plaisanteries. Vous me manquez déjà, si j'avais eu un souhait ça aurait été de travailler avec vous pendant encore des années. Merci infiniment.

À toutes les personnes qui m'ont permis, de près ou de loin de parachever ce travail, aux préparatrices du laboratoire de pharmacotechnie, aux internes en pharmacie qui m'ont souvent aidé lorsque je ne pouvais pas rester plus longtemps.

À l'ensemble de mes professeurs qui m'ont formé et construit. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

À **mes amis**, qui m'ont aidé à corriger cette thèse que ce soit dans le fond comme dans la forme, merci pour cette aide précieuse, je vous la rendrai. Je vous remercie du fond du cœur pour votre gentillesse.

À ma famille :

À **mes parents, mon frère, mes grands-parents, mon oncle Gérard**, pour avoir toujours cru en moi, pour votre amour. Merci de m'avoir soutenu dans les moments difficiles, de m'avoir aidé financièrement à poursuivre et clore ce chapitre d'une vie. Sans vous je ne serai pas qui je suis aujourd'hui.

À **mon beau-frère et à ma sœur**, pour les nombreuses journées d'hébergement que j'ai passées chez vous, pour la sympathie et l'empathie que vous m'avez témoignées, je sais que je ne suis pas facile, loin de là. Vous avez toujours été là pour moi et si je suis devant vous aujourd'hui, vous y êtes pour quelque chose.

À **la faculté de Poitiers**, magnifique faculté où j'ai réussi mes études. Les années m'ont paru passer avec une lenteur infinie, et désormais en y repensant je ressens de la mélancolie.

À mes amis et à chaque personne que j'ai rencontrée pendant le périple de ces années, chacun a marqué de son empreinte, plus ou moins prononcée, une idée dans mon esprit, je suis donc le tableau d'une multitude de marques. Je vous suis tous reconnaissant d'avoir fait l'homme que je suis aujourd'hui.

Table des matières

Liste des enseignants

Remerciements

Table des matières.....	1
Liste des figures.....	4
Liste des tableaux.....	5
Liste des annexes	5
Liste des abréviations	6
Introduction.....	8
I. Généralités	9
I.1. Les préparations.....	9
I.1.1. Législation des préparations	9
I.1.2. Les Bonnes Pratiques de préparation.....	9
I.1.3. L'étiquetage	10
I.2. Sédation avant examen d'imagerie.....	15
I.2.1. Contexte clinique	15
I.2.2. IRM.....	15
I.2.3. Scanner ou TDM	16
I.2.4. TEP scan.....	18
I.2.5. EEG	19
I.3. La sédation avant examen	19
I.3.1. Sédation requise.....	20
I.3.2. Suivi des fonctions vitales	22
I.3.3. Effets indésirables généraux des sédatifs chez l'enfant	22
I.3.4. Stratégies pharmacologiques disponibles.....	23
I.3.5. Stratégies non pharmacologiques	36
I.3.6. Facteurs de risque	37
I.4. Le pentobarbital.....	39
I.4.1. Propriétés physico-chimiques.....	39
I.4.2. Propriétés pharmacodynamiques	39
I.4.3. Propriétés pharmacocinétique	40
I.4.4. Mécanisme d'action.....	40

I.4.5.	Effets indésirables	40
I.4.6.	Interactions médicamenteuses :	41
I.4.7.	Place du pentobarbital dans les procédures de sédation avant examens d'imagerie	43
I.4.8.	Posologie	43
II.	Travaux personnels.....	49
II.1.	Matériel et méthodes	49
II.1.1.	Appareillage	49
II.1.2.	Produits et réactifs.....	51
II.1.3.	Mise au point de la méthode de dosage.....	52
a.	Sélection de la longueur d'onde	52
b.	Sélection du solvant de la phase mobile	52
c.	Nature, performance de la colonne et conditions chromatographiques	53
II.1.4.	Validation de la méthode analytique	54
a.	La spécificité	55
b.	La linéarité.....	56
c.	La fidélité	58
d.	La justesse.....	59
II.1.5.	Protocole de dosage.....	59
II.1.6.	Limite de détection et limite de quantification.....	60
II.1.7.	Stabilité physico-chimique des solutions	61
a.	Etude de stabilité.....	61
b.	Stabilité chimique.....	61
c.	Stabilité physique	61
II.2.	Résultats	63
II.2.1.	Validation de la méthode de dosage par HPLC-UV	63
a.	Spécificité	63
	Spécificité vis-à-vis des produits de dégradation.....	63
	Spécificité vis-à-vis des excipients.....	64
b.	Linéarité.....	65
c.	Précision.....	66
	Fidélité intra-day ou répétabilité	66
	Fidélité inter-day ou reproductibilité intra-laboratoire	66
d.	Justesse.....	67
II.2.2.	La limite de détection et limite de quantification	67

II.2.3. Mise au point de la méthode de préparation.....	68
a. Faisabilité de la préparation de la solution de pentobarbital	68
II.2.4. Etude de stabilité	68
a. Stabilité chimique.....	68
b. Stabilité physique	70
Mesure du pH	70
Mesure de l'osmolalité	71
Aspect et limpidité	72
II.3. Discussion	73
Conclusion	76
Bibliographie	78
Annexes	89
Résumé	107
Mots-clefs	108
SERMENT DE GALIEN	109

Liste des figures

Figure 1 : Logigramme A, extrait du site de l'ANSM [6]	12
Figure 2 : Logigramme B, extrait du site de l'ANSM [6]	13
Figure 3 : Logigramme C, extrait du site de l'ANSM [6]	13
Figure 4 : Logigramme D, extrait du site de l'ANSM [6]	14
Figure 5 : Modèle d'étiquette A11 appliqué au pentobarbital en solution intrarectale, extrait d'après le document téléchargeable sur le site de l'ANSM [6]	14
Figure 6 : Mentions obligatoires à apposer sur une étiquette de modèle A11, extrait d'après le document téléchargeable sur le site de l'ANSM	15
Figure 7 : Imagerie par Résonance Magnétique, exemple de matériel [9]	16
Figure 8 : Tomodensitométrie, exemple de matériel [24]	17
Figure 9 : Illustration d'un TEP-scan, d'après [43]	18
Figure 10 : Electroencéphalogramme, exemple de matériel [25]	19
Figure 11 : Site de liaison des barbituriques sur le récepteur du neurotransmetteur GABA.	38
Figure 12 : Appareillage de l'HPLC-UV.....	40
Figure 13 : Appareillage de l'HPLC-UV au pôle pharmacotechnie du CHU de Poitiers.....	49
Figure 14 : Spectre du pentobarbital en balayage spectral UV de 190 nm à 400 nm.....	50
Figure 15 : Phase mobile avec 50% d'acétonitrile/ 49% eau distillée/ 1% H ₃ PO ₄ à 85% ...	52
Figure 16 : Représentation de la justesse et de la fidélité.....	53
Figure 17 : Analyse HPLC d'une solution pure de pentobarbital en solution aqueuse.....	54
Figure 18 : Analyse HPLC de pentobarbital en solution dans du sirop simple.....	64
Figure 19 : Evolution de la concentration en pentobarbital dans l'eau distillée.....	65
Figure 20 : Evolution du pH dans l'eau distillée au cours du temps.....	69
Figure 21 : Evolution de la concentration en pentobarbital dans du sirop simple.....	69
Figure 22 : Evolution du pH dans l'eau distillée au cours du temps.....	70
Figure 23 : Evolution du pH dans le sirop simple au cours du temps.....	71
Figure 24 : Evolution de l'osmolalité dans l'eau distillée au cours du temps.....	71
Figure 25 : Evolution de l'osmolalité dans le sirop simple au cours du temps.....	72
Figure 26 : Flacon de pentobarbital en solution dans l'eau distillée à J84.....	72
Figure 27 : Flacons de pentobarbital en solution dans du sirop simple à J84.....	73

Liste des tableaux

Tableau 1 : Echelle de RAMSEY	21
Tableau 2 : Echelle de RASS	21
Tableau 3 : Résumé du protocole de dégradation par modification du pH.....	55
Tableau 4 : Résumé du protocole de dégradation oxydative par H ₂ O ₂	56
Tableau 5 : Pourcentage de dégradation du pentobarbital par variation du pH.....	63
Tableau 6 : Pourcentage de dégradation du pentobarbital par action du H ₂ O ₂	63
Tableau 7 : Tableau de linéarité.....	65
Tableau 8 : Résultats de répétabilité.....	66
Tableau 9 : Résultats de reproductibilité intra-laboratoire.....	66
Tableau 10 : Résultats de la justesse.....	67

Liste des annexes

Annexe 1 : Caractéristiques physico-chimiques du pentobarbital extrait du Clarke's	89
Annexe 2 : Protocole de dégradation forcée du pentobarbital par modification du pH.....	90
Annexe 3 : Protocole de dégradation forcée du pentobarbital par action du H ₂ O ₂	93
Annexe 4 : Protocole de discrimination des pics chromatographiques en fonction du solvant pour le pentobarbital.....	95
Annexe 5 : Protocole du CHU de Poitiers pour le dosage HPLC du pentobarbital.....	97
Annexe 6 : Protocole pour la préparation de flacons de sirop de pentobarbital intrarectal	102
Annexe 7 : Fiche d'enregistrement de fabrication de sirop de pentobarbital intrarectal...	104
Annexe 8 : Fiche d'enregistrement de fabrication de solution de pentobarbital intrarectal	105
Annexe 9 : Exemple d'étiquetage pour Le sirop de pentobarbital intrarectal à 25mg/mL	106

Liste des abréviations

ACN	Acétonitrile
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARS	Agence Régionale de Santé
AVK	AntiVitamine K
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPP	Bonnes Pratiques de Préparation
CAS	Chemical Abstracts Service
CEP	Certificate of suitability to the monography of the European Pharmacopoeia
CIRC	Centre International de recherche sur le Cancer
CSP	Code de la Santé Publique
DCI	Dénomination Commune Internationale
EEG	ElectroEncéphaloGramme
EFR	Exploration Fonctionnelle Respiratoire
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Acide γ -aminobutyrique
GERPAC	Groupe d'évaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée
HAS	Haute Autorité de Santé
HC	Hydrate de Chloral
I.M.	Intramusculaire
IRM	Imagerie par Résonnance Magnétique
I.V.	Intraveineuse
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
JO	Journal Officiel
LOD	Limit Of Detection
LOQ	Limit Of Quantification
MCU-PH	Maître de Conférences Universitaires-Praticien Hospitalier
NREM	Non Rapid Eye Movement
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

PaO₂	Pression partielle en oxygène dissous dans le sang artériel
PH	Praticien Hospitalier
PIC	Pression IntraCrânienne
PK	Pharmacocinétique
pKa	Constante d'acidité d'un couple acide-base
PNS	Politique Nationale de Santé
PO	Per Os
PU	Professeur d'Université
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
Qsp	Quantité suffisante pour
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
SpO₂	Oxymétrie
TEP scan	Tomographie d'Emission de Positrons couplé à la tomodensitométrie
TDM	TomoDensitoMétrie
UHPLC	Ultra-High Performance Liquid Chromatography
USI	Unité de Soins Intensifs

Introduction

Depuis le début des années 1990, le potentiel cancérigène de l'hydrate de chloral est devenu une évidence. L'hydrate de chloral était indiqué pour la sédation de la population pédiatrique âgée de 2 mois à 5 ans avant des explorations lorsque l'anesthésie générale n'était pas possible ou non recommandée. Face à ce risque, les autorités sanitaires, à savoir l'AFSSAPS [1, 2] devenue l'ANSM [3] ont publié des recommandations et des restrictions d'utilisation de ce produit compte tenu du risque encouru chez les enfants avant les examens d'imagerie médicale (IRM, scanner cérébral, TEP scan, EEG) nécessitant une immobilité du sujet pour obtenir des images de qualité et ainsi accélérer le diagnostic. Chronologiquement il y a eu une restriction des préparations contenant de l'hydrate de chloral aux seuls établissements hospitaliers, puis des recommandations de plus en plus fermes d'éviction de l'hydrate de chloral ont été publiées au profit d'autres molécules ayant un profil de sécurité supérieur. Plusieurs molécules sont utilisées à cette visée dans différents hôpitaux en association ou non selon les protocoles (midazolam, dexmedetomidine, thiopental, mélatonine, propofol, fentanyl, pentobarbital, privation de sommeil). C'est dans cette démarche que s'inscrit ma thèse, la pharmacie hospitalière du CHU de Poitiers a choisi d'utiliser préférentiellement le pentobarbital par voie intrarectale en remplacement de l'hydrate de chloral. D'après les études bibliographiques, il y a peu de données sur les procédures analytiques qui permettent de quantifier la solution de pentobarbital et sur sa stabilité. L'objectif de ce projet sera de mettre au point une méthode de dosage du composé, puis de la valider et ensuite d'étudier la faisabilité de sa préparation et d'étudier sa stabilité.

I. Généralités

I.1. Les préparations

I.1.1. *Législation des préparations*

La **préparation magistrale** est définie selon le CSP comme :

« tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L. 5121-9-1 et L. 5121-12, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L. 5125-1 ou à l'article L. 5126-6 »

La **préparation hospitalière** est définie selon le CSP comme :

« tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L. 5121-9-1 et L. 5121-12, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L. 5124-9 ou dans les conditions prévues à l'article L. 5126-6. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé »

I.1.2. *Les Bonnes Pratiques de préparation*

Ces Bonnes Pratiques régissent le mode opératoire pour la réalisation des préparations, qu'il s'agisse des pharmacies d'officine comme des pharmacies à usage intérieur.

Les dispositions régaliennes [4] obligent tout pharmacien à se reporter aux recommandations de BPP publiées par l'ANSM [5].

Les exigences sont les suivantes :

- **Personnel** : diplômé et compétent dans l'exécution des préparations, organigramme avec répartition des tâches et responsabilités.
- **Traçabilité** : Matières premières obtenues auprès d'un fournisseur répondant aux spécificités de la pharmacopée française ou européenne et aux Bonnes Pratiques de Fabrication sauf cas exceptionnel de rupture d'approvisionnement (le laboratoire doit être capable de produire un **CEP**, un **certificat d'analyse** et un **Certificat de conformité** aux Bonnes Pratiques délivré par l'ANSM ou bien l'autorité compétente du pays de l'Union Européenne), attribution d'un numéro de lot des matières premières reçues si elles sont acceptées, tenue d'un registre chronologique des réceptions de produits, tenue d'un ordonnancier
- **Faisabilité** de la préparation (locaux appropriés, moyens techniques et matériels certifiés, conformité réglementaire des produits utilisés et de la préparation finale)
- **Qualité** (hygiène, étiquetage, méthode validée, délivrance ou destruction des préparations après validation par un pharmacien indépendant de l'exécutant de la préparation, inscription de la date d'ouverture et date limite d'utilisation, stockage «Premier entré/ Premier sorti»)

La troisième partie traite de la préparation des produits radiopharmaceutiques dans l'enceinte d'une PUI. La quatrième partie en annexe A est axée sur les textes à acquérir pour justifier de la faisabilité d'une préparation, l'annexe B traite de la réalisation de préparations à partir du déconditionnement de spécialités pharmaceutiques.

I.1.3. ***L'étiquetage***

Sur l'ANSM, on trouve facilement les informations pour mettre en œuvre l'étiquetage des préparations réalisées selon un protocole strict avec un arbre décisionnel dichotomique [6] (décret n° 2012-1201 du 29 octobre 2012, entré en vigueur le 1^{er} avril 2013).

Dans notre cas le choix de la voie [5] est important compte tenu du contexte clinique de l'utilisation du pentobarbital à visée sédatrice. Les risques, si la voie orale avait été choisie, de nausées, vomissements ne sont pas négligeables et compliquent la prise en charge si le patient est inconscient. C'est la raison pour laquelle la voie rectale a été privilégiée parce qu'elle évite ces risques d'inondation bronchique possibles par vomissement.

L'étiquetage des préparations suit donc les recommandations [6]. Il n'en reste pas moins que la pharmacie qui délivre cette préparation doit se conformer strictement aux mentions nécessaires à apposer sauf impossibilité (conditionnement trop petit ou taille nécessairement réduite pour permettre de vérifier la limpidité s'il s'agit d'une solution), de préférence toujours en caractères minuscules.

Dans le cas général, en partant du principe qu'il n'y pas de contrainte de taille pour l'étiquette, celle-ci doit contenir :

- Le nom ou la dénomination, la forme et le dosage de la préparation
- La composition quantitative et qualitative de la ou des substance(s) active(s) par unité de prise ou par volume ou masse prélevée
- Le contenu du conditionnement en masse, en volume ou en nombre d'unités de prise
- Pour les formes liquides, les deux points précédents seront remplacés par la quantité totale en substance active présente dans le volume total de la solution et la concentration en unité de masse par volume de solution
- Les excipients à effet notoire
- Le mode d'administration
- La voie d'administration

Pour assurer la traçabilité, des informations complémentaires devront figurer sur l'étiquette :

- Le numéro de lot de la préparation délivrée
- Numéro d'ordonnancier à inscrire sur le support papier ou informatique sécurisé
- La date limite d'utilisation
- Les conditions de conservation
- Le nom de la pharmacie qui a réalisé et délivré la préparation, ou bien s'il s'agit d'une sous-traitance, le nom de la pharmacie qui l'a réalisée

Si la préparation contient au moins une substance vénéneuse à dose non exonérée les mentions suivantes devront être présentes sur le conditionnement :

- « Respecter les doses prescrites » en caractère noir sur fond rouge
- « Uniquement sur ordonnance » en caractère noir sur fond blanc

Si la voie est différente de la voie orale ou sublinguale ou perlinguale devra figurer également :

- « Ne pas avaler »

Si la solution est un injectable hypertonique, il faudra ajouter comme mention en caractères noirs gras sur fond bleu clair, ceci perpendiculairement aux autres mentions :

- « ATTENTION - SOLUTION HYPERTONIQUE »

Pour l'étiquetage de la préparation l'ANSM a publié quatre logigrammes auxquels il suffit de se reporter [6] :

1. Logigramme A (**Figure 1**) : Préparation administrée directement au patient (sauf ampoules et autres petits conditionnements primaires)

Selon le cas de la préparation administrée directement au patient, il suffit de suivre l'arbre décisionnel dichotomique pour savoir quelles mentions apposer.

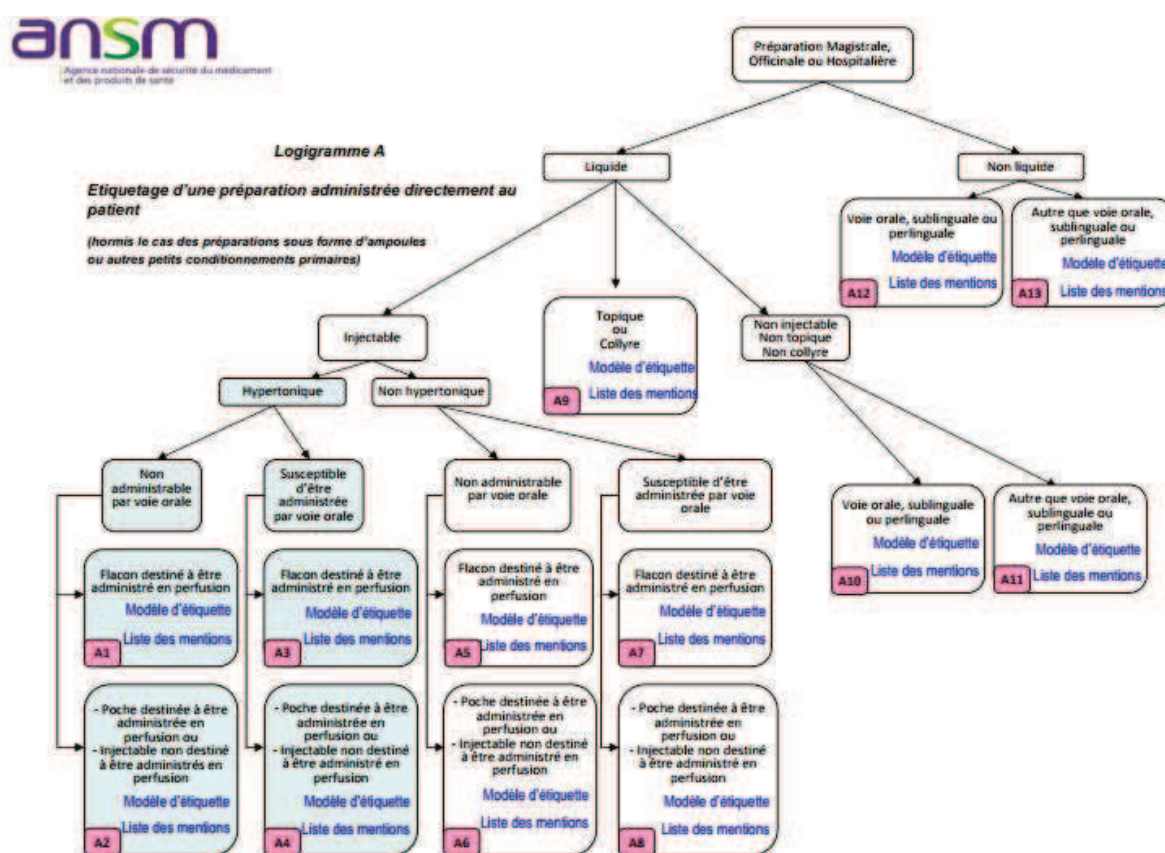


Figure 1 : Logigramme A, extrait du site de l'ANSM [6]

2. Logigramme B (**Figure 2**) : Préparation administrée directement au patient sous forme d'ampoules ou autres petits conditionnements primaires

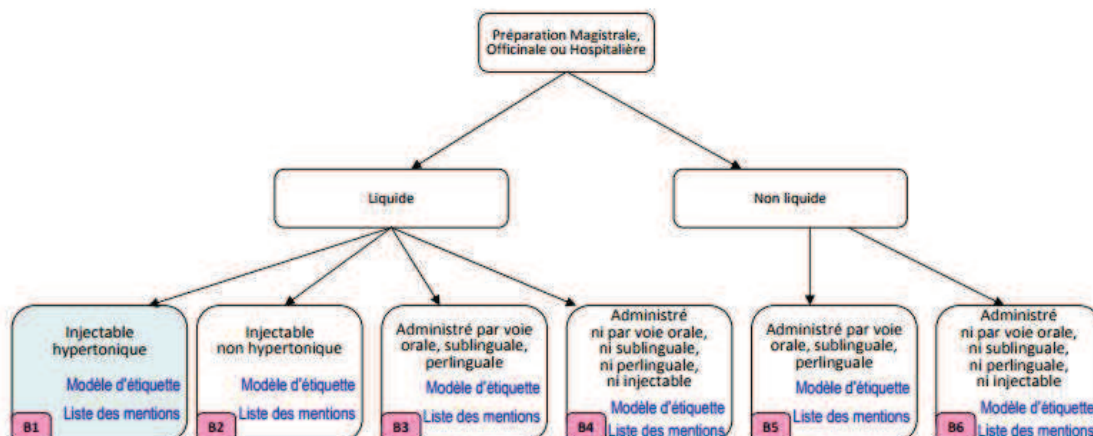


Figure 2 : Logigramme B, extrait du site de l'ANSM [6]

3. Logigramme C (**Figure 3**) : Préparations non destinées à être administrées directement au patient et utilisées pour la réalisation d'autres préparations, cas général.

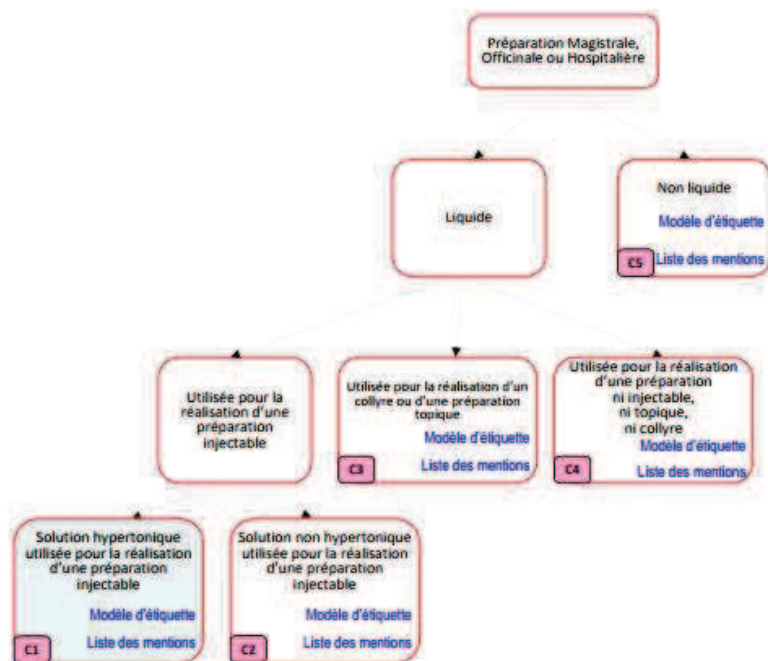


Figure 3 : Logigramme C, extrait du site de l'ANSM [6]

4. Logigramme D (**Figure 4**) : Préparations non destinées à être administrées directement au patient et utilisées pour la réalisation d'autres préparations. Cas particuliers des ampoules ou autres petits conditionnements primaires.

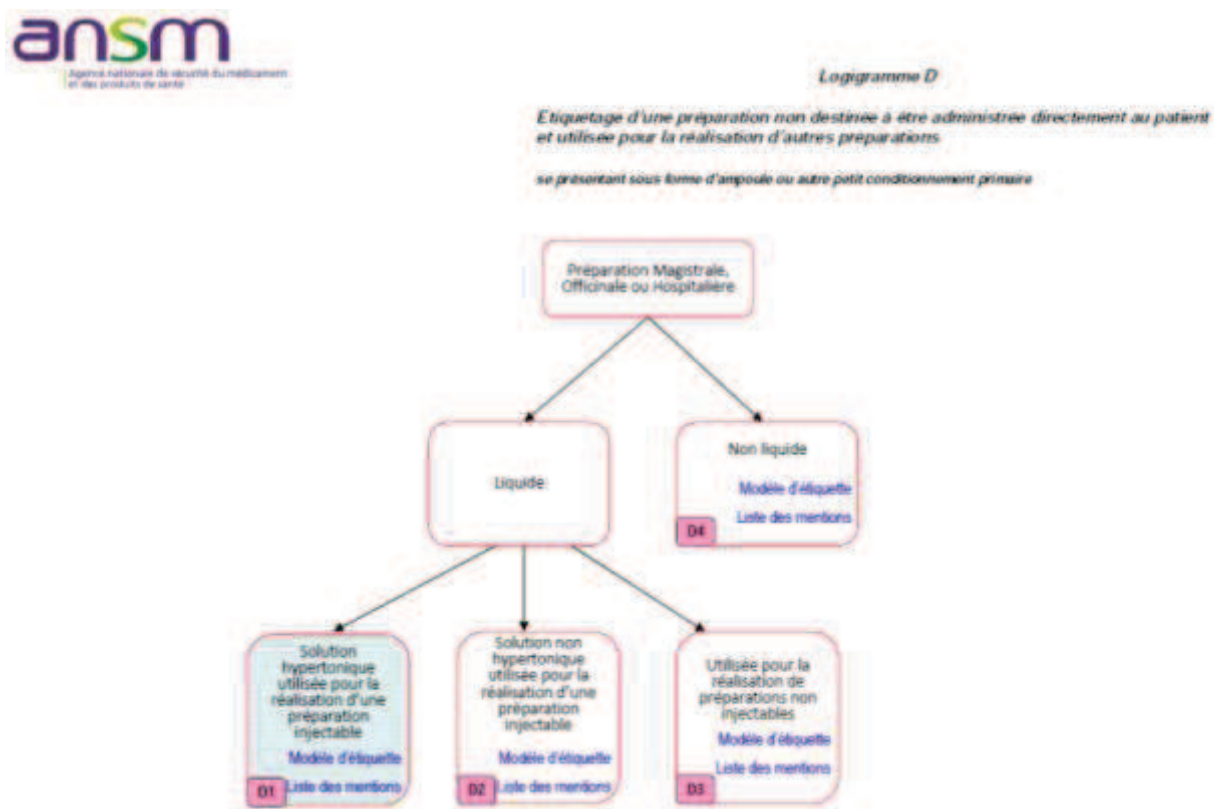


Figure 4 : Logigramme D, extrait du site de l'ANSM [6]

L'application pratique aux préparations de pentobarbital qui sont sous forme liquide, non injectables, destinées à être administrées par voie rectale. Le logigramme A nous conduit donc au modèle d'étiquette A11 (**Figure 5**) avec les mentions à apposer (**Figure 6**).

Exemple d'étiquetage A11

Préparation administrée directement au patient, liquide, hors préparation injectable, hors préparation topique et hors collyre, non administrée par voie orale, sublinguale ou perlinguale (hors cas particulier des préparations se présentant sous forme d'ampoules ou autres petits conditionnements primaires)

Cas particulier d'une préparation contenant une substance vénéneuse

Pentobarbital – Sirop à 25 mg/mL – 4 mL Voie intra-rectal Pentobarbital :100 mg Eau PPI :0.8 mL Sirop simple :qsp 4 mL Excipient à effet notoire : Saccharose, Parahydroxybenzoate de méthyle sodique, Parahydroxybenzoate de propyle sodique Conserver au réfrigérateur Ne pas sucer Respecter les doses prescrites Uniquement sur ordonnance	Lot N° Exp. Eur.	C.H.U. de Poitiers C.H.U. de Poitiers 2, rue de la Médecine, 86000 Poitiers
--	------------------------	---

[Retour logigramme](#)

Figure 5 : Modèle d'étiquette A11 appliqué au pentobarbital en solution intrarectale, extrait d'après le document téléchargeable sur le site de l'ANSM [6]

PRÉPARATION ADMINISTRÉE DIRECTEMENT AU PATIENT :
 Préparation liquide hors préparation injectable, hors préparation locale et hors collyre, non administrée par voie orale, sublinguale ou perlinguale (hors cas particulier des préparations se présentant sous forme d'ampoules ou autres petits conditionnements primaires)

Étiquette A11

Nom de la préparation
Dosage = Concentration : en unités de masse par volume
Quantité totale de chaque substance active dans volume total solution
Forme pharmaceutique
Le cas échéant : mention du destinataire
Exposants à effet notoire
Voie d'administration
Mode d'administration, si nécessaire
Ne pas utiliser
Numéro de lot
Numéro d'enregistrement attribué lors de la dispensation de la préparation
Date limite utilisation
Précautions de conservation, si nécessaire
Nom et adresse de la pharmacie ayant réalisé et dispensé la préparation
En cas de sous-traitance : Nom et adresse de la pharmacie ou de l'établissement pharmaceutique ayant réalisé la préparation et Nom et adresse de la pharmacie ayant dispensé la préparation (contre étiquette possible)
Pour les préparations contenant des substances vénéneuses Attention : ne pas utiliser uniquement sur ordonnance

Figure 6 : Mentions obligatoires à apposer sur une étiquette de modèle A11, extrait du site de l'ANSM [6]

I.2. Sédation avant examen d'imagerie.

I.2.1. *Contexte clinique*

Les explorations d'imagerie tels que l'IRM, le TEP scan ou le scanner nécessitent une immobilité du sujet pour diminuer au maximum la création d'artefacts lors de l'enregistrement de l'imagerie ; artefacts qui limitent un bon diagnostic à la lecture des résultats, allonge le temps de prise en charge adéquate, augmente les coûts de personnel et de matériel de par la nécessité de réaliser à nouveau l'examen. L'EEG lui ne nécessite pas une immobilité du sujet mais en revanche requiert en général chez l'enfant que le sujet soit endormi, du moins une partie de l'examen, surtout lorsque sa conduite est diligentée pour aiguiller le diagnostic d'épilepsie. La privation de sommeil associée à un sédatif est incluse dans le protocole de plusieurs hôpitaux. [17, 18, 19, 20]

I.2.2. *IRM*

D'une durée de 15 à 30 minutes en moyenne avec immobilité totale nécessaire. [10]

D'autres sources ont retenu 40 minutes à 75 minutes.

La durée ainsi que l'acquisition des images nécessitent souvent une sédation profonde de l'enfant d'autant que l'acquisition des images nécessitent de soumettre l'enfant à un environnement spatial confiné et bruyant.

Pour faire l'examen dans les meilleures conditions de sécurité, un matériel adapté à l'âge de l'enfant (planchette, bandes, cales de mousse, sacs de sable) sera éventuellement utilisé pour éviter au maximum tout mouvement ou chute.

En dehors du contexte traumatique aigu, l'IRM est le plus souvent préférable à la TDM pour l'exploration de l'encéphale : elle est plus sensible et non irradiante. [21]



Figure 7 : Imagerie par Résonnance Magnétique, exemple de matériel. [9]

Les IRM sont indiquées chez l'enfant en cas de suspicion de méningite, retard mental, céphalées répétées, suspicion de tumeur cérébrale, recherche de pathologie hypothalamo-hypophysaire, recherche de malformation médullaire, recherche d'anomalie cardiaque après échographie et doppler non concluants, explorations des voies biliaires, masses hépatiques chez l'enfant s'il y a un manque de données après échographie et scanner, malformations génitales, hanche douloureuse ou boiterie s'il y a un manque de données par échographie, arthrite idiopathique juvénile, dilatation des voies urinaires, néphroblastome (complète le scanner et l'échographie si insuffisants).

I.2.3. *Scanner ou TDM*

D'une durée moyenne de 20 minutes [8], il peut nécessiter une sédation profonde chez l'enfant de moins de 7 ans non coopérant, ou plus âgé lorsqu'il y a un retard psychomoteur.

Les indications de cet examen sont en fonction du contexte clinique. Les principales indications sont les traumatismes du crâne, les tableaux neurologiques aigus lorsque l'IRM n'est pas disponible.

Les appareils multi détecteurs et l'acquisition hélicoïdale permettent des temps d'acquisition très courts. Dans le cas contraire, en fonction de l'âge, de l'indication, du type d'appareil et selon les centres, l'immobilité peut être obtenue soit par une sédation effectuée par le radio pédiatre, soit par une anesthésie générale. Chez le tout-petit, la phase postprandiale de sommeil peut être utilisée.

Le recours à la TDM chez l'enfant ne se conçoit que dans un contexte d'urgence, lorsqu'il existe des signes cliniques nécessitant une prise en charge immédiate incompatible avec le délai ou les contraintes de réalisation d'une IRM. L'IRM est le meilleur examen pour faire la preuve des lésions et peut apporter des arguments étiologiques.



Figure 8 : Tomodensitométrie, exemple de matériel. [24]

Le scanner est indiqué dans les cas de suspicions d'atteinte pulmonaire (malformation trachéobronchique ou pulmonaire, pneumopathie), tumeur du tube digestif, traumatisme abdominal de l'enfant après discussion collégiale, glissement épiphysaire fémoral supérieur (par suite d'une luxation congénitale de la hanche), lésion osseuse focale de la ceinture pelvienne et par élargissement toute lésion osseuse ou synostose suspectée, bilan de surdité

de transmission, de perception, bilan avant pose d'implant cochléaire, obstruction nasale du nourrisson.

Le scanner reste un examen avec une bonne valeur d'imagerie, en complément de la radiographie. [21]

I.2.4. *TEP scan*

Il peut durer de 1 à 2 heures en incluant le temps de prémédication pour anxiolyse. [41, 42]

La tomographie d'émission à positron (TEP ou " PET-scan" pour les anglo-saxons) est une technique d'imagerie fonctionnelle qui possède un important potentiel diagnostique.

Actuellement, elle utilise en clinique courante un seul traceur, le 18-fluoro-2-désoxyglucose (18FDG). Celui-ci est un analogue du glucose et s'accumule dans les cellules dont le métabolisme est augmenté sous forme de 18-fluoro-2-désoxyglucose-6-phosphate. Cette accumulation se retrouve dans les cellules malignes d'un bon nombre de cancers et est en relation directe avec leur potentiel évolutif. On l'observe également sur les processus cicatriciels, inflammatoires, infectieux ainsi qu'au niveau des muscles striés ou lisses lorsqu'ils sont soumis à des efforts ou à des contractures et elles peuvent être à l'origine de faux positifs.

Son utilisation est surtout appliquée à l'oncologie, pour :

- La détection de métastases
- Le diagnostic de récurrence d'une tumeur, en particulier en cas d'élévation des marqueurs tumoraux, sans anomalie sur les méthodes d'imagerie conventionnelle
- L'évaluation de la réponse thérapeutique [36]

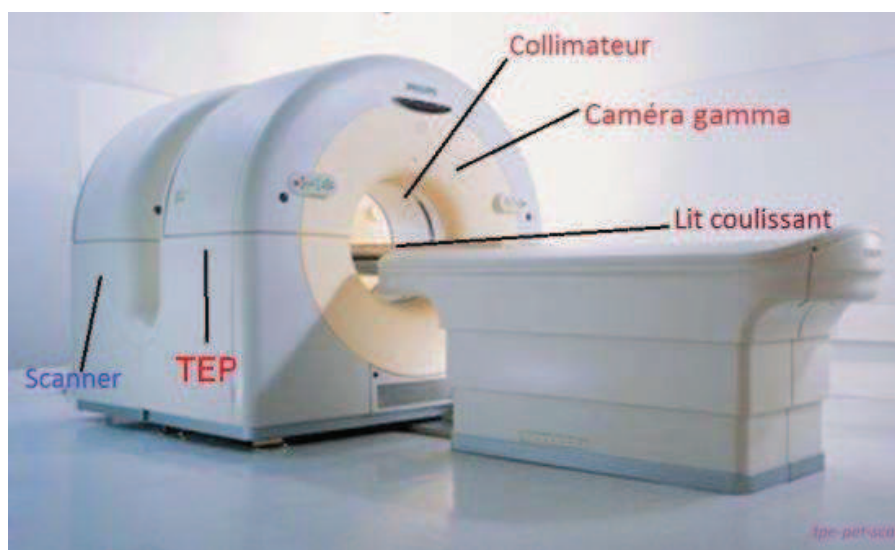


Figure 9 : Illustration d'un TEP-scan, d'après [43].

Aujourd'hui, les performances de la TEP sont clairement démontrées dans le bilan initial ou le suivi des patients atteints d'un lymphome malin (hodgkinien ou non hodgkinien), les cancers broncho-pulmonaires, le mélanome, les cancers colorectaux, de l'ovaire, de la thyroïde et du testicule.

I.2.5. *EEG*

Sa durée va de 15 minutes à 24 heures en cas d'enregistrement sur le nycthémère entier. Il doit être fait en urgence devant toute suspicion d'état de mal ou crise d'épilepsie en contexte fébrile (sauf les convulsions fébriles simples du nourrisson) et il doit être fait rapidement si on suspecte des spasmes ou des myoclonies, ou en cas de dégradation cognitive récente chez le nourrisson [11]. L'enregistrement du sommeil au cours d'un EEG est souvent nécessaire et systématique avant l'âge de 5 ans. Différents protocoles de sédation ont été utilisés avant la réalisation de l'examen. [17, 18, 19, 20] La molécule qui est la plus utilisée actuellement, compte tenu de la population visée, est la mélatonine associée à une privation partielle de sommeil qui montre de bons résultats. [10]



Figure 10 : Electroencéphalogramme, exemple de matériel. [25]

I.3. **La sédation avant examen**

Les enfants concernés sont âgés de **2 mois à 6 ans**. La coopération dans cette tranche d'âge est presque impossible, la sédation s'impose donc. La sédation est requise également chez les enfants plus âgés avec retard psychomoteur ou chez les patients adultes avec trouble anxieux comme la claustrophobie.

Il existe plusieurs niveaux de sédation :

- **Sédation minimale** (ou anxiolyse) : état médicalement contrôlé dans lequel le patient répond de manière appropriée aux commandes verbales ; les fonctions cognitives et la coordination peuvent être altérées, mais les fonctions respiratoires et cardiovasculaires restent autonomes.

- **Sédation modérée** (ou sédation consciente) : état médicalement contrôlé induit par un ou plusieurs médicaments entraînant une dépression de la conscience et dans lequel le patient répond aux commandes verbales en ayant recours ou non à une stimulation tactile ou par la lumière. Les voies respiratoires sont généralement libres et la respiration spontanée est normalement intacte. La fonction cardiovasculaire est habituellement autonome.
- **Sédation profonde** : état médicalement contrôlé de perte de conscience associée à une perte partielle ou totale du réflexe de protection des voies respiratoires. Le patient n'est pas facilement réveillé, mais répond aux commandes verbales après plusieurs sollicitations ou par stimulation nociceptive. La fonction cardiovasculaire est habituellement autonome.
- **Anesthésie générale** (ce niveau de sédation est réservé aux salles d'opération équipées du matériel de réanimation) : état médicalement contrôlé de perte de conscience dans lequel le patient ne peut être réveillé, même avec une stimulation nociceptive. La fonction respiratoire n'est généralement plus autonome et requiert une assistance respiratoire pour dégager les voies respiratoires, une pression positive peut être nécessaire. La fonction cardiovasculaire peut défaillir.

En réalité, il s'agit d'un processus continu puisque le passage d'une sédation consciente à une anesthésie générale est seulement fonction de la posologie administrée. [23]

Toute anesthésie générale, locorégionale, ou sédation susceptible de modifier les fonctions vitales doit être effectuée et surveillée par ou en présence d'un médecin anesthésiste-réanimateur qualifié. [44, 45]

I.3.1. *Sédation requise*

Le but de la sédation dans ces procédures diagnostiques d'imagerie est de réduire l'inconfort, augmenter le bien-être et la sérénité, contrôler l'anxiété, diminuer le traumatisme psychologique, augmenter le potentiel d'amnésie et modifier le comportement du patient.

Certaines études ont démontré l'intérêt de la pédagogie et de la distraction passive et active de l'enfant comme une alternative à la sédation mais elle ne concernait que des EEG donc ne nécessitant pas une immobilisation totale du sujet. [46, 47]

La sédation consciente pourrait être suffisante avant les examens d'imagerie médicale puisque la bonne réalisation des examens nécessite seulement que le patient soit immobile et calme.

En fonction des différentes études conduites, la sédation profonde était, en dehors des EEG, le niveau de sédation désiré par les équipes. [13, 14, 22, 29, 37]

Le niveau désiré de sédation ne présage pas du risque encouru lors de la mise en place de sédation chez un patient où il faut être préparé à faire face à toute complication avec le matériel de réanimation cardiorespiratoire fonctionnel à disposition. [23, 51, 84]

Toutefois lorsque la réalisation de l'examen sous protocole bien conduit n'est pas possible, l'anesthésie générale s'avère nécessaire. [52]

Pour évaluer la sédation plusieurs échelles sont disponibles, la plus utilisée, à hauteur de 50% dans les évaluations en France, est l'échelle de **RAMSAY** de par sa facilité d'application. L'échelle de **RASS** est plus complète et est utilisée dans environ 18% des évaluations en France. [36]

1	Malade anxieux, agité
2	Malade coopérant, orienté et calme
3	Malade répondant aux ordres
4	Malade endormi mais avec une réponse nette à la stimulation de la glabella ou à un bruit intense
5	Malade endormi répondant faiblement aux stimulations ci-dessus
6	Pas de réponses aux stimulations nociceptives

Tableau 1 : Echelle de RAMSAY. [39]

+5	agressif	violent, dangereux
+3	très agité	arrache tube et cathéter
+2	agité	nombreux mouvements sans but, lutte contre le respirateur
+1	anxieux	anxieux, craintif sans mouvements brutaux ni agressifs
0	éveillé et calme	
-1	assoupi	pas complètement éveillé mais répond à l'appel et garde yeux ouverts > 10 sec
-2	sédation légère	bref éveil à l'appel avec ouverture des yeux et contact < 10sec
-3	sédation moyenne	mouvement ou ouverture des yeux à l'appel (sans contact des yeux)
-4	sédation profonde	pas de réponse à l'appel mais mouvement ou ouverture des yeux à la stimulation physique
-5	inévitable	aucune réponse ni à l'appel, ni à la stimulation physique

Tableau 2 : Echelle RASS. [38]

Ces échelles permettent d'évaluer les risques éventuels liés aux complications entraînées par une sédation trop profonde.

I.3.2. *Suivi des fonctions vitales*

Les paramètres régulièrement suivis lors de la sédation :

- ECG avec fréquence cardiaque
- Fréquence respiratoire
- Saturomètre (oxymètre de pouls) et capnographie
- Appareil automatisé non invasif pour la mesure de la pression artérielle
- Surveillance visuelle constante du patient (coloration des extrémités, respiration visible)

Doivent être directement à disposition en cas de complications :

- Source d'oxygène comprimé, en quantité suffisante pour en permettre l'administration à un débit de 15 litres par minute pendant 60 minutes et le matériel nécessaire à l'oxygénothérapie
- Appareil à aspiration pouvant générer une pression négative de 40–60 mm Hg ou une capacité de flot de 100 litres par minute et le matériel nécessaire à l'aspiration
- Le matériel nécessaire à la prise en charge ventilatoire, entre autres réanimateur manuel auto gonflable (Ambu-bag), masque, canules naso et oropharyngées de tailles variées
- Défibrillateur
- Stéthoscope
- Capnographe
- Solutés et matériel nécessaire pour l'installation et le maintien d'une voie endo veineuse. [53, 54, 55]

I.3.3. *Effets indésirables généraux des sédatifs chez l'enfant*

Les effets indésirables ont été décrit pour une proportion allant de 0,46% à 20% selon les protocoles. [37, 29] Les effets indésirables étaient généralement de faible gravité, le recours à un matériel de réanimation avec intubation et maintien des fonctions vitales restant exceptionnel sauf dans les études où l'état de santé du patient pouvait laisser présager d'une dégradation des fonctions vitales sous sédation profonde ou anesthésie. [51]

Les effets indésirables dus à l'utilisation d'hypnotique pour obtenir une sédation consciente nécessitent d'avoir une équipe médicale entraînée et un matériel de contrôle des fonctions vitales.

Ces effets indésirables peuvent être une diminution de la SpO₂, une allergie, des nausées, des vomissements, une agitation paradoxale, une somnolence prolongée, des hallucinations, une baisse de la fréquence respiratoire, une baisse de la fréquence cardiaque, une baisse de la pression artérielle, une perte de réflexe de protection des voies aériennes. [13, 29]

L'exposition à des sédatifs dans la population pédiatrique a fait l'objet d'études et de recommandation par la FDA. [31] Une baisse de capacités cognitives seraient suspectées chez les enfants exposés à des doses thérapeutiques durant une durée supérieure ou égale à 3 heures ou de manière répétée. [30, 31]

Des données rassurantes ont montré l'absence d'effets négatifs sur le comportement ou la compréhension lorsque l'exposition aux anesthésiques ou sédatifs est relativement courte et non répétée. [31] Ces suspicions sont à mettre en balance avec les risques encourus lorsqu'une douleur n'est pas traitée ce qui peut altérer le pronostic vital s'il est déjà engagé lorsque l'enfant est pris en charge mais peut aussi être préjudiciable pour le développement cérébral ultérieur.

I.3.4. *Stratégies pharmacologiques disponibles*

- Hydrate de chloral

1) Classe pharmacologique :

Sédatif, hypnotique, psycholeptique, et analgésique.

L'hydrate de chloral induit une dépression du système nerveux central. Il est utilisé comme anesthésiant car il provoque des états de sédation légère. Chez les jeunes enfants âgés de 2 mois et jusqu'à 4 ans.

2) Posologie :

La dose maximale administrée est de 50 à 75 mg/kg et ne devra pas dépasser 75 mg/kg pour un maximum administré de 2 000 mg.

L'administration ne devra pas être répétée (sauf pour la sédation dans le cadre d'EFR pour le diagnostic et le suivi des pathologies graves et évolutives). [27]

3) Indications :

- Sédation dans le cadre d'EFR (à l'exception de la mesure de la courbe débit/volume en ventilation spontanée qui devra être réalisée sans sédation) chez l'enfant âgé de 2 mois à 4 ans
- Sédation dans le cadre d'IRM : chez l'enfant âgé de 6 mois à 4 ans

4) Effets indésirables :

L'utilisation de l'hydrate de chloral en prise unique peut être à l'origine d'une gastrite irritative pouvant entraîner des **vomissements**, une **désaturation en oxygène**, une **sédation excessive** et exceptionnellement une pneumopathie d'inhalation, des convulsions, des spasmes laryngés ou des troubles du rythme.

5) Contre-indications :

- Prise chronique
- Fièvre
- Risque d'apnée centrale ou périphérique
- Obstruction aiguë des voies aériennes supérieures,
- Hypertension intracrânienne
- Pathologie du tronc cérébral
- Insuffisance respiratoire ($SpO_2 < 94\%$ et/ou $PaO_2 <$ à la fourchette physiologique pour l'âge de l'enfant),
- Insuffisance rénale
- Insuffisance cardiaque, troubles connus du rythme cardiaque
- Insuffisance hépatique
- Hypersensibilité connue à l'hydrate de chloral

6) Mise en garde et précaution d'emploi :

L'administration d'hydrate de chloral nécessite une surveillance assurée par un personnel entraîné. Afin d'éviter une fausse route, l'enfant doit être à jeun depuis au moins 3 heures. Le rythme cardiaque et respiratoire, la saturation en oxygène, la coloration et l'évolution clinique de l'enfant doivent être surveillés en continu dès la prise du produit, et pendant toute la période d'endormissement jusqu'au réveil complet. L'enfant ne doit être rendu à ses

parents ou transféré dans son service d'origine que lorsqu'il est réveillé. L'hospitalisation de l'enfant est parfois nécessaire, si le sommeil se prolonge.

7) Etudes sur l'utilisation comme sédatif avant examen d'imagerie :

Des protocoles ont associé le chloral hydrate à respectivement de la prométhazine et de l'hydroxyzine, des antihistaminiques sédatifs. Dans cette étude l'association du chloral hydrate avec un antihistaminique permettait de diminuer la dose nécessaire d'hydrate de chloral pour obtenir une sédation. Compte tenu du profil de sécurité défavorable de ces deux molécules, il n'est pas recommandé de les utiliser dans des protocoles associés à un autre hypnotique. [57, 19]

- Dexmedetomidine

1) Classe pharmacologique :

Psycholeptique, hypnotique et sédatif.

Agoniste sélectif du récepteur alpha 2 avec des propriétés pharmacologiques étendues. Les effets sympatholytiques sont dus à la diminution de la libération de la noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses. Les effets sédatifs sont liés à une diminution de la stimulation du locus coeruleus. La dexmedetomidine déclenche un tracé similaire à l'induction de la phase NREM du sommeil qui comprend :

- La phase d'endormissement (sommeil léger) : phase 1
- La phase de sommeil léger : phase 2
- La phase de sommeil profond : phase 3

2) Posologie :

Chez l'adulte déjà intubé et sédaté, le patient peut être mis sous perfusion de dexmedetomidine avec une dose initiale de 0,7 microgrammes/kg/h qui pourra être ajustée par paliers allant de 0,2 à 1,4 microgrammes/kg/h.

3) Indications (inscrite au RCP de Dexdor®) :

- La sédation en USI chez l'adulte pour un RASS compris entre 0 et -3.

4) Effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés les plus fréquents avec la dexmedetomidine sont l'**hypotension** (25 %), l'**hypertension** (15 %) et la **bradycardie** (13 %).

Une hypoglycémie peut également survenir, une agitation paradoxale, une hyperthermie, des nausées et vomissements et une dépression respiratoire. [49]

5) Contre-indications :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients
- Bloc cardiaque avancé (niveau 2 ou 3) sauf si pacemaker
- Hypotension non-contrôlée
- Pathologies cérébrovasculaires aiguës

6) Mise en garde et précautions d'emploi :

La dexmedetomidine diminue la fréquence cardiaque et la pression artérielle par une action sympatholytique centrale. Les données sur les patients avec une fréquence cardiaque < 60 sont très limitées et des précautions particulières devront être prises.

7) Etudes sur l'utilisation comme sédatif avant examen d'imagerie :

La sécurité et l'efficacité de Dexdor®, nom commercial de la Dexmedetomidine, chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles chez l'enfant sont décrites dans plusieurs études et dans le RCP du Dexdor®.

Dans les études pédiatriques rapportées, la dose intranasale administrée chez l'enfant était dans l'intervalle de 1 à 4 µg/kg, et si la sédation n'était pas obtenue, il était administré à nouveau 1 µg/kg. Une méta analyse a mis en évidence l'intérêt de la dexmedetomidine. [28] Le temps d'induction de la sédation est compris entre 30 à 60 minutes, et le temps nécessaire au réveil est de 90 minutes à 2 heures.

L'administration intranasale a permis dans ces études une réussite de l'examen dans 85 à 95% des cas. La dose administrée était entre 2 et 3 µg/kg, l'administration intranasale est rapportée aussi efficace significativement par rapport au protocole d'hydrate de chloral. [56] Certaines études rapportent de meilleurs résultats avec le protocole de dexmedetomidine (examens réussis en plus grand nombre, temps d'induction plus court, temps de réveil plus court). [57]

L'administration par voie orale n'est pas recommandée puisque la biodisponibilité est médiocre. [56]

Non commercialisé en France, avéré cher et difficile d'approvisionnement. [58]

- Midazolam

1) Classe pharmacologique :

Hypnotiques et sédatifs [62]

L'action pharmacologique du midazolam est caractérisée par sa courte durée d'action due à une dégradation rapide. Le midazolam présente une action sédatrice et hypnotique intense. Il exerce également des activités anxiolytique, anticonvulsivante et myorelaxante.

Par bolus I.V. l'induction de la sédation est d'environ 5 minutes, la durée d'action moyenne est de 20 à 30 minutes.

2) Posologie (chez l'enfant) :

Population	De 6 mois à 5 ans	De 6 à 12 ans	Enfant		
Voie	IV		PO	IM	Intranasale
Posologie (en mg/kg)	Dose initiale : 0,05-0,1 Dose totale : < 6 mg	Dose initiale : 0,025-0,05 Dose totale : < 10 mg	0,2-0,4	0,1-0,15	0,2-0,3

3) Indications (inscrites au RCP pour les enfants) :

- Sédation vigile, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale
- Anesthésie
- Prémédication avant l'induction de l'anesthésie
- Sédation en unité de soins intensifs

4) Effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une **fréquence indéterminée** :

Réactions allergiques : hypersensibilité, choc anaphylactique, éruption cutanée, urticaire, prurit

Affections psychiatriques : état confusionnel, humeur euphorique

Affections du système nerveux : mouvements involontaires (incluant des mouvements toniques/cloniques et des tremblements musculaires)

Affections cardiovasculaires : arrêt cardiaque, bradycardie, hypotension

Affections respiratoires : dépression respiratoire, apnée, arrêt respiratoire, dyspnée, spasme laryngé, hoquet

Affections gastrointestinales : nausées, vomissements, constipation, sécheresse buccale

5) Contre-indications :

- Hypersensibilité connue aux benzodiazépines ou à tout excipient du produit
- Sédation vigile de patients avec une insuffisance respiratoire sévère ou une dépression respiratoire aiguë

6) Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Le midazolam doit être administré uniquement par des médecins expérimentés dans un lieu totalement équipé pour la surveillance et le maintien des fonctions cardio-respiratoires, et par des personnes formées spécifiquement à la reconnaissance et à la prise en charge des événements indésirables attendus et ayant l'expérience de la réanimation cardio-respiratoire. Des effets indésirables cardio-respiratoires sévères ont été rapportés. Ces effets étaient une dépression respiratoire, de l'apnée, un arrêt respiratoire et/ou arrêt cardiaque. De tels incidents menaçant le pronostic vital surviennent plus volontiers lorsque l'injection est trop rapide ou lorsqu'une dose élevée est administrée.

7) Etudes sur l'utilisation comme sédatif avant examen d'imagerie :

La majorité des études conduites utilisaient la voie parentérale. [60, 61]

D'autres voies peuvent être utilisées : Voie orale, IM, voie rectale et intranasale.

Le midazolam modifie le tracé de l'activité cérébrale et est donc à éviter pour l'induction de la sédation avant un EEG puisque c'est un anti comitial et pourrait alors empêcher l'enregistrement des crises épileptiques.

Le midazolam a fait l'objet de plusieurs études en association avec d'autres molécules pour la sédation avant IRM. Dans une étude, l'association midazolam – pentobarbital a permis une diminution des effets indésirables de type respiratoire comparé au propofol, mais l'échec de sédation est apparu dans 1 à 16% des groupes. [60]

Le midazolam est utilisé dans certains hôpitaux associé à la kétamine pour améliorer l'amnésie et la sédation, cette association n'a démontré un bénéfice significatif que dans la diminution de la fréquence des vomissements. [68]

D'autres sources préconisent de ne pas utiliser le midazolam pour la sédation avant IRM en première intention car son action serait trop courte (20-30 minutes), d'autant plus que la sédation par midazolam nécessite souvent l'utilisation d'autres sédatifs en association ce qui augmente le risque d'effets indésirables notamment respiratoires. [58]

Toutefois, le midazolam est la meilleure des benzodiazépines disponibles pour l'induction de la sédation. [66]

- Pentobarbital

1) Classe pharmacologique :

Barbiturique, anticonvulsivant, sédatif et hypnotique, anesthésique.

2) Posologie :

Ajuster la dose en fonction de l'âge du patient, de son poids et de son état de santé.

Nourrissons, enfants et adolescents : prendre en considération la possibilité d'un métabolisme diminué par immaturité hépatique chez le nourrisson de moins de 6 mois de vie.

- Utilisé comme hypnotique :

Enfant, IM : 2-6 mg/kg, dose maximale de 100 mg/ dose.

- Utilisé comme sédatif préopératoire :

Nourrisson et enfant :

IM : 2-6 mg/kg, dose maximale de 100 mg/dose.

IV : 1-3 mg/kg jusqu'à la sédation désirée, maximum de 100 mg.

- Utilisé pour la sédation modérée avant les procédures d'imagerie :

Nourrisson et enfant :

Oral : 4 mg/kg, si nécessaire administrer une dose supplémentaire de 2-4 mg/kg toutes les 30 minutes avec une dose maximale totale de 8 mg/kg

IM : 2-6 mg/kg, dose maximale de 100 mg / dose.

IV : dose initiale de 1-2 mg/kg, doses additionnelles de 1-2 mg/kg toutes les 3-5 minutes jusqu'à l'effet désiré, dose usuelle effective totale : 1-6 mg/kg (maximum 100 mg/dose).

Les patients sous traitement barbiturique concomitant pourront nécessiter des doses totales plus élevées en mg/kg (jusqu'à 9 mg/kg).

3) Indications :

- Sédatif
- Pré-anesthésique
- Traitement de courte durée de l'insomnie
- Traitement d'urgence d'épisode convulsif
- Traitement de l'hypertension intracrânienne
- Sédatif pour les patient d'USI avec ventilation mécanique.

4) Effets indésirables :

Cardiovasculaires : Bradycardie, **hypotension**, syncope.

Système nerveux central : pensées anormales, agitation, anxiété, ataxie, excitation, confusion, dépression, vertiges, **somnolence**, fièvre, hallucinations, maux de tête, hyperkinésie, insomnie, nervosité, cauchemars, troubles psychiatriques

Dermatologiques : œdème de Quincke, dermatite exfoliante, rash cutané

Gastro-intestinaux : Constipation, nausées, vomissements

Hématologiques : anémie mégaloblastique

Hépatiques : **toxicité hépatique**

Local : réaction au site d'injection

Respiratoires : apnée (surtout lors d'injection rapide par voie IV), **diminution de la fréquence respiratoire**, laryngospasme, dépression respiratoire.

5) Contre-indications :

- Hypersensibilité aux barbituriques
- Antécédents de porphyrie aiguë intermittente ou de porphyrie mixte.

6) Précautions d'emploi :

A utiliser avec précautions chez les patients présentant des douleurs aiguës ou chroniques. Son utilisation peut causer des réactions paradoxales, incluant de l'agitation et de l'hyperactivité, particulièrement chez les patients présentant des douleurs ou dans la population pédiatrique. Utiliser avec précaution et réduire les doses chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Ne pas utiliser chez les patients présentant une encéphalopathie hépatique. A utiliser avec précaution chez les patients affaiblis, chez les patients présentant un choc hypovolémique ou une dysfonction cardiaque.

7) Etudes sur l'utilisation comme sédatif avant examen d'imagerie :

Des études avec un nombre important de patients ont été réalisées avec le pentobarbital utilisé pour obtenir une sédation profonde avant les procédures d'imagerie.

Une étude a comparé l'utilisation du pentobarbital à celle de l'hydrate de chloral, du midazolam et de la diphenhydramine qui n'est actuellement plus utilisée de par son profil défavorable. [69] Le pentobarbital était le sédatif ressortant avec un taux de réussite des scanner équivalent à l'hydrate de chloral avec une diminution de la fréquence d'effets indésirables. [67, 58]

- Mélatonine

1) Classe pharmacologique :

Psycholeptiques, agonistes des récepteurs de la mélatonine

L'activité de la mélatonine sur les récepteurs MT1, MT2 et MT3 est réputée contribuer à ses propriétés de facilitation du sommeil, puisque ces récepteurs (principalement MT1 et MT2) sont impliqués dans la régulation des rythmes circadiens et du sommeil. [71]

La mélatonine aurait également un effet supprimeur dans la perception de la douleur par modulation des récepteurs des bêta endorphines, des récepteurs au GABA et des récepteurs opioïdes. [72, 74, 75]

2) Posologie :

De 0.25 à 0.5 mg/kg. Il n'y a pas de posologie maximale étant donné qu'il n'a jamais été rapporté d'effets secondaires notables même au-delà des seuils mentionnés.

3) Indications (inscrites au RCP du Circadin®) :

- En monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus.

4) Effets indésirables (inscrites au RCP du Circadin®) :

Céphalées, rhinopharyngite, lombalgies et arthralgies.

5) Contre-indications :

- Hypersensibilité à la mélatonine ou aux excipients

6) Etudes sur l'utilisation comme sédatif avant examen d'imagerie :

Utilisé en prémédication avant anesthésie par propofol, permet de diminuer significativement les doses de propofol pour l'induction comparé à un protocole utilisant du propofol seul ou du midazolam seul. [65]

La mélatonine ne modifie pas le tracé des EEG, elle est donc adaptée à la sédation avant les EEG, d'autant plus qu'il s'agit d'une hormone endogène et présentant un profil de sécurité supérieur aux autres molécules dans la population pédiatrique.

La mélatonine est très utilisée pour la sédation avant les EEG associée à une privation de sommeil. Ce protocole a obtenu des très bons résultats. [73]

Les molécules utilisées pour obtenir une **anesthésie générale chez l'enfant** lors des procédures de sédation avant les examens d'imagerie sont essentiellement le propofol et la kétamine.

L'anesthésie nécessite une vacuité gastrique depuis plusieurs heures, elle est réalisée strictement par un médecin anesthésiste puisque la protection des voies aériennes et les fonctions hémodynamiques peuvent défaillir.

La kétamine ou le propofol sont utilisés en dernier recours lorsque la sédation légère à modérée par les autres molécules n'a pas permis de réaliser l'examen désiré ou bien en urgence lorsque l'examen est nécessaire pour le diagnostic et la prise en charge adéquates. [80]

- Le Propofol

1) Classe pharmacologique :

Anesthésique général

Le propofol est un anesthésique général d'action rapide (qui agit dans un délai d'environ 30-40 secondes). La durée de l'anesthésie, qui dépend du métabolisme et de l'élimination, est de 4 à 6 minutes.

2) Posologie :

Anesthésie générale chez l'enfant de plus de 1 mois

- Induction de l'anesthésie

L'induction doit se faire par augmentation progressive de la dose jusqu'à l'obtention de la narcose.

Pour l'enfant de plus de 8 ans, la dose d'induction sera généralement d'environ 2,5 mg de propofol par kg de poids. Chez l'enfant de moins de 8 ans, la dose requise peut être plus élevée. La posologie initiale doit être de 3 mg/kg et, si nécessaire, elle peut être augmentée par paliers de 1 mg/kg.

- Entretien de l'anesthésie

Pour l'entretien de l'anesthésie par perfusion continue, il faut utiliser des doses de 9 à 15 mg de propofol par kg de poids et par heure.

Comparé à des enfants plus âgés, chez les enfants âgés de moins de 3 ans, des doses plus élevées (mais comprises dans la fourchette recommandée ci-dessus) peuvent être

nécessaires. Une durée maximale d'utilisation d'environ 60 minutes ne doit pas être dépassée.

3) Indications :

- L'induction et l'entretien de l'anesthésie générale
- La sédation des patients ventilés en réanimation

4) Effets indésirables :

Affections du système nerveux : **céphalée** pendant la phase de réveil, dysphorie, durant l'induction de l'anesthésie, des **mouvements spontanés** et une myoclonie sont susceptibles d'être observés

Affections cardiovasculaires : **hypotension**, bradycardie, **bouffées de chaleurs**

Affections respiratoires : **lors de l'induction de l'anesthésie hyperventilation, apnée transitoire, toux et hoquet**

Affections gastro-intestinales : **nausées, vomissements** pendant la phase de réveil

Local : douleur à l'induction

5) Mise en garde et précaution d'emploi :

Les fonctions circulatoires et respiratoires doivent être surveillées de façon constante et le matériel nécessaire pour le maintien des voies respiratoires, la ventilation artificielle, et les autres équipements de réanimation doivent être immédiatement accessibles à tout moment.

6) Contre-indications :

- Hypersensibilité connue au propofol, au soja, aux arachides ou à l'un des excipients de l'émulsion
- Allergie au soja ou aux arachides
- Anesthésie générale chez l'enfant de moins de 1 mois
- Enfants et adolescents âgés de 16 ans et moins en sédation

7) Etudes sur l'utilisation comme sédatif avant examen d'imagerie :

Dans une étude comparant le propofol à un protocole séquentiel de midazolam, pentobarbital et fentanyl, le taux de réussite de l'IRM était significativement supérieur dans

le groupe propofol, mais les effets indésirables étaient plus fréquents (apnée transitoire 21%) [70]

- La kétamine

1) Classe pharmacologique :

Anesthésique général non barbiturique, d'action rapide, administrable par voie I.V. ou I.M.

Elle entraîne une anesthésie particulière, dite dissociative, par :

Diminution de l'activité au niveau du néocortex et des structures sous-corticales (thalamus) et augmentation de l'activité au niveau du système limbique et de la substance réticulée. La kétamine entraîne une perte de conscience qui se traduit plus par une déconnection du patient que par un sommeil véritable.

2) Posologie [63] :

a) Induction

· Voie I.V.: dose initiale variant de 1 à 4,5 mg/kg. En moyenne, une dose de 2 mg/kg détermine une anesthésie durant 5 à 10 minutes. L'injection doit être pratiquée lentement en 60 secondes environ.

· Voie I.M.: dose initiale variant de 6,5 mg/kg à 13 mg/kg. En moyenne, une dose de 10 mg/kg provoque une anesthésie durant 12 à 25 minutes.

b) Entretien de l'anesthésie

· Réinjection d'une dose comprise entre la moitié et la totalité de la dose nécessaire pour l'induction, par voie I.V. ou I.M., selon les besoins.

3) Indications :

- Soit comme agent anesthésique unique : particulièrement adapté aux interventions de courte durée, il permet également, grâce à des injections répétées ou à son utilisation en perfusion intraveineuse, d'obtenir une anesthésie prolongée durant plusieurs heures
- Soit comme inducteur d'anesthésie avant l'administration d'autres agents anesthésiques
- Soit comme potentialisateur d'agents anesthésiques de faible puissance, tel le protoxyde d'azote

4) Effets indésirables :

Affections psychiatriques : **hallucinations** survenant habituellement au réveil, cauchemars, désorientation, anxiété, **dysphorie**

Affections cardiaques et vasculaires : **élévation** de l'ordre de 15 à 25% de la **fréquence cardiaque** et de la **pression artérielle**, **hypotension**

Affections respiratoires : **dépression respiratoire** modérée et transitoire ou une **apnée** notamment après injection IV rapide de fortes doses, laryngospasme

Affections gastro-intestinales : **nausées**, **vomissements**, hypersalivation

5) Contre-indications :

- Hypersensibilité connue au propofol ou à l'un des excipients.
- Patients allergiques au soja ou aux arachides.
- Patients de 16 ans et moins pour la sédation en soins intensifs.

6) Mise en garde et précaution d'emploi :

Les fonctions circulatoires et respiratoires doivent être surveillées de façon constante et le matériel nécessaire pour le maintien des voies respiratoires, la ventilation artificielle, et les autres équipements de réanimation doivent être immédiatement accessibles à tout moment.

I.3.5. *Stratégies non pharmacologiques*

Ceci ne concerne que les EEG, ces mesures ne pouvant pas remplacer la sédation consciente à profonde lors des TEP-scan, IRM et TDM.

- Musicothérapie

Une étude a prouvé l'efficacité comparable de la thérapie par la musique vis à-vis de l'hydrate de chloral avant les EEG. [78] Une autre étude a montré que cette approche permettait de diminuer l'anxiété et le temps nécessaire à la réalisation de l'examen. [79]

- Pédagogie avec présence des parents.

Une étude a montré que la présence des deux parents diminuait l'anxiété, l'inconfort et le stress des enfants lors des EEG et donc permettait une meilleure compliance de l'enfant subissant l'examen. [35]

- La distraction passive ou active [34, 46, 47].

Les film et jeux électroniques sont des exemples d'activités utilisées pour diminuer l'anxiété et améliorer la compliance. [7, 35]

Les protocoles impliquant l'enfant dans la distraction étaient plus efficaces, ainsi que ceux basés sur des activités mobilisant les capacités cognitives et plusieurs sens de l'enfant.

- Hypnose

Elle pourrait être une piste pour diminuer l'anxiété, mais cette approche ne serait pas appropriée pour les IRM [77], et par extension pour les TEP scan et les TDM.

L'hypnose pourrait être utilisée pour les EEG pour diminuer l'anxiété et le stress par anticipation. [76]

I.3.6. *Facteurs de risque*

- **Naissance avec prématurité** : les enfants inclus dans des études de sédations et qui étaient nés prématurés avaient une incidence plus grande d'effets indésirables notamment d'apnée et de perte de reflexe de protection des voies respiratoires. Ceci peut s'expliquer par le fait que, à âge égal, un enfant né prématuré aura des fonctions hépatiques et rénales moins efficaces qu'un enfant né non prématuré. [90]
- **Non vacuité gastrique** : le jeûne d'au moins 3 heures avant la sédation consciente à profonde est une des conditions requises avant l'induction de la sédation. Pour l'anesthésie générale, l'incidence de régurgitation avec risque d'inondation bronchique est rapportée entre 1 pour 825 cas à 1 pour 30027 cas lorsque l'estomac est vide avant l'induction de la sédation. Le risque est augmenté grandement si ce jeûne n'est pas respecté passant à 1 pour 373 cas à 1 pour 4544 cas. Par mesure de précaution ce jeûne est une condition requise avant l'induction de la sédation, même consciente ou profonde. [90]
- **Allergies** : en fonction du sédatif utilisé le risque d'allergie est variable. Le propofol et la kétamine sont contre-indiqués en cas d'allergie connue au soja ou aux œufs. [88, 89]
- **Médicaments pris par le patient** : En fonction du produit utilisé pour la procédure de sédation avant imagerie, des interactions sont possibles, il convient donc de se reporter au RCP du produit utilisé pour évaluer le risque avec les médicaments pris par le

patient. Concernant la population pédiatrique, le risque d'interaction médicamenteuse est assez faible puisque la prise médicamenteuse est assez rare dans cette population.

- **Age de l'enfant** : un âge faible est rapporté comme facteur de risque dans l'induction de la sédation avec une augmentation de l'incidence des effets indésirables notamment d'apnée et des difficultés d'intubation. Le foie et les reins non matures peuvent entraîner une diminution significative de la clairance des médicaments. [32 ,33, 85, 90]
- **Accès des voies respiratoires** : avant l'induction de la sédation profonde le risque d'une intubation difficile doit être évalué de par la nécessité d'intubation s'il y a perte de protection des voies aériennes supérieures. La difficulté d'intubation est évaluée par la classe de Mallampati, qui est déterminée par l'observation de l'anatomie de la cavité orale (visibilité du palais membraneux, de la luette et des loges amygdaliennes), et le Grade de cormack et Lehane obtenu par laryngoscopie (Visibilité de la glotte, de la partie postérieure de la glotte, de l'épiglotte).

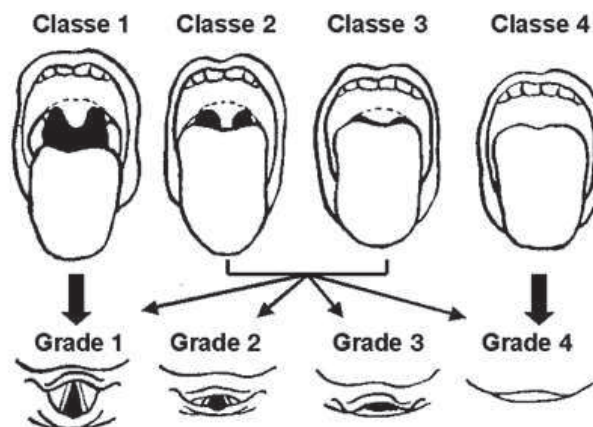
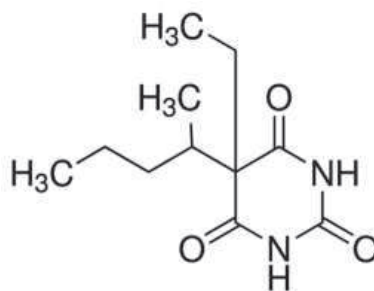


Figure 11 : Classes de Mallampati et Grades de Cormack. [87]

- **Administration séquentielle ou concomitante de sédatifs** : l'administration concomitante ou en séquentiel de plusieurs sédatifs augmente le risque d'effets indésirables, notamment un niveau de sédation atteint trop profond, une fréquence plus importante de nausées, vomissements et d'apnée.

I.4. Le pentobarbital

I.4.1. *Propriétés physico-chimiques*



Le pentobarbital monosodique se présente sous la forme d'une poudre hygroscopique cristalline blanche ou presque blanche, sans odeur particulière. Sa formule brute est $C_{11}H_{17}N_2NaO_3$, sa masse molaire est de 248,3g/mol.

Le pentobarbital monosodique est soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol, insoluble dans l'éther. Une solution aqueuse de pentobarbital à 10% présente un pH entre 9,6 et 11. En milieu acide, le pentobarbital sodique n'est pas stable et précipite.

Nom chimique du pentobarbital sodique : 5-ethyl-5-(1-methylbutyl)-2,4,6(1h,3h,5h)-pyrimidinetrione monosodique

Numéro CAS : 57-33-0

I.4.2. *Propriétés pharmacodynamiques*

Les données suivantes concernent l'utilisation du pentobarbital pour la sédation chez les enfants et les adultes. [82, 95]

	Délai d'action	Durée d'action
IM	Moins de 10-15 minutes	1-2heures
IV	Presque immédiat, 1-5 minutes	15-45minutes
Oral, rectal	15-60 minutes	1-4 heures

I.4.3. *Propriétés pharmacocinétique*

Paramètre PK	Enfant	Adulte sain
Volume de distribution (Vd)	0,8L/kg	1L/kg
Liaison aux protéines plasmatiques	45 à 70%	
Métabolisme	Intensif au niveau hépatique par hydroxylation et glucuronidation	
Demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$)	26 +/- 16heures	22 heures (15-50 heures, dose-dépendant)
Elimination	<1% d'élimination sous forme inchangée dans les urines	

[95]

I.4.4. *Mécanisme d'action*

Barbiturique de courte durée d'action avec des propriétés sédative, hypnotique et anticonvulsivante. Il diminue l'activité cérébrale par liaison au site spécifique des barbituriques sur le récepteur GABA en augmentant l'activité du GABA ce qui se traduit par une entrée de chlore dans le neurone. L'action du pentobarbital déprime l'activité du système réticulé. A hautes doses, le pentobarbital a une action gaba mimétique.

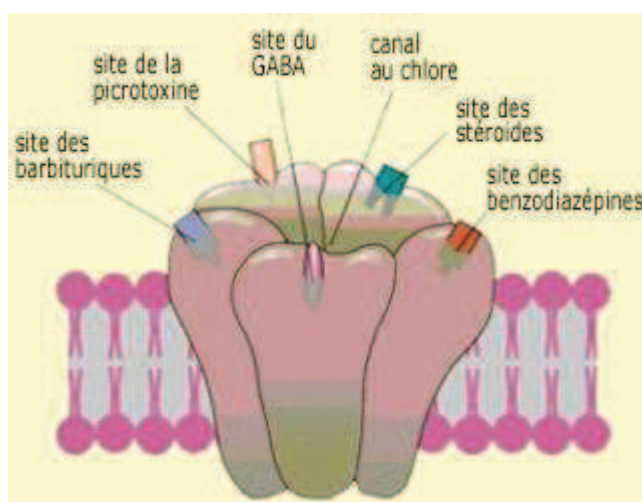


Figure 12 : Site de liaison des barbituriques sur le récepteur du neurotransmetteur GABA.

[83]

I.4.5. *Effets indésirables*

Les effets indésirables rapportés dans les caractéristiques du Handbook[95] sont les suivants en fonctions des systèmes concernés :

Cardiovasculaires : Bradycardie, **hypotension**, syncope.

Système nerveux central : pensées anormales, agitation, anxiété, ataxie, excitation, confusion, dépression, vertiges, **somnolence**, fièvre, hallucinations, maux de tête, hyperkinésie, insomnie, nervosité, cauchemars, troubles psychiatriques

Dermatologiques : œdème de Quincke, dermatite exfoliante, rash cutané

Gastro-intestinaux : Constipation, nausées, vomissements

Hématologiques : anémie mégaloblastique

Hépatiques : **toxicité hépatique**

Local : réaction au site d'injection

Respiratoires : apnée (surtout lors d'injection rapide par voie IV), **diminution de la fréquence respiratoire**, laryngospasme, dépression respiratoire.

I.4.6. ***Interactions médicamenteuses :***

L'association des molécules suivantes est déconseillée avec le pentobarbital puisqu'elles sont connues pour être inducteurs enzymatiques puissants du CYP 450 2A6 et/ou du CYP 450 3A4:

Apixaban, artemether, axitinib, azelastine (par voie nasale), bedaquiniline, bortezomib, bosutinib, cabozantinib, crizotinib, dronédarone, enzalutamide, everolimus, itraconazole, ivacaftor, lapatinib, lumefantrine, lurasidone, mifepristone, nilotinib, paraldéhyde, pazopanib, perampanel, pomalidomide, ponatinib, praziquantel, ranolazine, regorafenib, rivaroxoban, roflumilast, romidepsine, sorafenib, ticagrelor, tofacitinib, tolvaptan, toremifene, vandetanib, vincristine (liposomale)

Augmentation des effets et de la toxicité :

Le pentobarbital peut augmenter les effets et les taux plasmatiques des produits suivants :

Alcool, Azelastine (nasale), buprenorphine, clarithromycine, dépresseurs du SNC, fosphénytoïne, ifosphamide, mépéridine, méthadone, métyrosine, mirtazapine, paraldéhyde, pramipexole, quinidine, ropinorole, rotigotine, ISRS, diurétiques thiazidiques, zolpidem.

Les effets et les taux plasmatiques du pentobarbital peuvent être augmentés par les produits suivants :

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, chloramphénicol, clarithromycine, doxylamine, dropéridol, felbamate, fosphénytoïne, hydroxyzine, sulfate de magnésium, péramppanel, phénytoïne, primidone, oxybate de sodium, acide valproïque et dérivés.

Diminution des effets :

Le pentobarbital peut diminuer les effets et les taux plasmatiques des produits suivants :

Paracétamol, apixaban, aripiprazole, artemether, axitinib, bedaquiline, bêta-bloquants, boceprévir, bortézomib, bosutinib, brentuximab, cabozantinib, inhibiteurs calciques, chloramphénicol, clarithromycine, contraceptifs (oestrogènes, progestatifs), corticostéroïdes par voie systémique, crizotinib, cyclosporine par voie systémique, substrats du CYP 450 2A6, substrats du CYP 450 3A4, dasatinib, disopyramide, doxycycline, dronédarone, enzalutamide, etoposide, phosphate d'étoposide, everolimus, exemestane, felbamate, fosphénytoïne, gefitinib, griséofulvine, guanfacine, imatinib, itraconazole, ivacaftor, ixabepilone, lamotrigine, lapatinib, linagliptine, lumefantrine, lurasidone, maraviroc, methadone, mifepristone, nilotinib, pazopanib, peramppanel, phénytoïne, pomalidomide, ponatinib, praziquantel propafenone, quétiapine, quinidine, ranolazine, regorafenib, rivaroxoban, roflumilast, romidepsine, saxagliptine, sorafenib, sunitinib, tadalafil, tenoposide, théophylline et dérivés, ticagrelor, tofacitinib, tolvaptan, toremifène, antidépresseurs tricycliques, ulipristal, acide valproïque et dérivés, vandetanib, vemurafenib, vincristine (liposomale), AVK, zuclopenthixol.

Les effets et les taux plasmatiques du pentobarbital peuvent être diminués par les produits suivants :

Kétorolac (nasal), ketorolac par voie systémique, méfloquine, vitamines et minéraux (incluant les vitamines A, D, E, K, les folates et le fer), pyridoxine (vitamine B6), rifamycine et dérivés.

Interactions avec l'alimentation :

Des hautes doses de pyridoxine peuvent diminuer les effets du pentobarbital, les barbituriques peuvent augmenter le métabolisme des vitamines D et K, les besoins en vitamines D, K, C, B12, folates seront augmentés en cas d'utilisation prolongée du pentobarbital.

I.4.7. *Place du pentobarbital dans les procédures de sédation avant examens d'imagerie*

Le pentobarbital, de par sa durée d'action relativement longue par voie orale ou intrarectale est approprié pour l'utilisation d'une sédation avant examens d'imagerie de type TEP-scan, IRM et TDM. De plus le pentobarbital a un profil permettant l'obtention d'une sédation consciente à profonde aux doses appropriées.

L'hydrate de chloral était la molécule de choix pour la sédation avant la réalisation des examens d'imagerie de par l'efficacité de la sédation induite, la rapidité d'obtention de celle-ci et un réveil relativement court, même si des cas de somnolence prolongée nécessitaient l'hospitalisation des enfants.

En comparaison, le pentobarbital a permis dans différentes études de démontrer son équivalence en termes de réussite d'examens d'imagerie et sa supériorité en termes d'incidence d'effets indésirables, rapportés plus fréquents avec l'hydrate de chloral sans tenir compte du risque de cancérogénèse suspectée lié à son utilisation, même unique chez l'enfant.

L'hydrate de chloral comparé au pentobarbital entraînait des effets indésirables plus fréquents avec nausées, vomissements, apnée et désaturation en oxygène.

En référence au comparatif des molécules présentées dans le I.3.4, la seule molécule qui présenterait un intérêt comparable est la dexmedetomidine, mais cette molécule présente des difficultés d'approvisionnement et est rapportée chère pour l'approvisionnement à l'étranger. [91]

Les inconvénients de l'utilisation du pentobarbital résident dans la préparation du protocole avec un temps d'induction qui peut atteindre une heure, l'administration intrarectale étant réalisée en moyenne une demi-heure avant l'examen. Les échecs de réalisation des examens d'imagerie étaient souvent liés à l'administration trop tardive du pentobarbital avant l'examen ce qui ne permettait pas d'obtenir une sédation assez profonde.

Il est à noter que l'agitation paradoxale faisait partie des raisons rapportées d'échec de réalisation des examens avec une fréquence faible mais néanmoins à prendre en compte.

I.4.8. *Posologie*

Ajuster la dose en fonction de l'âge du patient, de son poids et de son état de santé.

Nourrissons, enfants et adolescents :

Prendre en considération la possibilité d'un métabolisme diminué par immaturité hépatique chez le nourrisson de moins de 6 mois de vie.

a) Utilisé comme hypnotique :

Enfant, IM : 2-6 mg/kg, dose maximale de 100 mg/ dose.

b) Utilisé comme sédatif préopératoire :

Nourrissons et enfant :

IM : 2-6 mg/kg, dose maximale de 100 mg/dose.

IV : 1-3 mg/kg jusqu'à un maximum de 100 mg jusqu'à la sédation désirée.

c) Utilisé pour la sédation modérée avant les procédures d'imagerie :

Nourrissons et enfants :

Oral : 4 mg/kg, si nécessaire administrer une dose supplémentaire de 2-4 mg/kg toutes les 30 minutes avec une dose maximale totale de 8 mg/kg

IM : 2-6 mg/kg, dose maximale de 100 mg / dose.

IV : dose initiale de 1-2 mg/kg, doses additionnelles de 1-2 mg/kg toutes les 3-5 minutes jusqu'à l'effet désiré, dose usuelle effective totale : 1-6 mg/kg (maximum 100 mg/dose)

Les patients sous traitement barbiturique concomitant pourront nécessiter des doses totales plus élevées en mg/kg (jusqu'à 9 mg/kg)

Enfants :

Oral, rectal :

<4 ans : 3-6 mg/kg, dose maximale : 100 mg

≥4ans : 1,5-3 mg/kg, dose maximale : 100mg.

Adolescents : IV : 100mg avant la procédure.

d) Utilisé pour réduire la pression intracrânienne :

Par voie IV, l'intubation est nécessaire, ajuster la dose selon les constantes hémodynamiques, la pression intracrânienne et l'EEG.

Doses faibles :

Enfants et adolescents : 5 mg/kg toutes les 4 à 6 heures

Doses élevées de pentobarbital induisant un coma :

Enfants et adolescents : dose de charge : 10 mg/kg toutes les 30 minutes, puis 5 mg/kg toutes les 3 heures. Dose d'entretien initiale : 1 mg/kg/heure, ajuster pour diminuer l'activité cérébrale sur l'EEG, dose d'entretien comprise dans la fourchette de : 1-2 mg/kg/heure

- e) Utilisé dans la sédation profonde des patient d'USI avec assistance respiratoire (pour lesquels les traitements standards ont échoué) :

IV :

Chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent : Dose de charge de 1 mg/kg suivie par une dose de 1 mg/kg/heure en dose d'entretien. Des bolus additionnels équivalents à la dose d'entretien peuvent être nécessaires toutes les deux heures. Si 4 à 6 bolus sont administrés en moins de 24 heures, alors il faudra procéder à un ajustement de la dose d'entretien qui sera augmentée de 1 mg/kg/heure. Les doses requises rapportées étaient dans une fourchette de 1 à 6 mg/kg/heure (médiane à 2 mg/kg/heure).

Il convient de diminuer progressivement les doses si le traitement par pentobarbital est ≥ 5 jours

Précaution d'emploi : une fréquence élevée d'effets indésirables a été rapportée avec des doses de charge et d'entretien initiale élevées.

- f) Utilisé dans l'état de mal épileptique réfractaire aux traitements conventionnels :

L'intubation est requise, il convient d'ajuster les doses selon les constantes hémodynamiques, l'activité des crises et l'EEG.

IV :

Chez le nourrisson, l'enfant ou l'adolescent :

Dose de charge : 5 mg/kg,

Dose d'entretien : initiale à 1 mg/kg/heure, peut être augmentée jusqu'à 3 mg/kg/heure (dose usuelle comprise entre 1 et 3 mg/kg/heure), maintenir une posologie pour supprimer les crises épileptiques sur l'EEG (sur 12 à 24 heures), une diminution des taux de pentobarbital de 0,5 mg/kg/heure toutes les 12 heures a été rapportée

- g) Utilisé à doses élevées pour obtenir un coma :

IV : nourrissons et enfants

Dose de charge : 10-15 mg/kg administrée lentement sur 1 à 2 heures, faire un suivi de la pression artérielle et de la fréquence respiratoire. L'intubation est requise.

Dose d'entretien initiale : 1 mg/kg/heure pouvant atteindre 5 mg/kg/heure (dose usuelle comprise entre 0,5 à 3 mg/kg/heure), maintenir une posologie pour obtenir une diminution de l'activité cérébrale sur l'EEG

Il est à noter que des doses de charge allant de 20 à 35 mg/kg (administrée sur 1 à 2 heures) ont été utilisées dans la population pédiatrique pour induire un coma par administration de pentobarbital, mais ces doses de charge élevées produisaient souvent une hypotension requérant l'administration d'un vasopresseur.

Chez l'adulte :

a) Utilisé à visée hypnotique ou sédative :

IM : 150-200 mg

IV : Dose initiale : 100 mg, diminuer la dose pour les personnes âgées ou déficientes mentales. Des doses supplémentaires pourront être nécessaires par incrément d'au moins une minute, avec un maximum de 200 à 500 mg.

b) Etat de mal épileptique réfractaire :

IV : l'intubation est requise, il convient d'ajuster les doses selon les constantes hémodynamiques, l'activité des crises et l'EEG.

Les protocoles peuvent varier :

- Dose de charge : 10-15 mg/kg (5-10 mg/kg chez les patients présentant une hypotension avant administration), administrer lentement sur une heure,
Dose d'entretien initiale : 0,5-1 mg/kg/heure, ajuster la posologie pour permettre une réduction de l'activité cérébrale avec disparition des motifs épileptiques sur l'EEG. La fourchette de dose d'entretien est comprise entre 0,5 et 5 mg/kg/heure
Il est à noter que certains patients peuvent requérir une dose d'entretien pouvant atteindre 10 mg/kg/heure
- Dose de charge : 5 mg/kg (jusqu'à 25 à 50 mg/minute), répéter les bolus jusqu'à la disparition des crises épileptiques, la dose d'entretien sera de 1 mg/kg/heure (intervalle de 0,5 mg à 10 mg/kg/heure)

Lorsque la dose d'entretien doit être augmentée pour cause d'activité épileptique, certains experts suggèrent l'administration d'un bolus additionnel de 5 mg/kg, compte tenu de la longue demi-vie du pentobarbital.

Recommandation concernant l'administration :

Voie parentérale :

IM : l'administration intramusculaire doit être effectuée profondément et dans un grand muscle pour éviter les réactions au site d'injection. Chez l'adulte, ne pas dépasser 5 mL de volume à injecter au niveau d'un site d'injection.

IV : ne pas injecter plus de 50 mg/minute, l'administration rapide par voie IV peut entraîner une dépression respiratoire, de l'apnée, un laryngospasme, des bronchospasmes et de l'hypotension ; il convient d'administrer sur 10 à 30 minutes, la concentration maximale du produit ne devra pas dépasser 50mg/mL pour une administration IV lente par pousse-seringue ; le pentobarbital injectable peut être dilué dans du dextrose à 5%, du dextrose à 10%, du chlorure de sodium à 0,9%, du Ringer lactate, du dextrose à 5% dans du Ringer lactate, et une solution de dextrose dans du sodium à 0,9% pour les perfusions continues. Pour les solutions très alcalines (dont le pH =9,5), une attention particulière sera portée au risque d'extravasation qui doit être évité ; effectuer l'administration par l'abord d'une grosse veine (ne pas utiliser la main ou le poignet) ou faire l'administration par une des voies d'un cathéter déjà branché.

Suivi des constantes biologiques :

Les signes vitaux, la fonction respiratoire (incluant l'oxymétrie de pouls pour la sédation modérée), la fonction cardiaque, l'activité du SNC, le suivi de l'EEG si le pentobarbital est utilisé pour traiter un état de mal épileptique ou pour réduire la pression intracrânienne. Faire un suivi périodique de la fonction hépatique, rénale, et hématopoïétique pour une utilisation prolongée.

Informations complémentaires :

Une tolérance à l'effet hypnotique peut survenir, baisser progressivement les doses pour éviter un syndrome de sevrage. Dans la population pédiatrique, une dose cumulée de pentobarbital ≥ 25 mg/kg ou une utilisation sur une durée $\geq 5-7$ jours ont été rapportées comme ayant un risque supérieur de syndrome de sevrage.

Pour éviter un syndrome de sevrage chez des enfants susceptibles d'en présenter, il convient de suivre la table de transition des doses ci-contre :

Pour une administration intraveineuse discontinue, il convient d'administrer la moitié de la dose de charge en IV sur une heure, suivie par 6 heures de dose d'entretien correspondant à la moitié de la dose de charge utilisée initialement. Commencer à administrer la dose d'entretien uniquement lorsque la dose de charge a été administrée. Pour la dose d'entretien au long court, la dose administrée sur douze heures sera équivalente au tiers de la dose de charge initiale. Une fois que le patient est stabilisé, il est conseillé de privilégier la voie orale à la voie IV et diminuer progressivement les doses à raison d'une baisse de 10% à 20% de la dose par semaine.

Cette méthode de diminution des doses est basée sur des données préliminaires de l'utilisation du pentobarbital, des études plus approfondies sont nécessaires pour confirmer l'efficacité de ce protocole. [90]

II. Travaux personnels

II.1. Matériel et méthodes

II.1.1. *Appareillage*

Le dosage a été mis au point selon une méthode par Chromatographie Liquide Haute Performance (ou High Performance Liquid Chromatography) couplée à une détection UltraViolette (HPLC-UV). Cette méthode permet une analyse adaptée à une étude de stabilité car elle permet de séparer le principe actif des molécules du solvant et des éventuels produits de dégradation du principe actif.

L'HPLC est définie comme une technique permettant de séparer les différentes molécules présentes dans un mélange en solution. Cette séparation est rendue possible par la différence de polarité et d'affinité des solutés entre deux phases, une phase stationnaire (contenue dans une colonne) et une phase mobile étant le véhicule de l'élution. Ces deux phases étant non miscibles entre elles ce qui permet de créer un différentiel d'affinité des solutés entre ces deux phases. [86].

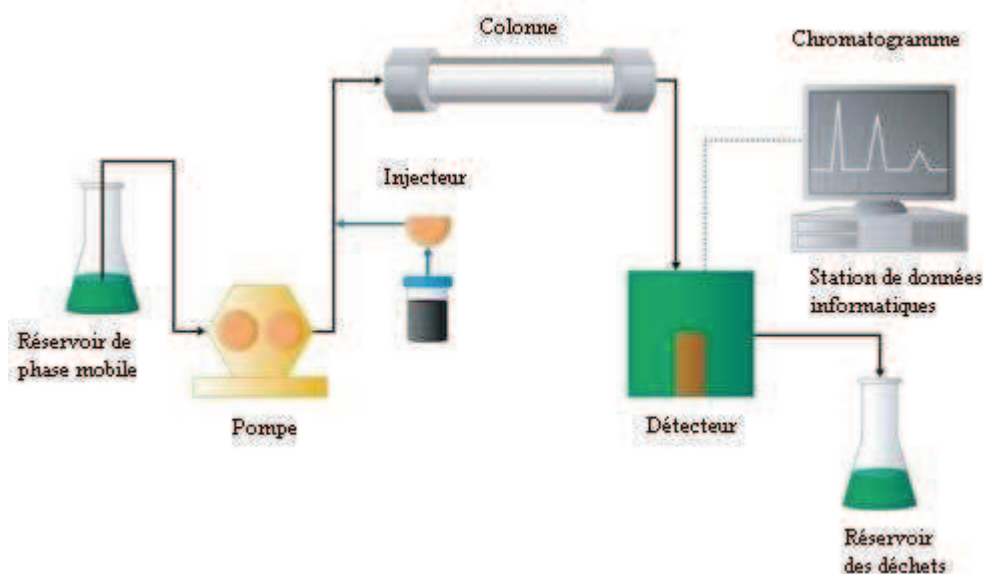


Figure 13 : Appareillage de l'HPLC-UV

L'appareillage de l'HPLC-UV est composé :

- d'une phase mobile, qui doit être compatible avec le système de détection, et dans laquelle les solutés doivent être solubles. Elle est polaire.

- d'une pompe (L-2130 LaChrom Elite® VWR), qui permet l'écoulement de la phase mobile dans la colonne,
- d'un injecteur (L-2200 LaChrom Elite® VWR), qui permet l'injection en tête de colonne d'un volume précis et reproductible de l'échantillon,
- d'une colonne Purospher® STAR 5 µm RP-18 (150 x 4,6 mm), courte et droite, en acier inoxydable. La phase stationnaire apolaire contenue dans la colonne est constituée de silice greffée.
- d'un détecteur UV-visible (L-2400 LaChrom Elite® VWR), qui suit pendant tout le processus d'élution l'apparition des solutés, et permet la mesure de l'absorbance de la phase mobile en fin de colonne. Le signal, proportionnel à la concentration du soluté, est enregistré en fonction du temps, et est retranscrit sur un graphique avec une durée d'élution de 5 minutes dans notre cas. [92]

L'HPLC-UV du laboratoire se base sur la technique de chromatographie de partage à polarité de phase inversée : plus l'affinité du soluté sera élevée pour la phase mobile moins il sera retenu par la phase stationnaire, c'est-à-dire la colonne, ce qui signifie que son temps d'élution sera court. [92]

La colonne était celle déjà utilisée au niveau du laboratoire pour avoir une uniformité des méthodes de dosage.

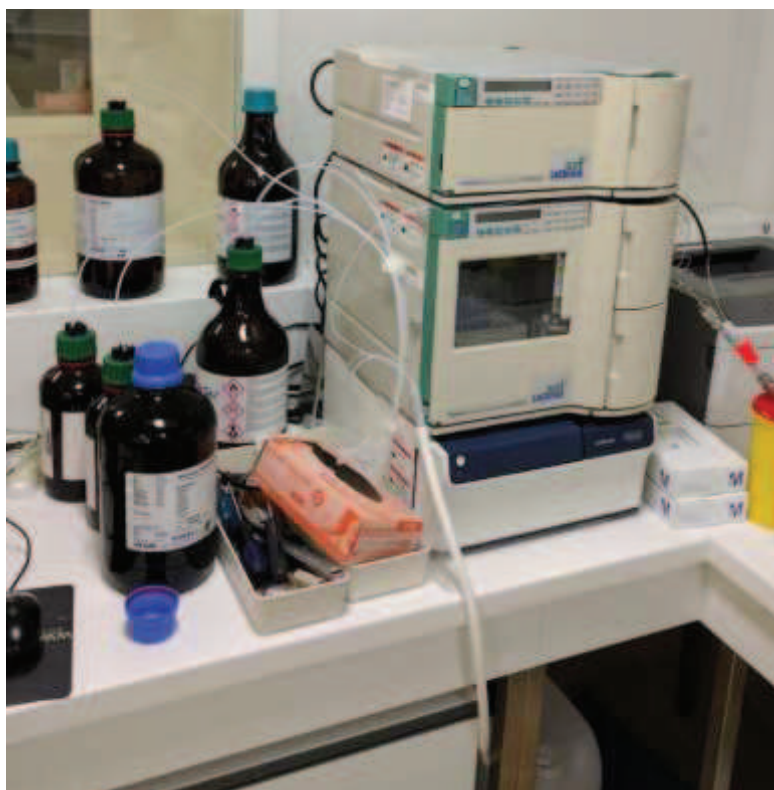


Figure 14 : Appareillage de l'HPLC-UV au pôle pharmacotechnie du CHU de Poitiers

Autres matériels utilisés :

Pesée : Balance OHAUS SARTORIUS CPA 124S-0CE

Pesée minimale : 100 mg ; pesée maximale : 120 g

Précision de la pesée : erreur acceptée de +/- 2/10^e entre 10 et 100mg

erreur acceptée de +/- 1 mg entre 100 mg et 100g

Osmolalité : Vapro® Vapor Pressure Osmometer, Model 5600, WESCOR TM

Mesure de pH : pH-mètre Ecoscan pH 6, EUTECH INSTRUMENTS TM

tampons de calibration : 4,01 ; 7,00.

Chauffage : Bain marie ISOTEMP 210, FISHER SCIENTIFIC TM.

Vortex : VORTEX-GENIE 2, SCIENTIFIC INDUSTRIES

Évacuation des bulles : BIOBLOCK SCIENTIFIC

II.1.2. *Produits et réactifs*

Liste des réactifs utilisés :

- ACETONITRILE 2,5L Laboratoire VWR International S.A.S 201 rue Carnot, 94126 Fontenay-sous-Bois, FRANCE
- EAU STERILE 5L, Laboratoire AGUETTANT- 1, rue A.FLEMING-69007 LYON, FRANCE
- METHANOL, 2,5L Laboratoire CARLO ERBA Reagents S.A.S BP 616, 27106 VAL DE REUIL CEDEX, FRANCE
- PENTOBARBITAL sodique pulvérisé, INRESA N° lot : 10026/1111B475, Péréemption : 01/11/2016.
- SIROP SIMPLE, COOPER, Place Lucien Auvert, 77020 Melun Cedex, FRANCE
 - Saccharose 86,5g
 - Parahydroxybenzoate de méthyle sodique 0,10g
 - Parahydroxybenzoate de propyle sodique 0,05g
 - Eau distillée qsp 100mL
- EAU OXYGENEE à 30%, FISHER SCIENTIFIC N° lot :0624690
- H Cl 10 mol/L
- Na OH 10mol/L

II.1.3. *Mise au point de la méthode de dosage*

a. Sélection de la longueur d'onde

Après injection d'une solution de pentobarbital en solution aqueuse et balayage spectral entre 190 et 400 nm, on observe deux pics aux longueurs d'onde respectives d'absorption de 200 nm et 240 nm. On observe quelques résidus avec une absorption moindre et n'interférant pas avec le pic principal. La longueur d'onde de 240 nm est celle choisie pour la détection en HPLC-UV.

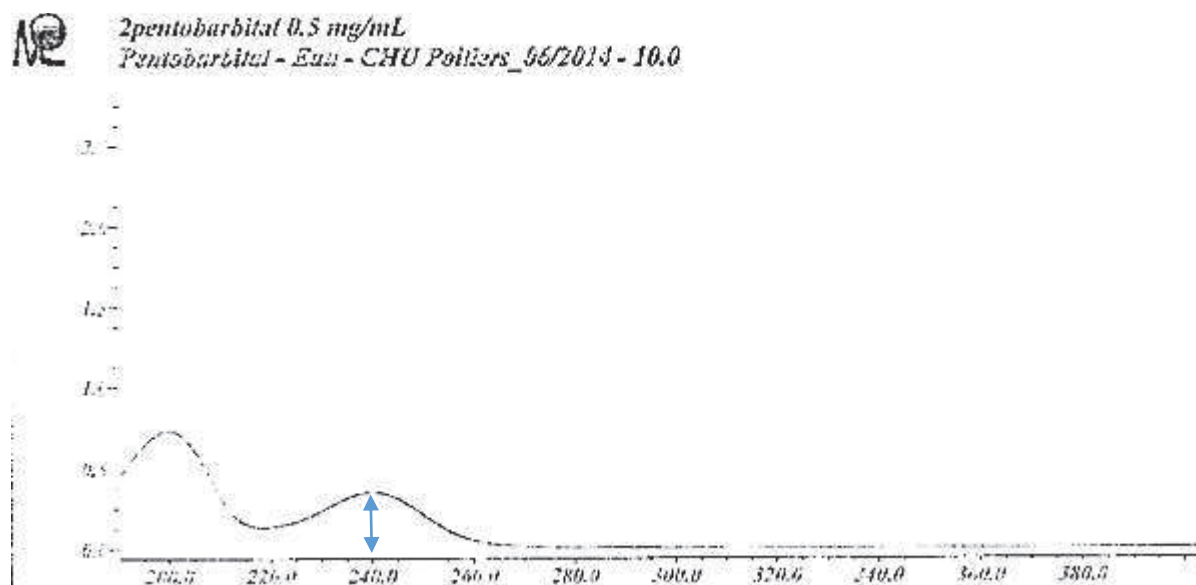


Figure 15 : Spectre du pentobarbital en balayage spectral UV de 190 nm à 400 nm

b. Sélection du solvant de la phase mobile

Pour cette séparation en mode isocratique plusieurs essais de phases ont été effectués avec de l'eau pure, le mélange eau/méthanol, le mélange eau/acétonitrile avec différentes proportions.

Les solvants choisis étaient l'eau et l'acétonitrile dans les pourcentages suivant H₂O/ACN : (90/10, 80/20, 50/50, 70/30). Le ratio 50/50 a été choisi comme le meilleur pour une bonne résolution, le temps de rétention qui est suffisamment bref pour minimiser le temps de manipulation et le coût des réactifs. Il est nécessaire de tamponner le solvant pour éviter l'interférence de l'ionisation sur le temps de séparation, puisque le pH du pentobarbital est compris entre 9,6 et 11, pH proche de celui de la phase aqueuse tamponnée avec l'acide phosphorique de la phase mobile.

La phase mobile a finalement été choisie comme suit :

- 50% Acétonitrile
- 49% eau stérile
- 1% H₃PO₄ à 85%.

Ce mélange permettant d'obtenir un pic correspondant au pentobarbital à 3,78 minutes avec une largeur de pic satisfaisante et un pic symétrique.

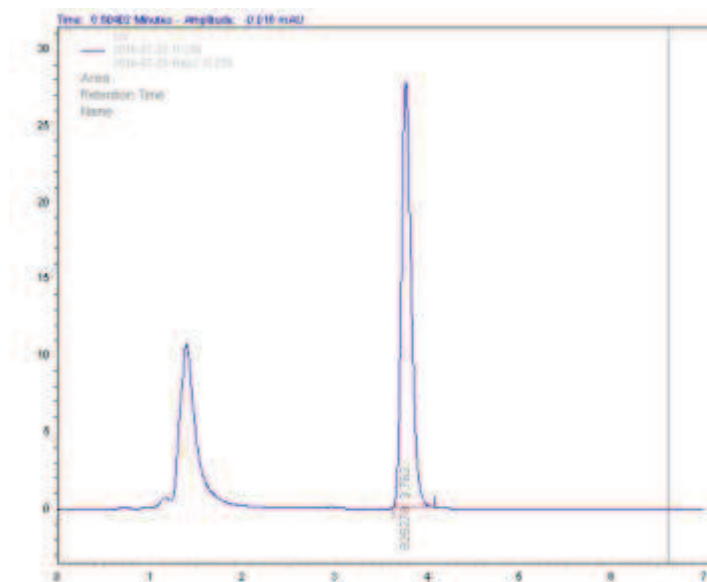


Figure 16 : Phase mobile avec 50% d'acétonitrile/ 49% eau distillée/ 1% H₃PO₄ à 85%

c. Nature, performance de la colonne et conditions chromatographiques

Il s'agit d'une colonne Merck 150 mm x 4.6 mm RP-18 endcapped 5 µm Purospher.

On travaille à une pression de 90 MPa, le débit de la phase mobile est de 1 mL/min et le volume d'injection est de 10 µL. L'efficacité de la colonne est donnée par le nombre de plateaux théoriques, elle exprime la finesse des pics sortant des colonnes.

$$N = 16 \times \left(\frac{tr}{w} \right)^2 = 5,54 \times \left(\frac{tr}{w_{1/2}} \right)^2$$

tr : temps de rétention (en minutes), il est de 3,78 minutes dans notre méthode d'élution.

w_{1/2} : largeur du pic à mi-hauteur (en minutes), il est égal à 0,17 minute en moyenne sur les pics de pentobarbital extraits des gammes d'étalonnage et des contrôles effectués pour la même concentration théorique (25 mesures pour le point à 250 µg/mL).

N : nombre de plateaux théoriques.

Dans le cadre de cette étude l'efficacité N est de 2739,02.

Le facteur de capacité (k) qui mesure le temps de rétention d'un composé corrige le temps d'élution d'un composé non retenu (t_0). Les valeurs idéales de k sont comprises entre 1 et 10.

$$k = \left(\frac{t_r - t_0}{t_0} \right)$$

$t_0 = 1,13$ minutes

$t_r = 3,78$ minutes

Dans notre système le facteur de capacité est estimé à 2,345, ce qui est correct.

II.1.4. *Validation de la méthode analytique*

La validation d'une méthode analytique regroupe l'ensemble des paramètres permettant d'assurer qu'une méthode est fiable, répétable et reproductible quel que soit l'opérateur. En fonction de la matrice choisie, c'est-à-dire du solvant, la méthode peut être validée ou non si celle-ci interfère avec les pics de détermination chromatographiques. Nous avons choisi comme matrice l'eau et le sirop simple.

La validation de la méthode comporte plusieurs points :

- La spécificité
- La linéarité
- La gamme d'étalonnage
- La précision ou fidélité
- L'exactitude ou la justesse
- La limite de détection (LOD) et la limite de quantification (LOQ)

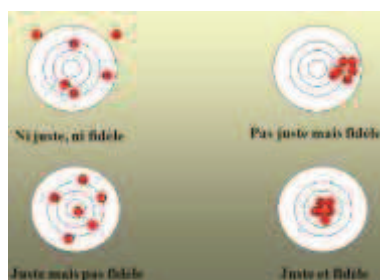


Figure 17 : Représentation de la justesse et de la fidélité.

La validation de la méthode analytique s'est inspirée des recommandations de l'International Conference on Harmonisation (ICH), du Guide méthodologique des études de stabilité des préparations issu de la concertation entre la SFPC et le GERPAC. [93, 86]

a. La spécificité

La spécificité est l'aptitude d'une méthode analytique à quantifier avec exactitude un analyte dans un échantillon sans qu'il y ait d'interférence due à un effet de matrice ou de bruit de fond. Les composants non ciblés peuvent être des produits de dégradation ou des composées coadministrés présent dans le solvant choisi. Dans notre cas, l'analyse chromatographique doit séparer le pentobarbital de ses éventuels produits de dégradation et également le pentobarbital des excipients, à savoir le parahydroxybenzoate de méthyle, le parahydroxybenzoate de propyle et le saccharose.

Il y a donc deux spécificités à démontrer dans notre cas :

- Spécificité vis-à-vis des produits de dégradation du pentobarbital. Plusieurs protocoles de dégradation forcée ont été élaborés pour le pentobarbital :
 - Dégradation forcée par acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium à concentrations graduelles avec chauffage. Analyse chromatographique après neutralisation et refroidissement. Afin de dégrader le pentobarbital une solution correspondant à 4 fois la concentration cible a été préparée, puis mise en contact avec les solutions permettant la dégradation forcée. La concentration finale avant injection pour analyse étant celle du milieu de gamme.

Solution n°	1	2	3	4		5	6	7	8	9
SM ₂ en mL	1	1	1	0		1	1	1	1	1
HCl 0,1M en mL	1				NaOH 0,1M en mL	1				
HCl 0,5M en mL		1			NaOH 0,5M en mL		1			
HCl 1M en mL			1	1	NaOH 1M en mL			1		
H ₂ O en mL					H ₂ O en mL				1	1
Chauffer à 80°C au bain-marie pendant 1h puis neutraliser avec :										
NaOH 0,1M en mL	1				HCl 0,1M en mL	1				
NaOH 0,5M en mL		1			HCl 0,5M en mL		1			
NaOH 1M en mL			1	1	HCl 1M en mL			1		
Phase mobile en mL	1	1	1	2	Phase mobile en mL	1	1	1	1	1
H ₂ O en mL					H ₂ O en mL				1	1

Tableau 3 : Résumé du protocole de dégradation par modification du pH

- Dégradation forcée par action du peroxyde d'hydrogène à concentration graduelles avec chauffage. Analyse chromatographique après refroidissement. Afin de dégrader le pentobarbital une solution correspondant à 10 fois la concentration cible a été préparée, puis mise en contact avec les solutions permettant la dégradation forcée. La concentration finale avant injection pour analyse étant celle du milieu de gamme.

Solution n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SM ₂ en mL	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Eau distillée								9	9
H ₂ O ₂ à 0,5%	9								
H ₂ O ₂ à 1%		9							
H ₂ O ₂ à 1,5%			9						
H ₂ O ₂ à 3%				9					
H ₂ O ₂ à 6%					9				
H ₂ O ₂ à 10%						9			
H ₂ O ₂ à 30%							9		
Chauffer à 100°C au bain-marie pendant 3h									

Tableau 4 : Résumé du protocole de dégradation oxydative par H₂O₂

Les protocoles de dégradation du pentobarbital sont présentés en annexe 2 et 3.

- Spécificité vis-à-vis des excipients.
 - Analyse d'un blanc matrice du sirop simple.

Les analyses chromatographiques doivent démontrer que les excipients présents dans la matrice (le sirop simple) n'interfèrent pas avec le pic chromatographique de pentobarbital. Les temps d'élution doivent donc être différents entre ces différents composés. Afin de valider ces temps de rétention différentiels, 3 échantillons d'une solution pure de pentobarbital et 3 échantillons de sirop simple ont été testés lors de jours différents. Protocole présenté en annexe 6.

b. La linéarité

La linéarité se définit, pour une méthode de dosage d'un analyte déterminé, par l'aptitude de cette méthode à produire des résultats proportionnels à la concentration en analyte. Dans notre cas, le modèle mathématique de détermination de la concentration est un modèle simple, à savoir une fonction affine.

Sa formule est la suivante : $y = ax + b$

- y: aire du pic chromatographique
- a : pente de la droite
- x : concentration en analyte dans l'échantillon analysé
- b : ordonnée à l'origine

Détermination de la linéarité :

- Six gammes d'étalonnage composées chacune de 5 points de concentration théorique avec au centre de la gamme la concentration cible de 250 µg/mL (150 µg/mL, 200 µg/mL, 250 µg/mL, 300 µg/mL et 350 µg/mL). Le centre de la gamme correspondant à la concentration théorique cible de la solution de pentobarbital diluée deux fois au 1/10^{ème}.
- Les caractéristiques du modèle mathématique ont été calculés par Excel, Microsoft office 365TM
- La détermination de la concentration de chaque point de la gamme d'étalonnage a été calculé par la droite de régression. Grâce à ces résultats les différences entre les concentrations calculées (obtenues par le modèle mathématique) et les concentrations réelles ont permis d'obtenir les biais. Chaque point d'étalonnage a été accepté si et seulement si son biais était inférieur à 5%. Le cas échéant, le point de la gamme d'étalonnage était rejeté.
- Les six gammes d'étalonnage ont permis de regrouper 5 groupes, chaque groupe correspondant à une concentration. Les différences entre concentrations calculées et concentrations réelles ont permis d'obtenir les moyennes, les écart-types, et les coefficients de variation.

$$\text{Biais}(\%) = \frac{(C_{\text{calculée}} - C_{\text{réelle}})}{C_{\text{réelle}}} \times 100$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (C_i - C_{\text{moyenne}})^2}{n - 1}}$$

$$CV(\%) = \frac{s}{C_{\text{moyenne}}} \times 100$$

Ccalculée : concentration calculée, Créelle : concentration réelle, Cmoyenne : moyenne des concentrations, s: écart-type, CV : coefficient de variation

Pour valider la linéarité de la méthode de dosage, nous avons souhaité que les biais calculés et les coefficients de variations soient tous inférieurs à 5%.

c. La fidélité

La fidélité d'une méthode de dosage renseigne sur l'erreur aléatoire qu'elle comporte. A partir de plusieurs résultats, la méthode doit retransmettre le moins de variations possible par rapport à la moyenne de ceux-ci pour être fidèle.

La fidélité comporte trois volets d'évaluation :

- **La répétabilité** se réfère à la variabilité vis-à-vis de résultats indépendants acquis dans un seul laboratoire, avec une méthode d'analyse déterminée et des échantillons d'analyse identiques qui sont préparés par le même opérateur et analysés par le même matériel dans un laps de temps restreint.
- **La fidélité intermédiaire** renseigne sur la reproductibilité de la méthode par un opérateur différent dans un même laboratoire. Il s'agit de faire des analyses d'échantillons identiques avec une méthode d'analyse déterminée au sein du même laboratoire, mais les échantillons sont préparés par des opérateurs différents sur des jours différents.
- **La reproductibilité** au sens propre teste l'homogénéité des résultats d'échantillons indépendants obtenus par une méthode d'analyse déterminée. Les opérateurs, les laboratoires et les appareils utilisés diffèrent.

Pour notre étude, la fidélité a été déterminée seulement pour la répétabilité et la fidélité intermédiaire puisque la reproductibilité ne nous était pas nécessaire.

En suivant les recommandations [93, 86], nous avons fait pour :

- La répétabilité : un dosage de 3 échantillons préparés extemporanément avec trois niveaux de concentration (150µg/mL, 250µg/mL, 350µg/mL). Cette opération a été répétée 6 fois par un même opérateur qui a également réalisé une gamme d'étalonnage. Les contrôles ont été réalisés par un opérateur différent.
- La fidélité intermédiaire : le dosage de 3 échantillons préparés extemporanément lors de 6 jours différents correspondant respectivement à la concentration cible de 150µg/mL, 250µg/mL et 350µg/mL. Une gamme d'étalonnage a été préparée chaque jour par un opérateur différent de celui qui a réalisé les échantillons.

Pour valider la fidélité, à chaque niveau de concentration, la moyenne des concentrations, le biais, l'écart type ainsi que le coefficient de variation ont été déterminés.

d. La justesse

On évalue l'exactitude d'une méthode de dosage par sa capacité à produire des résultats qui soient les plus proches des valeurs théoriques attendues. La moyenne des valeurs produites par analyse doit se rapprocher au plus de la valeur théorique. L'évaluation de la justesse d'une méthode caractérise l'erreur systématique de celle-ci.

Sa détermination a été conduite à partir des essais de répétabilité et de fidélité intermédiaire. On a donc calculé pour chaque niveau de concentration la moyenne et le biais de celle-ci par rapport à la valeur théorique.

II.1.5. *Protocole de dosage*

Le protocole de dosage comporte la préparation de la gamme d'étalonnage et des contrôles. La solution intrarectale de pentobarbital est fixée à 25 mg/mL, le pentobarbital étant soluble dans l'eau, c'est donc dans ce solvant que la gamme étalon et les contrôles ont été réalisés. Pour obtenir une bonne résolution des pics et une facilité d'exécution des manipulations, la concentration cible a été choisie à 250 µg/mL. Pour l'obtenir à partir de la solution mère, il faudra effectuer deux dilutions au 1/10^{ème}.

Tout d'abord il faut préparer la Solution Etalon :

- Préparer une Solution Mère de Dosage (SMD) à 500 µg/mL : peser 10 mg de poudre de pentobarbital et les dissoudre dans 20 mL d'eau distillée dans une fiole jaugée.
- La gamme étalon peut être préparée avec la SMD en suivant les dilutions du tableau suivant avec de l'eau distillée réalisées dans des tubes Ependorf de 1,5 mL :

µg/ mL	0	150	200	250	300	350
SMD	0	300 µL	400 µL	500 µL	600 µL	700 µL
Eau distillée	1000 µL	700 µL	600 µL	500 µL	400 µL	300 µL

Tous les Ependorf doivent être vortexés 30 secondes après chaque dilution afin d'en assurer l'homogénéité. Après l'homogénéisation, 600 µL de chaque Ependorf sera transféré dans un vial pour procéder à l'analyse chromatographique.

Pour valider la méthode de dosage, les contrôles choisis comme étant de 60 à 140% de la valeur cible seront réalisés par un autre opérateur que celui ayant réalisé la gamme étalon. Le protocole est sensiblement le même :

- Préparer une Solution Mère de Contrôle (SMC) à 500 µg/mL : peser 10 mg de poudre de pentobarbital et les dissoudre dans 20 mL d'eau distillée dans une fiole jaugée.
- Les contrôles seront préparés avec la SMC en suivant les dilutions du tableau suivant avec de l'eau distillée réalisées dans des tubes Ependorf de 1,5 mL :

µg/ mL	150	250	350
SMC	300 µL	500 µL	700 µL
Eau distillée	700 µL	500 µL	300 µL

La procédure d'homogénéisation au vortex durant 30 secondes s'applique aussi. 600 µL de chaque contrôle seront ensuite transférés dans un vial.

Enfin les échantillons préparés à partir de la solution de pentobarbital à 25 mg/ml doivent être réalisés. Pour cela il faut préparer 3 Ependorf dans lesquels seront effectuées deux dilutions successives au 1/10^{ème} :

- 100 µL de la solution de pentobarbital à 25 mg/mL seront prélevés et transférés dans un Ependorf vide auxquels on rajoutera 900 µL d'eau distillée, puis passage au vortex 30 secondes. On obtient la solution S1.
- 100 µL de la solution S1 seront prélevés et transférés dans un Ependorf vide auxquels on ajoutera 900 µL d'eau distillée, puis passage au vortex 30 secondes.

600 µL de chaque échantillon seront transférés dans un vial pour analyse chromatographique au HPLC-UV.

II.1.6. *Limite de détection et limite de quantification*

La limite de détection correspond à la plus petite quantité d'analyte détectable et différentiable du bruit de fond mais non quantifiable de façon précise. Pour notre étude la limite de détection n'a pas été déterminée puisqu'elle n'était pas nécessaire.

La limite de quantification correspond à la plus petite concentration d'analyte quantifiable de façon précise. Dans notre étude il s'agit du plus petit point de gamme c'est-à-dire 150 µg/mL.

II.1.7. *Stabilité physico-chimique des solutions*

a. Etude de stabilité

La stabilité d'une préparation est sa capacité à « conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité » [93]

Pour notre étude de stabilité, une solution de pentobarbital a été élaborée pour chaque excipient. Dans notre cas, l'eau et le sirop simple ont été choisis comme véhicules. Chaque solution préparée avec un des deux solvants a été répartie de manière identique dans 12 flacons répartis en 4 groupes :

- 3 flacons blancs, sans protection vis-à-vis de la lumière, stockés à 20°C
- 3 flacons bruns permettant une protection des produits photosensibles, stockés à 20°C
- 3 flacons blancs, sans protection vis-à-vis de la lumière, stockés entre +4 et +8°C
- 3 flacons bruns permettant une protection des produits photosensibles, stockés entre +4 et +8°C

Les températures des milieux de conservation étaient contrôlées par le logiciel SiriusTM.

b. Stabilité chimique

Elle est définie comme la durée pendant laquelle la concentration d'un médicament est supérieure à 90% de sa concentration initiale. [82]

Pour ce faire, il s'agit de prélever des échantillons de la solution dont on étudie la stabilité et d'en contrôler la concentration à des temps déterminés. Ces valeurs seront comparées à la concentration de la solution juste après sa réalisation initiale, c'est-à-dire à J0.

La stabilité chimique a été mesurée aux temps : J0, J1, J2, J3, J7, J14, J28, J56, J84.

c. Stabilité physique

La stabilité physique a été évaluée par mesure du pH et de l'osmolalité de chaque flacon aux mêmes temps que la stabilité chimique, à savoir : J0, J1, J2, J3, J7, J14, J28, J56, J84.

Mesure du pH :

Le pH donne une indication de l'acidité d'un milieu, il caractérise la concentration en ion hydronium (H_3O^+) dans la solution. Plus sa concentration est élevée dans la solution étudiée, plus son pH est faible. La stabilité du pH d'une solution est un indicateur de stabilité physico-chimique de la solution puisqu'elle traduit une absence de réaction entre les composants d'une solution, à savoir ici entre le pentobarbital et les éventuels excipients en présence.

Mesure de l'osmolalité :

L'osmolalité est la mesure de la quantité de molécules osmotiquement active par unité de masse, l'osmolalité traduit la capacité des solutés en solution à retenir le solvant. Plus l'osmolalité est élevée, plus la concentration de solutés par unité de masse de solution est élevée.

Si l'osmolalité évolue au cours du temps dans une solution c'est qu'il y a une dégradation des produits en solution. L'osmolalité est donc une mesure qui permet de suivre la stabilité physique d'une solution.

Aspect et limpidité :

L'aspect des solutions présentes dans les flacons et leur limpidité ont été évaluées à l'œil nu avant chaque prélèvement lors des contrôles.

Les aliquotes des solutions étaient prélevés après un passage systématique au vortex de 30 secondes.

II.2. Résultats

II.2.1. Validation de la méthode de dosage par HPLC-UV

a. Spécificité

Spécificité vis-à-vis des produits de dégradation

Les aires du pentobarbital après les différents procédés de dégradation sont présentées dans le Tableau 5. L'aire du pentobarbital diminue sous l'action de l'acide chlorhydrique, de l'hydroxyde de sodium et de la température.

Type de dégradation	AUC du pentobarbital	Pourcentage de dégradation
1 : HCl 0,1M, 80°C, puis NaOH 0,1M	762108	2,18
2 : HCl 0,5M, 80°C, puis NaOH 0,5M	757098	2,81
3 : HCl 1M, 80°C, puis NaOH 1M	754620	3,13
4 : Blanc à 80°C	Non déterminé	Non déterminé
5 : NaOH 0,1M, 80°C, puis HCl 0,1M	752708	3,38
6 : NaOH 0,5M, 80°C, puis HCl 0,5M	751190	3,57
7 : NaOH 1M, 80°C, puis HCl 1M	741554	4,81
8 : 80°C	776948	0,27
9 : Echantillon témoin à 250 µg/mL	779027	0

Tableau 5 : Pourcentage de dégradation du pentobarbital par variation du pH

La dégradation du pentobarbital a été plus importante lorsque les concentrations en hydroxyde de sodium ou en acide chlorhydrique augmentaient. Aucun produit de dégradation du pentobarbital n'a été révélé sur les profils chromatographiques.

Type de dégradation	AUC du pentobarbital	Pourcentage de dégradation
1 : H ₂ O ₂ à 0,5%, chauffage 3h	307374	62,72
2 : H ₂ O ₂ à 1%, chauffage 3h	426522	48,27
3 : H ₂ O ₂ à 1,5%, chauffage 3h	391844	52,47
4 : H ₂ O ₂ à 3%, chauffage 3h	473913	42,52
5 : H ₂ O ₂ à 6%, chauffage 3h	484396	41,25
6 : H ₂ O ₂ à 10%, chauffage 3h	534684	35,15
7 : H ₂ O ₂ à 30%, chauffage 3h	53442	92,42
8 : H ₂ O ₂ à 0%, chauffage 3h	791720	3,97
9 : Echantillon témoin à 250 µg/mL	824477	0

Tableau 6 : Pourcentage de dégradation du pentobarbital par action du H₂O₂

La dégradation du pentobarbital soumis à l'oxydation par peroxyde d'hydrogène semble ne suivre aucun schéma proportionnel d'augmentation des concentrations en oxydant. Aucun produit de dégradation du pentobarbital n'a été révélé sur les tracés chromatographiques.

Les études de dégradation du pentobarbital n'ont pas révélé de produits de dégradation identifiables sur les profils chromatographiques. La méthode de dosage est donc spécifique vis-à-vis des produits de dégradations puisque aucun pic chromatographique n'interfère avec la résolution du pic de pentobarbital. Le pentobarbital s'avère être une molécule extrêmement stable aux modifications du pH, au chauffage mais aussi à l'oxydation par le peroxyde d'hydrogène compte tenu des concentrations utilisées de H₂O₂.

Spécificité vis-à-vis des excipients

Trois échantillons de pentobarbital et trois échantillons de sirop simple ont été testés lors de différents jours.

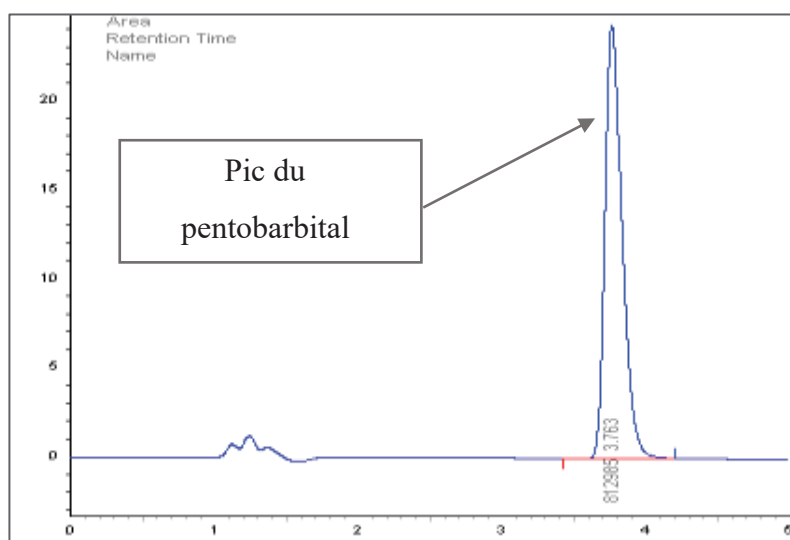


Figure 18 : Analyse HPLC d'une solution pure de pentobarbital en solution aqueuse. Les pics chromatographiques des excipients présents dans le sirop simple n'interfèrent pas avec la résolution du pic de pentobarbital.

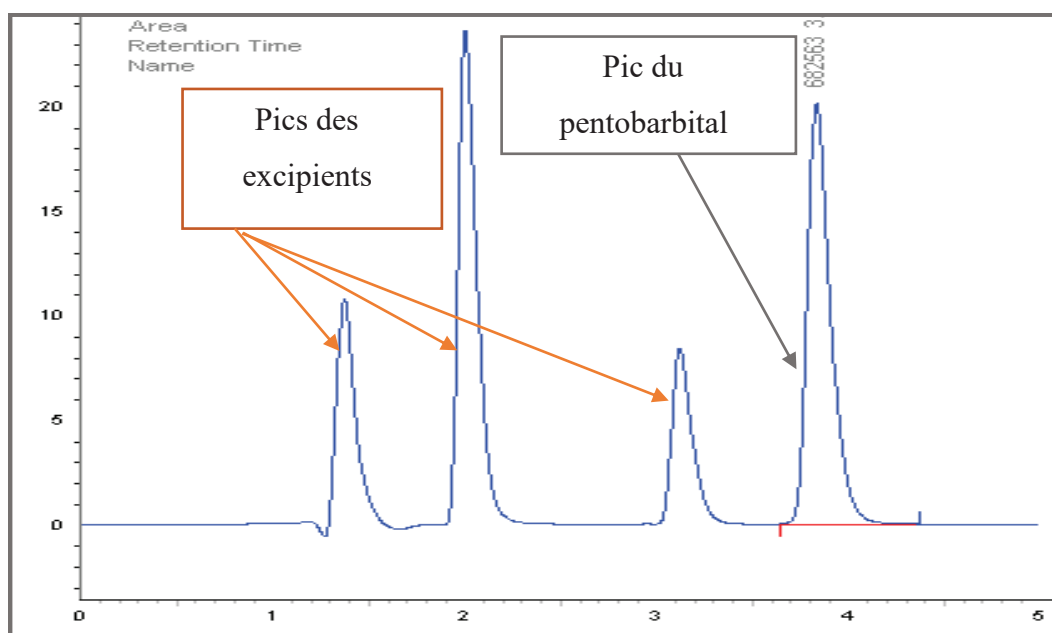


Figure 19 : Analyse HPLC de pentobarbital en solution dans du sirop simple.

On peut donc conclure que le sirop simple est adapté pour la préparation de solution de pentobarbital vis-à-vis des analyses chromatographiques.

La méthode d'analyse HPLC est donc spécifique vis-à-vis des produits de dégradation et des excipients utilisés.

b. Linéarité

	L1	L2	L3	L4	L5	L6	moy.	s	CV%	Biais moy.
150 µg/mL Cc (Biais)	151,64 -1,09%	151,06 0,71%	147,87 -1,42%	152,32 1,55%	156,34 4,23%	152,84 1,90%	152,01 0,98%	2,75	1,83%	-1,34%
200 µg/mL Cc (Biais)	199,99 0%	201,96 1%	202,21 1,10%	200,83 0,41%	196,2 -1,90%	199,48 -0,26%	200,11 0,06%	2,19	1,10%	-0,06%
250 µg/mL Cc (Biais)	246,37 -1,45%	244,23 -2,31%	247,67 -0,93%	244,57 -2,17%	241,77 -3,29%	244,33 -2,27%	244,82 -2,07%	2,02	0,81%	2,07%
300 µg/mL Cc (Biais)	300,69 0,23%	301,38 0,46%	306,54 2,18%	299,09 -0,31%	302,22 0,74%	301,53 0,51%	301,91 0,64%	2,51	0,84%	-0,64%
350 µg/mL Cc (Biais)	351,29 0,37%	351,35 0,39%	345,71 -1,23%	353,2 0,91%	353,38 0,96%	351,82 0,52%	351,13 0,32%	2,80	0,80%	-0,32%
N de pts él.	0	0	0	0	0	0				
R ²	0,999	0,998	0,997	0,998	0,995	0,998				

Cc : Concentration calculée ; moy. : moyenne ; s : écart-type ; CV% : Coefficient de variation ; biais moy. : biais de la concentration moyenne ; N de pts él. : Nombre de points éliminés

Tableau 7 : Tableau de linéarité

- Le coefficient de corrélation de chaque gamme d'étalonnage est supérieur à 0,995
- Pour chaque point de chaque gamme, le biais est toujours inférieur à 5%

- Pour chaque tranche de concentration cible, le coefficient de variation et le biais de la concentration moyenne sont toujours en deçà de 5%.

La méthode est donc linéaire de 150 µg/mL à 350 µg/mL.

c. Précision

La précision exprime l'étroitesse de l'accord entre une série de mesure provenant de multiples prises d'un même échantillon.

Fidélité intra-day ou répétabilité

Pour chaque niveau de concentration la moyenne, l'écart-type(SD) et le coefficient de variation (CV%) sont calculés. Les résultats sont présentés dans le Tableau 8.

Nom de la molécule: Pentobarbital				
Répétabilité (Intra-day):				
Contrôles	CQ1	CQ2	CQ3	
Niveaux	Bas	Moyen	Haut	
Concentration(µg/mL)	150	250	350	
	(142,5-157,5)	(237,5-262,5)	(332,5-367,5)	Date de fabrication
C1	155,21	249,51	350,13	09/06/2015
C2	152,22	247,83	349,79	09/06/2015
C3	153,67	254,47	349,47	09/06/2015
C4	148,64	264,75	350,22	09/06/2015
C5	151,08	253,48	351,89	09/06/2015
C6	148,81	258,32	353,27	09/06/2015
Moyenne	151,77	254,73	350,80	
SD	2,44	6,16	1,47	
CV%	1,61	2,42	0,42	
Admissibilité	5%	5%	5%	

Limite de quantification: Voir CQ1
SD: Standard deviation (écart type)
CV%: Coefficient de variation

Tableau 8 : Résultats de répétabilité

Fidélité inter-day ou reproductibilité intra-laboratoire

Pour chaque niveau de concentration la moyenne, l'écart-type (SD) et le coefficient de variation (CV%) sont calculés. Les résultats sont présentés dans le Tableau 9.

Reproductibilité (Inter-day):				
Contrôles	CQ1	CQ2	CQ3	
Niveaux	Bas	Moyen	Haut	
Concentration(µg/mL)	150	250	350	
	(142,5-157,5)	(237,5-262,5)	(332,5-367,5)	Date de fabrication
C1	153,90	251,80	356,20	11/06/2015
C2	161,40	250,10	365,80	12/06/2015
C3	150,80	256,60	342,60	15/06/2015
C4	152,70	258,10	355,60	16/06/2015
C5	150,80	252,00	350,30	17/06/2015
C6	141,00	232,30	327,70	18/06/2015
Moyenne	151,80	250,20	349,70	
SD	6,60	9,30	13,20	
CV%	4,34	3,71	3,77	
Admissibilité	5%	5%	5%	

Limite de quantification: Voir CQ1
SD: Standard deviation (écart type)
CV%: Coefficient de variation

Tableau 9 : Résultats de reproductibilité intra-laboratoire

Pour chaque niveau de concentration les coefficients de variation sont inférieurs à 5%. La méthode est considérée comme reproductible.

d. Justesse

La justesse exprime l'étroitesse de l'accord entre la valeur de référence et la valeur mesurée (moyenne) obtenue, en appliquant la procédure d'analyse un certain nombre de fois. En pratique, le biais est calculé à partir de résultats obtenus lors des essais de répétabilité par rapport à une concentration cible pour les trois niveaux de concentrations. Les résultats de la justesse sont présentés dans le tableau 10.

Justesse de la méthode(répétabilité et reproductibilité):			
Contrôles	CQ1	CQ2	CQ3
Niveaux	Bas	Moyen	Haut
Concentration($\mu\text{g/mL}$)	150	250	350
	(142,5-157,5)	(237,5-262,5)	(332,5-367,5)
C1 intra-day	155,21	249,51	350,13
C2 intra-day	151,22	247,83	349,79
C3 intra-day	153,67	254,47	349,47
C4 intra-day	148,64	264,75	350,22
C5 intra-day	151,08	253,48	351,89
C6 intra-day	149,81	258,32	353,27
C1 inter-day	153,9	251,8	356,2
C2 inter-day	161,4	250,1	365,8
C3 inter-day	150,8	256,6	342,6
C4 inter-day	152,7	258,1	355,6
C5 inter-day	150,8	252	350,3
C6 inter-day	141	232,3	327,7
Moyenne	151,80	252,40	350,30
Valeur théorique	150,00	250,00	350,00
Biais%	1,20	3,71	3,77
Admissibilité	5%	5%	5%

Tableau 10 : Résultats de la justesse

Pour chaque niveau de concentration, le biais est inférieur à 5%. La méthode est considérée comme juste.

II.2.2. *La limite de détection et limite de quantification*

La méthode de dosage du pentobarbital n'ayant pour finalité première de pouvoir détecter de faibles concentrations de la molécule mais d'étudier la stabilité en milieu de gamme, la limite de détection n'a pas justifié d'étude dans le protocole d'étude de stabilité.

La limite de quantification a été déterminée comme étant le plus petit point de la gamme, à savoir 150 $\mu\text{g/mL}$.

II.2.3. *Mise au point de la méthode de préparation*

a. Faisabilité de la préparation de la solution de pentobarbital

Les solutions aqueuses de pentobarbital sodique sont solubles mais leur stabilité n'a pas été étudiée, de même que les solutions de pentobarbital en sirop simple. Le pentobarbital a été rapporté comme non stable physiquement dans de l'eau distillée, il précipite. [81] Les préparations commercialisées de pentobarbital sodique dans le propylène glycol comme solvant est plus stable. Dans un milieu acide, le pentobarbital peut précipiter. [82]

Compte tenu de l'indication de la préparation hospitalière de pentobarbital, l'utilisation d'un véhicule du pentobarbital ayant une innocuité et un pH le plus proche de la neutralité était un prérequis, excluant de fait le propylène glycol, pour ne pas irriter la muqueuse rectale lors de l'introduction du volume de pentobarbital. Plusieurs articles ont fait l'objet d'études du pH de l'ampoule rectale chez l'adulte et chez l'enfant. Un article a rapporté un pH des mucosités présentes dans l'ampoule rectale d'enfants proche du pKa du pentobarbital, à savoir 9,4. Une autre étude a rapporté un pH similaire à celui observable chez l'adulte proche de la neutralité. [96, 97]

Le pH des solutions élaborées en vue de l'étude de stabilité est inclus dans la tranche correspondant aux niveaux de pH rapportés dans les études, elles sont susceptibles d'être bien tolérées.

Le volume que nous avons retenu comme maximum pour introduction intrarectale chez l'enfant est de 5mL. Cependant, aucune limitation stricte du volume n'a été dénotée dans la littérature. [94]

Ce volume est compatible avec les doses de pentobarbital à administrer en fonction du poids de l'enfant en se référant au 1.4.8 avec un volume maximal administrable de 4 mL pour une solution dosée à 25mg/mL.

II.2.4. *Etude de stabilité*

a. Stabilité chimique

La figure 17 illustre la stabilité chimique du pentobarbital en solution dans de l'eau distillée. L'évolution de la moyenne des concentrations (n=3) pour les flacons conservés à température ambiante ou au réfrigérateur, à l'abri (flacons bruns) ou pas (flacons transparents) de la lumière y est renseignée.

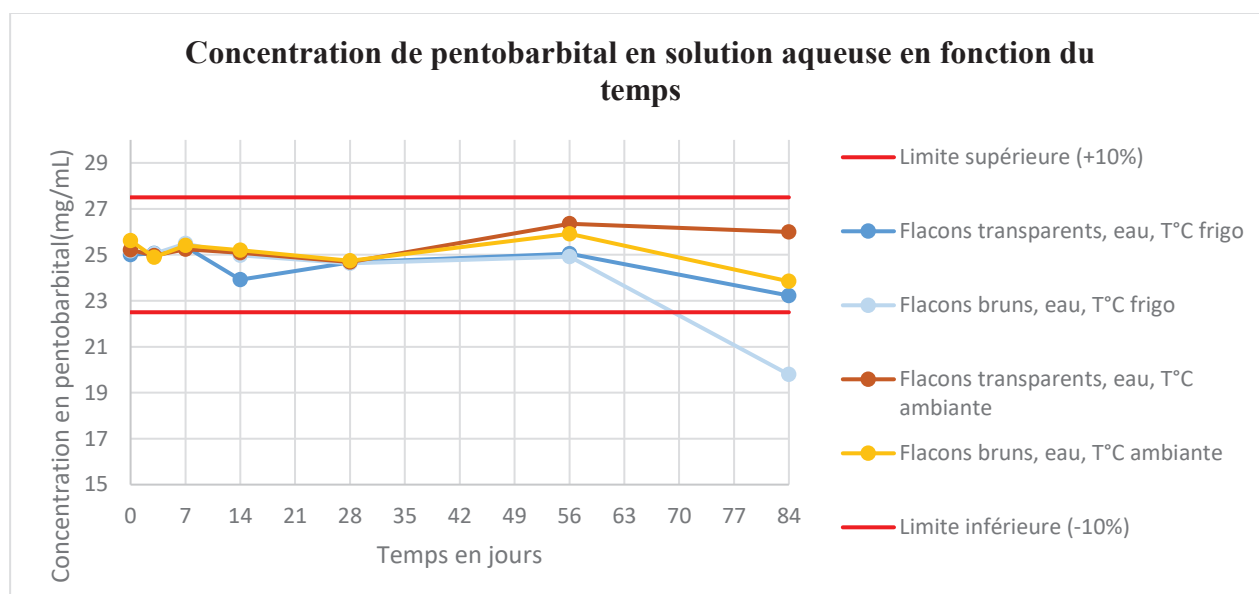


Figure 20 : Evolution de la concentration en pentobarbital dans l'eau distillée

La concentration en pentobarbital ne varie pas de plus de 10% pour tous les flacons jusqu'au Jour 56. Néanmoins, **les flacons conservés à température ambiante présentent une meilleure stabilité**, assurée jusqu'à J84. Le froid semble accélérer la cristallisation du pentobarbital et est donc un facteur défavorable pour la stabilité du produit.

La figure 18 illustre la stabilité chimique du pentobarbital en solution dans du sirop simple. L'évolution de la moyenne des concentrations (n=3) pour les flacons conservés à température ambiante ou au réfrigérateur, à l'abri (flacons bruns) ou pas (flacons transparents) de la lumière y est renseignée.

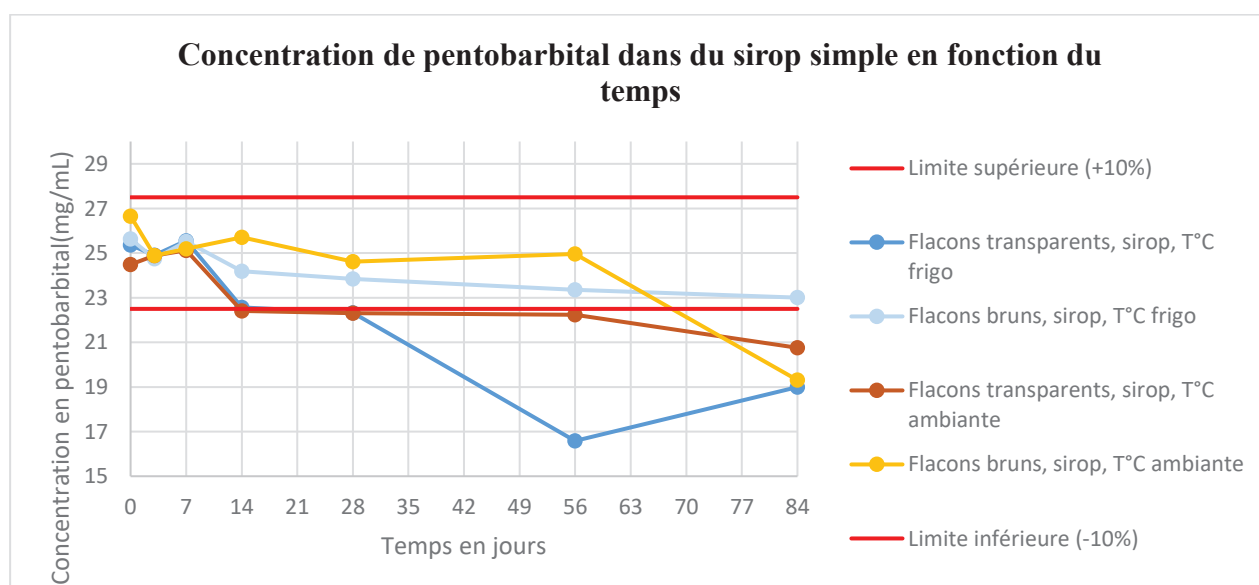


Figure 21 : Evolution de la concentration en pentobarbital dans du sirop simple

La concentration en pentobarbital dans du sirop simple ne varie pas de plus de 10% pour tous les flacons jusqu'au Jour 14. Concernant le pentobarbital en solution dans du sirop simple on remarque que **la stabilité est meilleure lorsque la solution est protégée de la lumière**. Les flacons bruns de pentobarbital dans du sirop simple présentent une stabilité jusqu'à J56 à T°C réfrigérée comme à température ambiante.

En conclusion des résultats de stabilité chimique nous pouvons considérer comme conditions optimales de conservation :

- **la température ambiante**. La conservation au réfrigérateur accélère la cristallisation du pentobarbital.

- **La protection de la lumière**. La conservation dans des flacons bruns est un facteur positif de stabilité du pentobarbital en solution.

Dans les essais dans l'eau distillée et dans le sirop simple les flacons conservés au frigo et sans protection vis-à-vis de la lumière présentent une stabilité moindre par rapport à ceux conservés à température ambiante et protégés de la lumière.

b. Stabilité physique

Mesure du pH

Les figures 19 et 20 illustrent l'évolution du pH (n=3) pour les flacons conservés à température ambiante ou au réfrigérateur, à l'abri ou non de la lumière pour les deux mises en solution du pentobarbital.

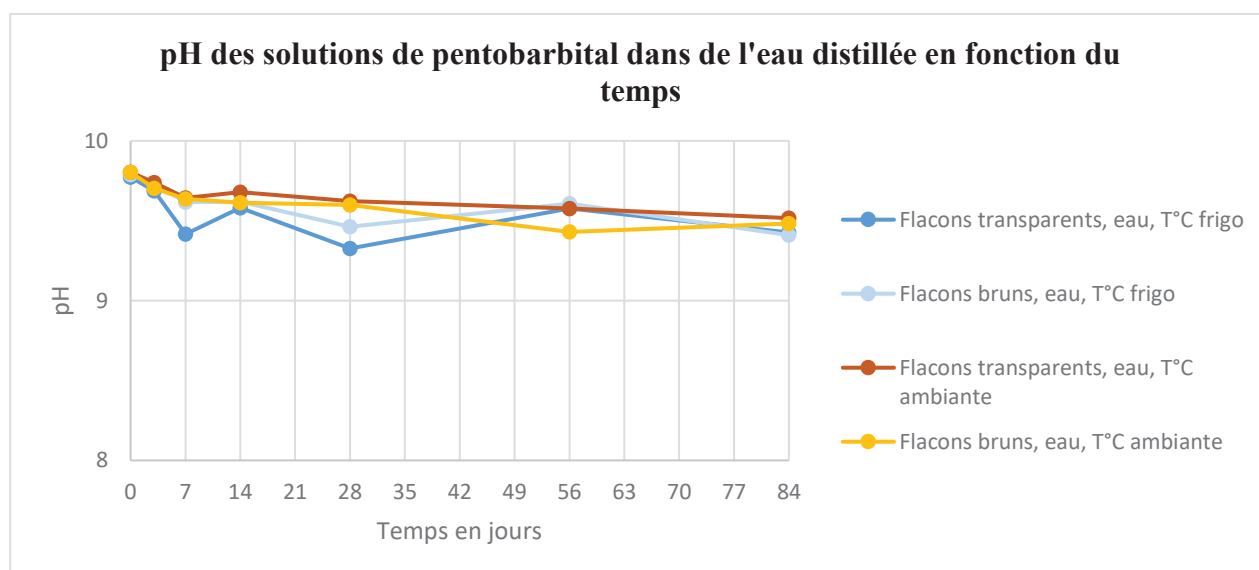


Figure 22 : Evolution du pH dans l'eau distillée au cours du temps

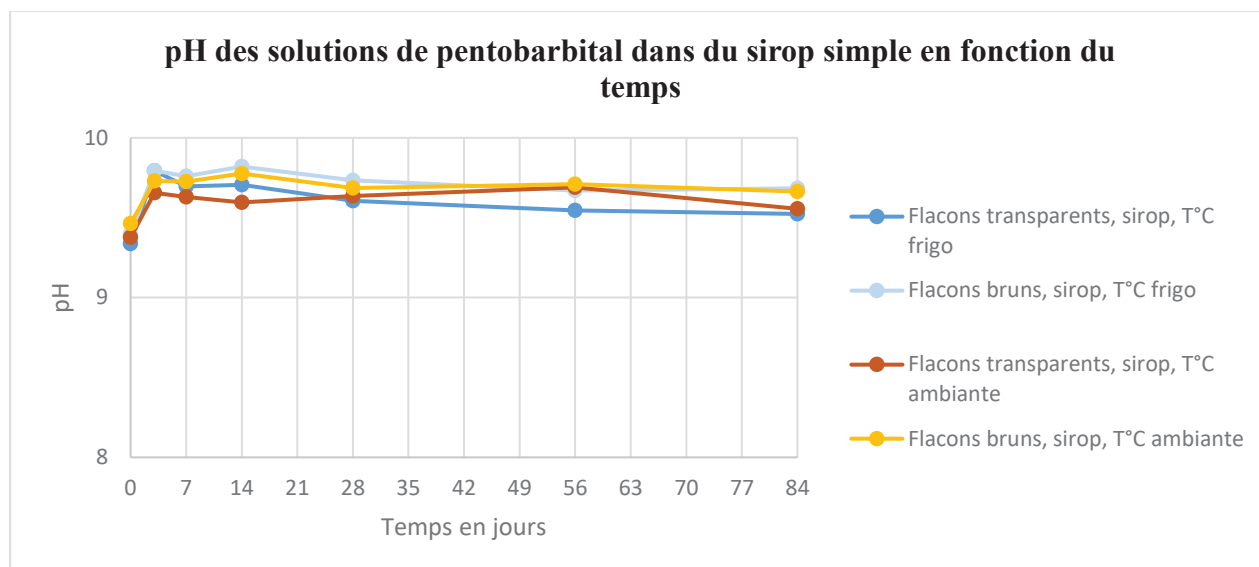


Figure 23 : Evolution du pH dans le sirop simple au cours du temps

Le pH des deux types de solution est stable, la variation ne dépasse pas une unité pH par rapport au pH initial des solutions, quelques soient les conditions de stockage.

Mesure de l'osmolalité

Les figures 21 et 22 illustrent l'évolution de l'osmolalité (n=3) pour les flacons conservés à température ambiante ou au réfrigérateur, à l'abri ou non de la lumière pour les deux mises en solution du pentobarbital.

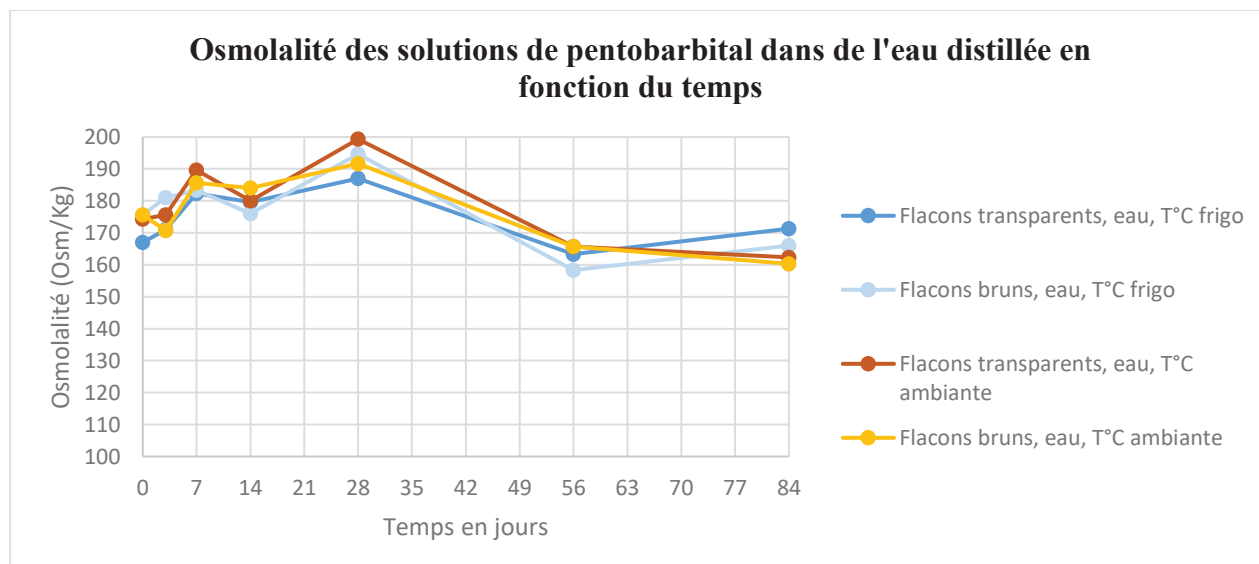


Figure 24 : Evolution de l'osmolalité dans l'eau distillée au cours du temps

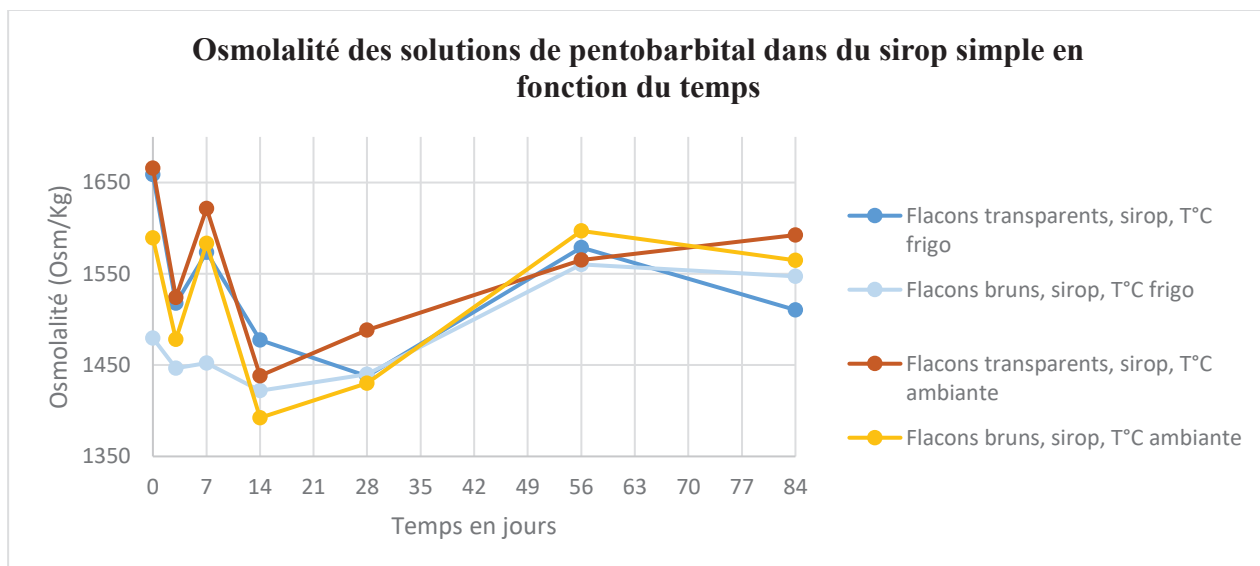


Figure 25 : Evolution de l'osmolalité dans le sirop simple au cours du temps

L'osmolalité des solutions en eau distillée semble plus stable au cours du temps que les solutions en sirop simple, traduisant une perte de molécules osmotiquement actives en solution. Ceci peut être le reflet des granulations visibles à la surface de la solution de pentobarbital en sirop simple.

Aspect et limpidité

Aspect et limpidité :

Les solutions aqueuses de pentobarbital n'ont pas varié de coloration ni limpidité au cours du temps. En revanche des dépôts légers de particules étaient visibles en surface dans les solutions de pentobarbital conservés à température réfrigérée.



Figure 26 : Flacon de pentobarbital en solution dans l'eau distillée à J84 conservé au réfrigérateur

Des granulations étaient visibles à la surface de la solution dans les flacons de pentobarbital dans le sirop simple. La cristallisation était d'autant plus marquée dans les flacons conservés à température réfrigérée.



Figure 27 : Flacons de pentobarbital en solution dans du sirop simple à J84
Aucune odeur n'était distinguable à la réalisation de l'étude tout comme au décours de l'étude.

II.3. Discussion

A l'instar de tout projet de préparation hospitalière en solution, le choix de la concentration en principe actif doit être discuté pour convenir à la majorité des demandes des services desservis. Pour notre solution de pentobarbital la concentration de 25mg/mL a répondu à toutes les demandes des services, aucune manipulation autre que celle du prélèvement du volume nécessaire à la dose-poids de l'enfant n'a été nécessaire. Le volume fixé comme limite pour l'introduction intrarectale était de 4mL correspondant à la dose maximale de 100mg administrable chez l'enfant.

Tout comme l'hydrate de chloral, la voie rectale a été choisie plutôt que la voie orale pour maintenir une vacuité gastrique puisque l'utilisation de sédatifs en vue d'une sédation profonde, peuvent entraîner des nausées et des vomissements.

La voie rectale a également été plébiscité au détriment de la voie parentérale puisque la manipulation est plus aisée et les parents sont plus compliants à la voie rectale qui n'implique pas de geste invasif.

A l'hôpital Trousseau de L'AP-HP, la forme choisie était le suppositoire, cependant cette forme impose dans leur protocole un ajustement des doses nécessitant souvent l'utilisation de suppositoires de plusieurs dosages pour atteindre la dose nécessaire à la sédation en pré-procédure d'imagerie médicale. C'est pourquoi nous avons fait le choix d'une solution comme formulation permettant le prélèvement au plus juste du volume et donc de la dose nécessaire.

Le choix du véhicule a suivi une recherche de simplicité alliée à l'innocuité. Le pentobarbital étant rapporté dans le Clarke's comme soluble dans l'eau et le propylène glycol [81], le choix de l'eau distillée et du sirop simple a été motivé par la simplicité d'utilisation et le faible coût de ces véhicules.

Le sirop simple contient quelques excipients à effet notoire : des parahydroxybenzoates (pouvant provoquer des troubles endocriniens et des réactions allergiques) et du saccharose contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose et de malabsorption du glucose.

Le pH et l'osmolalité de l'excipient doivent également être pris en compte. L'osmolalité élevée du sirop simple peut être à l'origine d'un appel d'eau au niveau de l'ampoule rectale pouvant occasionner une diarrhée. Toutefois, compte tenu du volume introduit (4mL au maximum), ce risque est négligeable.

Avant chaque prélèvement de la solution de pentobarbital, qu'il s'agisse de la préparation en solution dans de l'eau distillée ou du sirop simple, une agitation vigoureuse devra être effectuée afin d'homogénéiser la solution.

Concernant la méthode chromatographique, elle a été élaborée à partir des données recueillies dans la littérature et en effectuant différents essais pour obtenir un temps d'élution assez court, en utilisant une phase mobile avec des composants disponibles et permettant une résolution de pic optimale. Différentes proportions d'eau distillée, de méthanol et d'acétonitrile ont été testées. L'ajout de 1% d'acide phosphorique à 85% a permis d'obtenir un pic symétrique. L'analyse chromatographie a été testée pour des débit variant de 1 à 2mL/min.

Le dosage de pentobarbital est optimal avec une phase mobile contenant 50% d'acétonitrile, 49% d'eau stérile et 1% de H₃PO₄ à 85% à un pH de 9,1 avec un débit de 1mL/min.

Le choix de la longueur d'onde a été déterminé par la réalisation du spectre UV du pentobarbital.

La méthode de dosage qui a été élaborée est spécifique, linéaire, fidèle et juste. Elle a donc pu être mise à contribution pour réaliser l'étude de stabilité. Cette méthode sera aussi utilisée par le laboratoire pour le contrôle des solutions de pentobarbital.

L'étude de stabilité permet de montrer la stabilité chimique physique et microbiologique d'une préparation. Dans cette étude la stabilité microbiologique n'a pas été étudiée. Dans la littérature, une étude parue en 2016 a étudié la stabilité du pentobarbital en solution dans de l'eau distillée jusqu'à J60 et dans des véhicules commercialisés par Fagron. Dans cette étude la stabilité du pentobarbital est testée dans de l'eau distillée conservé seulement à +4°C et pour les autres véhicules testés à +4°C et à +22°C, à savoir, Ora Plus/Ora Sweet (50/50), Ora Plus/Ora Sweet SF(50/50), Ora Blend, Ora blend SF et Inorpha. Le pentobarbital est stable jusqu'à J60 en eau distillée à +4°C, ce qui concorde avec notre étude. Le pentobarbital est stable dans l'Inorpha à +4°C et à +22°C jusqu'à J60, ce véhicule présente un intérêt pour la stabilité du pentobarbital. [98]

Une durée limite de 84 jours a été choisie pour l'étude de stabilité, les excipients présentant une limite de conservation relativement confortable (un an après ouverture).

De cette étude de stabilité on retiendra que les conditions de conservation optimales pour le pentobarbital est à l'abri de la lumière et à température ambiante.

Le pentobarbital est stable dans l'eau distillée jusqu'à J84, à température ambiante, à l'abri ou non de la lumière.

Pour le pentobarbital en solution dans du sirop simple, ce sont les solutions protégées de la lumière qui présentent une meilleure stabilité. Le pentobarbital est stable dans du sirop simple à l'abri de la lumière et à température ambiante jusqu'à J56.

Conclusion

Les nouvelles recommandations publiées par l'ANSM en 2015 incitant à écarter l'hydrate de chloral dans l'indication de la sédation avant les examens d'imagerie ont conduit les structures hospitalières à considérer des molécules présentant un profil d'efficacité sédatrice comparable à l'hydrate de chloral mais avec un profil de sécurité supérieur. Plusieurs molécules sont utilisées dans cette indication selon la stratégie décisionnelle prise par l'hôpital.

On peut citer le midazolam, le fentanyl, le thiopental le pentobarbital, la dexmedetomidine (études étrangères) et la mélatonine, molécules associées ou non à la privation de sommeil. Le CHU de Poitiers a choisi de mettre en place une étude de stabilité pour le pentobarbital en considérant les données cliniques des autres hôpitaux, notamment l'hôpital de l'AP-HP Trousseau.

Le pentobarbital comme beaucoup d'autre molécules ne possèdent pas de spécialité à disposition et impose donc de réaliser des préparations pour répondre à la demande des services desservis par la PUI. Sans étude de stabilité, les préparations répondent à la législation des préparations magistrales, c'est-à-dire préparées extemporanément pour un patient, ce qui nécessite du personnel pour la réalisation de la préparation à chaque demande. Le but de l'étude de stabilité est de pouvoir justifier d'une méthode analytique sûre et ensuite d'évaluer la stabilité de la préparation. Cette étude assure la sécurité d'une préparation hospitalière qui peut donc être préparée à l'avance, ce qui permet de préparer un flacon qui répondra à une dizaine de patients en respectant la date de péremption de la préparation.

L'objectif de cette étude de pharmacotechnie était de réaliser une solution aqueuse de pentobarbital à 25mg/mL et de déterminer la durée de stabilité dans l'eau distillée et dans le sirop simple avec des conditions fixes de conservation pour chaque lot d'échantillons considéré, à savoir à température ambiante ou à température réfrigérée, à l'abris ou non de la lumière pour les deux solutions testées.

La solution de pentobarbital est **stable dans l'eau distillée jusqu'à J84** lorsque la conservation des flacons se fait à **T°C ambiante**. Concernant les solutions de pentobarbital **dans du sirop simple, la stabilité est assurée jusqu'à J56 à l'abris de la lumière**, conservées à T°C ambiante comme réfrigérée.

En conclusion, les conditions de conservations optimales sont à l'abris de la lumière et à T°C ambiante.

Pour la population pédiatrique les Pharmacies à Usage Intérieur sont régulièrement sollicitées pour réaliser des préparations magistrales. En fonction de la récurrence de la préparation demandée, une préparation hospitalière peut être justifiée pour limiter les besoins de personnel, diminuer les risques d'erreur lors de la manipulation des produits nécessaires à la préparation magistrale et accélérer la délivrance des produits permise par une durée de manipulation diminuée. La recherche de données bibliographiques fournies concernant les excipients et le principe actif est alors nécessaire pour pouvoir déterminer la limite de conservation de la préparation et justifier la sécurité d'une préparation hospitalière, le cas échéant l'étude de stabilité devra être réalisée.

Bibliographie

- [1]. Retrait des spécialités contenant de l'hydrate de chloral - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2017 Jul 7]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Retrait-des-specialites-contenant-de-l-hydrate-de-chloral>
- [2]. Décision portant sur la restriction d'utilisation de l'hydrate de chloral - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2017 Jul 7]. Available from: <http://ansm.sante.fr/Decisions/Injonctions-decisions-de-police-sanitaire-interdictions-de-publicite-Decisions-de-police-sanitaire/Decision-portant-sur-la-restriction-d-utilisation-de-l-hydrate-de-chloral>
- [3]. Conditions d'utilisation de l'hydrate de chloral - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2017 Jul 7]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Conditions-d-utilisation-de-l-hydrate-de-chloral>
- [4]. Code de la santé publique - Article L5121-1 | Legifrance [Internet]. [cited 2017 Jul 7]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026499732&cidTexte=LEGITEXT000006072665>
- [5]. European Medicines Agency - Formulations of choice for the paediatric population [Internet]. [cited 2017 Jul 7]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001338.jsp&mid=
- [6]. Etiquetage des préparations magistrales, officinales et hospitalières : précisions et recommandations relatives à l'application du décret n° 2012-1201- Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2017 Jul 7]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etiquetage-des-preparations-magistrales-officinales-et-hospitalieres-precisions-et-recommandations-relatives-a-l-application-du-decret-n-2012-1201-Point-d-information>
- [7]. Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients Before, During, and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures: Update... - PubMed - NCBI

- [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27354454>
- [8]. Scanner cérébral - Imagerie Médicale [Internet]. [cited 2017 Jul 8]. Available from:
<http://imageriemedicale.fr/examens/scanner/cerebral/>
- [9]. L'IRM : à quoi ça sert, comment se passe un examen et quels sont les risques ?
 [Internet]. Gentside Découverte. 2015 [cited 2017 Jul 12]. Available from:
http://www.maxisciences.com/irm/l-039-irm-a-quoi-ca-sert-comment-se-passe-un-examen-et-quels-sont-les-risques_art35025.html
- [10]. Comment se déroule une IRM ? | ameli.fr [Internet]. [cited 2017 Jul 8]. Available from:
<https://www.ameli.fr/vienne/assure/sante/examen/imagerie-medicale/deroulement-irm>
- [11]. Électroencéphalogramme : quelles sont les bonnes indications ? [cited 2017 Jul 8]
 .Available from: http://www.realites-pediatriques.com/wp-content/uploads/sites/3/2016/10/RP_203_Lopez.pdf
- [12]. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety
 Communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and
 sedation drugs in young children and pregnant women [Internet]. [cited 2017 Jul 12].
 Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.html>
- [13]. Drug Safety and Availability > FDA Drug Safety Communication: FDA approves label
 changes for use of general anesthetic and sedation drugs in young children [Internet]. [cited
 2017 Jul 12]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm554634.html>
- [14]. National Clinical Guideline Centre (UK). Sedation in Children and Young People:
 Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures in Children and Young People
 [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2010 [cited 2017 Mar 22]. (National
 Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK82237/>
- [15]. Les symptômes et le diagnostic de l'épilepsie | ameli.fr [Internet]. [cited 2017 Jul 12].
 Available from: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/epilepsie/symptomes-diagnostic>
- [16]. Anomalies de l'électro-encéphalogramme en neurologie pédiatrique: à propos de 500
 enregistrements à l'Hôpital Gynéco-Obstétrique et Pédiatrique de Yaoundé (Cameroun)
 [Internet]. [cited 2017 Jul 12]. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3843958/>

- [17]. Efficacy of Chloral Hydrate and Promethazine for Sedation during Electroencephalography in Children; a Randomised Clinical Trial [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3574988/>
- [18]. Melatonin versus chloral hydrate for recording sleep EEG - ScienceDirect [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090379809001111>
- [19]. Efficacy of the Sequential Administration of Melatonin, Hydroxyzine, and Chloral Hydrate for Recording Sleep EEGs in Children Clinical EEG and Neuroscience - Maya Dirani, Wassim Nasreddine, Jawad Melhem, Maher Arabi, Ahmad Beydoun, 2017 [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1550059415621830>
- [20]. Sleep/Sedation in Children Undergoing EEG Testing: A Comparison of Chloral Hydrate and Music Therapy - ScienceDirect [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1089947205002534>
- [21]. 529_678_Radiopédie.ps - 529_678_Radiopédie.pdf [Internet]. [cited 2017 Jul 12]. Available from: http://www.sfrnet.org/rc/org/sfrnet/htm/Article/2013/20130222-140219-813/src/htm_fullText/fr/529_678_Radiopédie.pdf
- [22]. Sedation procedures in MR imaging: safety, effectiveness, and nursing effect on examinations. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Jul 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10966690>
- [23]. Sédation et analgésie chez l'enfant - ScienceDirect [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X96812863>
- [24]. Tomodensitométrie – Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa [Internet]. [cited 2017 Jul 12]. Available from: <https://www.ottawaheart.ca/fr/examen-intervention/tomodensitom%C3%A9trie-cardiaque>
- [25]. staremberg_10.jpg (Image JPEG, 453 × 327 pixels) [Internet]. [cited 2017 Jul 12]. Available from: https://williamsandmintod.files.wordpress.com/2017/05/staremberg_10.jpg?w=776
- [26]. European perspectives on pediatric formulations - ScienceDirect [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149291808004104>
- [27]. Utilisation de l'hydrate de chloral dans la sédation de l'enfant pour les examens à visée diagnostique - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

- et des produits de santé [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from:
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-de-l-hydrate-de-chloral-dans-la-sedation-de-l-enfant-pour-les-examens-a-visee-diagnostique-Point-d-Information>
- [28]. La dexmédétomidine en peropératoire de chirurgie pédiatrique : méta-analyse - ScienceDirect [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352580015006139>
- [29]. Belmont AP, Nossair F, Brambilla D, Friedman M, Boswinkel J, Bradford AB, et al. Safety of deep sedation in young children with sickle cell disease: a retrospective cohort study. *J Pediatr*. 2015 May;166(5):1226–32.
- [30]. Long-term Differences in Language and Cognitive Function After Childhood Exposure to Anesthesia | Articles | Pediatrics [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from:
<http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2012/08/15/peds.2011-3822.short>
- [31]. Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Wilder RT, Voigt RG, Olson MD, et al. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics*. 2011;peds–2011.
- [32]. Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients During and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures: An Update | FROM THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS | Pediatrics [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from:
<http://pediatrics.aappublications.org/content/118/6/2587.short>
- [33]. Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients Before, During, and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures: Update 2016 | From the American Academy of Pediatrics | Pediatrics [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from:
<http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2016/06/24/peds.2016-1212>
- [34]. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. - Google Scholar [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from:
https://scholar.google.fr/scholar?q=Cognitive+and+behavioral+outcomes+after+early+exposure+to+anesthesia+and+surgery.&hl=fr&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar&sa=X&ved=0ahUKEwiOibOu5oXVAhXkI8AKHcu-CSkQgQMIJTAA
- [35]. Improving pediatric compliance with EEG: Decreasing procedural anxiety and behavioral distress - Google Scholar [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from:
<https://scholar.google.fr/scholar?q=Improving+pediatric+compliance+with+EEG:+Decreasi>

ng+procedural+anxiety+and+behavioral+distress&hl=fr&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar
&sa=X&ved=0ahUKEwihyp3184XVAhVrD8AKHSu8ANsQgQMIITAA

[36]. Quels sont les outils d'évaluation de la sédation et de l'analgésie ? § Sedation and analgesia assessment tools in ICU patients - Google Scholar [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from:

https://scholar.google.fr/scholar?q=Quels+sont+les+outils+d%27%C3%A9valuation+de+la+se+%CC%81+dation+et+de+l%E2%80%99analg+%CC%81+sie+%3F+%C2%A7+Sedation+and+analgesia+assessment+tools+in+ICU+patients&btnG=&hl=fr&as_sdt=0%2C5&as_vis=1

[37]. Dexmedetomidine offers an option for safe and effective sedation for nuclear medicine imaging in children. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23449958>

[38]. echelle de sas - Recherche Google [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from:

https://www.google.fr/search?q=echelle+de+rass&rlz=1C1CHBF_frFR717FR717&tbm=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwiLr7O-IYbVAhUKM8AKHQIfD2AQsAQINA&biw=1366&bih=589#tbm=isch&q=echelle+de+sas&imgsrc=Kbz7LUci_y9rnM:

[39]. echelle de ramsey - Recherche Google [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from:

https://www.google.fr/search?q=echelle+de+rass&rlz=1C1CHBF_frFR717FR717&tbm=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwiLr7O-IYbVAhUKM8AKHQIfD2AQsAQINA&biw=1366&bih=589#tbm=isch&q=echelle+de+ramsey&imgsrc=RMvpRVYTqTNTTrM:

[40]. GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE - Q1A_R2__Guideline.pdf

[Internet]. [cited 2017 Jul 10]. Available from:

https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2__Guideline.pdf

[41]. Grandes indications du PetScan [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from:

http://www.oncoprof.net/Generale2000/g04_Diagnostic/PetScan/g04_tep03.php

[42]. Le PET Scan | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <http://www.cancer.be/le-cancer/jeunes-et-cancer/les-examens/le-pet-scan>

[43]. TPE TEP TDM [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from:

<http://tpe.site.tep.tdm.free.fr/page4.php>

- [44]. Recommandations concernant la surveillance des patients en cours d'anesthésie - SFAR - Société Française d'Anesthésie et de Réanimation SFAR – Société Française d'Anesthésie et de Réanimation [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <http://sfar.org/recommandations-concernant-la-surveillance-des-patients-en-cours-danesthesie/>
- [45]. Guidelines for sedation and/or analgesia by non-anaesthesiology doctors | European Journal of Anaesthesiology | Cambridge Core [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/european-journal-of-anaesthesiology/article/guidelines-for-sedation-andor-analgesia-by-non-anaesthesiology-doctors/481CCB2FDE70A89662050A046AD39197>
- [46]. Non-pharmacological interventions for assisting the induction of anaesthesia in children - Manyande - 2015 - The Cochrane Library - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006447.pub3/full>
- [47]. Sédation et analgésie en réanimation – Aspects pédiatriques - ScienceDirect [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0750765808001731>
- [48]. VIDAL - DEXDOR 100 µg/ml sol diluer p perf - Fiche abrégée [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <https://www.vidal.fr/Medicament/dexdor-111351.htm>
- [49]. Haute Autorité de Santé - DEXDOR [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1361818
- [50]. Intranasal Dexmedetomidine for Procedural Sedation in Children, a Suitable Alternative to Chloral Hydrate. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28275979>
- [51]. Complications of three deep sedation methods for magnetic resonance imaging [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3339721/>
- [52]. Sédation au pentobarbital par voie rectale pour enregistrement des PEA chez l'enfant - EM|consulte [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/78399>
- [53]. Quels sont les outils d'évaluation de la sédation et de l'analgésie ? § Sedation and analgesia assessment tools in ICU patients - Google Scholar [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from:

https://scholar.google.fr/scholar?q=Quels+sont+les+outils+d%27%C3%A9valuation+de+la+se+%CC%81+dation+et+de+l%E2%80%99analg%C3%A9sie+%3F+%C2%A7+Sedation+and+analgesia+assessment+tools+in+ICU+patients&btnG=&hl=fr&as_sdt=0%2C5&as_vis=1

[54]. Recommandations concernant la surveillance des patients en cours d'anesthésie - SFAR - Société Française d'Anesthésie et de Réanimation SFAR – Société Française d'Anesthésie et de Réanimation [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <http://sfar.org/recommandations-concernant-la-surveillance-des-patients-en-cours-danesthesie/>

[55]. Practice Guidelines for Management of the Difficult Airway:An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway | Anesthesiology | ASA Publications [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1918684#66513343>

[56]. Comparison of dexmedetomidine and chloral hydrate sedation for transthoracic echocardiography in infants and toddlers: a randomized clinical trial. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26616644>

[57]. A prospective, randomized, double-blind trial of intranasal dexmedetomidine and oral chloral hydrate for sedated auditory brainstem response (ABR) ... - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26814038>

[58]. Anaesthesia or sedation for MRI in children - Google Scholar [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: https://scholar.google.fr/scholar?q=Anaesthesia+or+sedation+for+MRI+in+children&hl=fr&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholart&sa=X&ved=0ahUKEwiCqqCx1IbVAhWjLsAKHas6As0QgQMIJTAA

[59]. Efficacy of Chloral Hydrate and Promethazine for Sedation during Electroencephalography in Children; a Randomised Clinical Trial. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550099>

[60]. Comparison of Propofol With Pentobarbital/Midazolam/Fentanyl Sedation for Magnetic Resonance Imaging of the Brain in Children | Articles | Pediatrics [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/120/3/e629.short>

- [61]. Postdischarge adverse events related to sedation for diagnostic imaging in children. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22858755>
- [62]. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cited 2017 Jul 16]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0216350.htm>
- [63]. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0220897.htm>
- [64].
- [65]. Melatonin versus midazolam premedication in children undergoing surgery: A pilot study - Gitto - 2015 - Journal of Paediatrics and Child Health - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpc.13007/full>
- [66]. Sédation et analgésie en structure d'urgence (Réactualisation de la Conférence d'experts de la Sfar de 1999) - SFAR - Société Française d'Anesthésie et de Réanimation SFAR – Société Française d'Anesthésie et de Réanimation [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <http://sfar.org/sedation-analgesie-structure-durgence/>
- [67]. Pharmacological Sedation for Cranial Computed Tomography in... : Pediatric Emergency Care [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: http://journals.lww.com/pec-online/Abstract/2014/01000/Pharmacological_Sedation_for_Cranial_Computed.1.aspx
- [68]. Does midazolam alter the clinical effects of intravenous ketamine sedation in children? A double-blind, randomized, controlled, emergency departmen... - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11097698>
- [69]. The Comparison between Effect of Chloralhydrate and Diphenhydramine on Sedating for Electroencephalography [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5100034/>
- [70]. Comparison of propofol with pentobarbital/midazolam/fentanyl sedation for magnetic resonance imaging of the brain in children. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698968>
- [71]. VIDAL - CIRCADIN 2 mg cp LP - Synthèse [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <https://www.vidal.fr/Medicament/circadin-83685.htm>

- [72]. IJMS | Free Full-Text | Analgesic, Anxiolytic and Anaesthetic Effects of Melatonin: New Potential Uses in Pediatrics | HTML [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/16/1/1209/htm>
- [73]. Perioperative effects of melatonin and midazolam premedication on sedation, orientation, anxiety scores and psychomotor performance | European Journal of Anaesthesiology | Cambridge Core [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/european-journal-of-anaesthesiology/article/perioperative-effects-of-melatonin-and-midazolam-premedication-on-sedation-orientation-anxiety-scores-and-psychomotor-performance/934835BE8C38F3255591B67677A2D99B>
- [74]. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies - Wilhelmsen - 2011 - Journal of Pineal Research - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-079X.2011.00895.x/full>
- [75]. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <http://www.neurology.org/content/63/4/757.short>
- [76]. The effect of hypnotherapy on procedural pain and state anxiety related to physiotherapy in women hospitalized in a burn unit - Harandi - 2004 - Contemporary Hypnosis - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2017 Jul 14]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ch.285/full>
- [77]. A cognitive behavioural approach to preventing anxiety during magnetic resonance imaging - ScienceDirect [Internet]. [cited 2017 Jul 14]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005791697000062>
- [78]. Sleep/Sedation in Children Undergoing EEG Testing: A Comparison of Chloral Hydrate and Music Therapy - ScienceDirect [Internet]. [cited 2017 Jul 14]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1089947205002534>
- [79]. Procedural-Support Music Therapy in the Healthcare Setting: A Cost–Effectiveness Analysis - ScienceDirect [Internet]. [cited 2017 Jul 14]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882596305000369>
- [80]. The use of propofol for procedural sedation in emergency departments - Wakai - 2008 - The Cochrane Library - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2017 Jul 14]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007399/full>

- [81]. Moffatt A.C, Osselton M.D, Widdop B. et al. Clarke's Analysis of drugs and Poisons in Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Material, third edition. Pharmaceutical Press, London, 2004, p 1408-1409
- [82]. TRISSEL L.A. Handbook on injectable drugs, 13th edition, ed. American Society of Health-System Pharmacists. 2005, p728-733
- [83]. Site d'action des barbituriques sur le recepteur gaba - Recherche Google [Internet]. [cited 2017 Jul 17]. Available from:
https://www.google.fr/search?q=site+d%27action+des+barbituriques+sur+le+recepteur+gab+a&client=firefox-b-ab&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjggY-7ipHVAhXILlAKHZscDgYQ_AUICigB&biw=1120&bih=403#imgsrc=TzJkyDlwN8kkQM
 :
- [84]. Sedation and anesthesia in GI endoscopy - Gastrointestinal Endoscopy [Internet]. [cited 2017 Jul 18]. Available from: [http://www.giejournal.org/article/S0016-5107\(08\)02617-5/abstract](http://www.giejournal.org/article/S0016-5107(08)02617-5/abstract)
- [85]. Adverse Events and Risk Factors Associated with the Sedation... : Anesthesia & Analgesia [Internet]. [cited 2017 Jul 17]. Available from:
http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Abstract/1997/12000/Adverse_Events_and_Risk_Factors_Associated_with.5.aspx
- [86]. Brossard D., Chedru-legros V., Crauste-manciet S. et al. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. 1^{ère} édition, 2013, 74 p.
- [87]. Classes de Mallampati et grades de Cormack - Recherche Google [Internet]. [cited 2017 Jul 20]. Available from:
https://www.google.fr/search?q=classes+de+mallampati+et+grades+de+cormack&rlz=1C1CHBF_frFR717FR717&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj_m8HF0JjVAhUBY1AKHSC0DwAQ_AUICigB&biw=1116&bih=554#imgsrc=fenTMwoM8Z5USM:
- [88]. Propofol Allergy: Assessing for Patient Risks - ScienceDirect [Internet]. [cited 2017 Jul 20]. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001209212007697>
- [89]. Allergic Reactions to Propofol in Egg-Allergic Children : Anesthesia & Analgesia [Internet]. [cited 2017 Jul 20]. Available from: http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Abstract/2011/07000/Allergic_Reactions_to_Propofol_in_Egg_Allergic.24.aspx
- [90]. Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients Before, During, and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures: Update 2016 | From the

American Academy of Pediatrics | Pediatrics [Internet]. [cited 2017 Jul 25]. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2016/06/24/peds.2016-1212>

[91]. Dexmedetomidine for pediatric MRI sedation: a review of a series of cases - HEARD - 2007 - Pediatric Anesthesia - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2017 Jul 25]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1460-9592.2007.02272.x/full>

[92]. HPLC(1) [Internet]. [cited 2017 Jul 28]. Available from: <https://fr.scribd.com/document/255839771/HPLC-1>

[93]. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. 2005. Validation of analytical procedures : Text and methodology Q2(R1)

[94]. Rectal route in the 21st Century to treat children. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Sep 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24871671>

[95]. Carol K. Taketamo, Jane H. Hodding, Donna M.Kraus, Pediatric & Neonatal Dosage Handbook twentieth edition

[96]. Rectal pH in children. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Sep 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2582564>

[97]. Rectal pH in Well and Unwell Infants [Internet]. [cited 2017 Sep 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3442194/>

[98]. Stability of Pentobarbital in Water and Oral Pediatric SuspensionsAnnals of Pharmacotherapy - Joël Schlatter, Sofiane Kabiche, Issa-Bella Balde, Elyes Majoul, Salvatore Cisternino, Jean-Eudes Fontan, 2016 [Internet]. [cited 2017 Sep 13]. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1060028015625655>

Annexes

Annexe 1 : Caractéristiques physico-chimiques du pentobarbital extrait du Clarke's. [81]

Pentobarbital

Hypnotic/Barbiturate

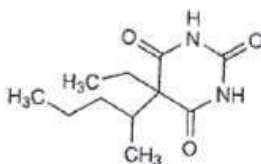
Synonyms. Aethaminalum; Mebubarbital; Mebumal; Pentobarbitalur; Pentobarbitone.

Proprietary name. Hypnol

5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidinetrione

$C_{11}H_{18}N_2O_3 = 226.3$

CAS—76-74-4



Colourless crystals or a white crystalline powder. M.p. 129° to 130° (from alcohol). A polymorphic form may occur, with an m.p. of about 115°; gradually reverts to the more stable form on heating at about 110°. Very slightly soluble in water; soluble 1 in 4.5 of ethanol, 1 in 4 of chloroform, and 1 in 10 of ether; very soluble in acetone and methanol.

Pentobarbital Calcium

Synonym. Pentobarbitone Calcium

Proprietary name. Repocal

$(C_{11}H_{17}N_2O_3)_2Ca = 490.6$

CAS—7563-42-0 ($C_{11}H_{15}N_2O_3 \cdot xCa$)

A fine white crystalline powder.

Sparingly soluble in water; slightly soluble in ethanol; practically insoluble in ether.

Pentobarbital Sodium

Synonyms. Ethaminal Sodium; Mebumalnatrrium; Pentobarbitone Sodium; Soluble Pentobarbitone.

Proprietary names. Nembutal; Nova Rectal; Pentone; Petab. It is an ingredient of Cafatine PB and Cafergot-PB.

$C_{11}H_{17}N_2NaO_3 = 248.3$

CAS—57-33-0

A white, hygroscopic, crystalline powder or granules. Decomposes at about 127°.

Annexe 2 : Protocole de dégradation forcée du pentobarbital par modification du pH.

Protocole :	Dégradation forcée de pentobarbital par modification du pH.	Lieu : Laboratoire de pharmacie clinique du CHU de Poitiers.
Exécutant : Mathias Billeaud	Editée le 28/07/16 par Mathias Billeaud.	Validée par Claire GRIGNON

Objet : Obtenir des produits de dégradation du pentobarbital par modification du pH identifiables sur un profil chromatographique.

Principe : Identifier le pic chromatographique que pentobarbital ainsi que les pics correspondant aux éventuels produits de dégradation du pentobarbital.

Réactifs :

- Pentobarbital sodique pulvérisé. INRESA, N°lot : 10026/1111b475 Per : 01/11/16
- Acide chlorhydrique 10 mol/L
- Hydroxyde de sodium 10mol/L
- Eau distillée

Conditions chromatographiques :

- Détecteur : UV fixe $\lambda=240\text{nm}$.
- Colonne : Purospher® 5 μm RP-18 endcapped MERCK (150x4.6cm) M
- Phase mobile : 50% acétonitrile
49% eau distillée
1% H_3PO_4 à 85%
- Débit : 1mL/min.
- Volume d'injection : 10 μL .
- Run time : 5min.

Solution étalon :

Préparation extemporanée de la solution mère (SM₁) de dosage 500 $\mu\text{g/mL}$:

- Peser 10mg de poudre de pentobarbital sodique et dissoudre dans de l'eau distillée dans une fiole jaugée. Vortexer 30 secondes. Compléter jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée.

Pesée avec : Balance OHAUS SARTORIUS CPAS124S-0CE

Min pesée : 10mg max pesée : 120g précision : 0,1mg

Gamme d'étalonnage :

- Dans des tubes Ependorf 1,5mL, diluer la SM₁ avec de l'eau distillée :

$\mu\text{g/mL}$	0	150	200	250	300	350
SM ₁ = 500 $\mu\text{g/mL}$	0 μL	300 μL	400 μL	500 μL	600 μL	700 μL
Eau distillée	1000 μL	700 μL	600 μL	500 μL	400 μL	300 μL

- Vortexer tous les Ependorf 30secondes à chaque étape de dilution.
- Effectuer la dilution, vortexer puis transférer 600 μL de chaque Ependorf dans un vial, injecter 10 μL pour analyse chromatographique.

Contrôle de qualité :

Des contrôles internes de concentration respectives 150 $\mu\text{g/mL}$, 250 $\mu\text{g/mL}$ et 350 $\mu\text{g/mL}$ sont réalisés au laboratoire par une personne autre que la personne réalisant le dosage.

Préparation extemporanée de la Solution de Contrôle(SC) à 500µg/mL : peser 10mg de poudre de pentobarbital, introduire dans une fiole jaugée de 20mL, dissoudre dans de l'eau distillée, homogénéiser au vortex durant 30 secondes puis compléter jusqu'au trait de jauge. Procéder aux dilutions nécessaires à l'obtention des concentrations cibles :

µg/mL	150	250	350
SC=500µg/mL	300µL	500µL	700µL
Eau distillée	700µL	500µL	300µL

Transférer 600µL de chaque point de contrôle dans un vial, refermer le bouchon.
Disposer pour injection de 10 µL pour analyse chromatographique.

Préparation des échantillons pour la dégradation forcée par modification du pH :

1/Réaliser une solution mère(SM₂) à 1mg/mL dans une fiole jaugée de 10mL :

- Peser 10mg de pentobarbital sodique et dissoudre dans de l'eau distillée, vortexer 30secondes, compléter jusqu'au trait de jauge.

2/Préparation des tubes de mise en contact avec l'acide chlorhydrique ou l'hydroxyde de sodium :

- Dans des tubes de 12 mL en verre, procéder comme suit pour obtenir les conditions de dégradation par modification du pH conforme au protocole :

Solution n°	1	2	3	4		5	6	7	8	9
SM ₂ en mL	1	1	1	0		1	1	1	1	1
HCl 0,1M en mL	1				NaOH 0,1M en mL	1				
HCl 0,5M en mL		1			NaOH 0,5M en mL		1			
HCl 1M en mL			1	1	NaOH 1M en mL			1		
H ₂ O en mL					H ₂ O en mL				1	1

3/Incubation des tubes à 80°C durant 1 heure :

- **Le tube n°9 ne doit PAS être incubé**, le fermer avec un bouchon et le disposer sur la paillasse à température ambiante durant l'incubation des autres tubes.
- Fermer les autres tubes avec un bouchon, les mettre à incuber dans le bain-marie ISOTEMP 210 réglé à 80 °C.

4/Sortir les tubes de l'incubateur, procéder à neutralisation de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium comme suit :

Solution n°	1	2	3	4		5	6	7	8	9
NaOH 0,1M en mL	1				HCl 0,1M en mL	1				
NaOH 0,5M en mL		1			HCl 0,5M en mL		1			
NaOH 1M en mL			1	1	HCl 1M en mL			1		
Phase mobile en mL	1	1	1	2	Phase mobile en mL	1	1	1	1	1
H ₂ O en mL					H ₂ O en mL				1	1

5/Vortexer chaque tube 30 secondes, transférer 600µL dans un vial, injecter 10µL pour analyse chromatographique.

Annexe 3 : Protocole de dégradation forcée du pentobarbital par action du H₂O₂.

Protocole :	Dégradation forcée de pentobarbital par action du peroxyde d'hydrogène.	Lieu : Laboratoire de pharmacie clinique du CHU de Poitiers
Exécutant : Mathias Billeaud	Editée le 28/07/16 par Mathias Billeaud.	Validée par Claire GRIGNON

Objet : Obtenir des produits de dégradation du pentobarbital par action du peroxyde d'hydrogène et de la chaleur identifiables sur un profil chromatographique.

Principe : Une solution de pentobarbital à 250µg/mL est mise en contact avec une solution de H₂O₂ à 0,5%, 1%, 1,5%, 3%, 6%, 10%, 30%. Ces tubes seront sous incubés à une T°C de 100°C durant 3h, une analyse chromatographique sera effectuée après l'incubation.

Réactifs :

- Pentobarbital sodique pulvérisé. INRESA, N°lot :10026/1111b475 Per :01/11/16
- H₂O₂ à 30% FISCHER SCIENTIFIC N° lot :0624690
- Eau distillée

Conditions chromatographiques :

- Détecteur : UV fixe λ=240nm.
- Colonne : Purospher® 5µm RP-18 endcapped MERCK (150x4,6cm) M.
- Phase mobile : 50% acétonitrile
49% eau distillée
1% H₃PO₄ à 85%
- Débit : 1mL/min.
- Volume d'injection : 10µL.
- Run time :5min.

Solution étalon :

Préparation extemporanée de la solution mère (SM₁) de dosage 500µg/mL :

- Peser **10mg** de poudre de pentobarbital sodique et dissoudre dans de l'eau distillée dans une fiole jaugée. Vortexer 30 secondes. Compléter jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée.

Pesée avec : Balance OHAUS SARTORIUS CPAS124S-0CE

Min pesée : 10mg max pesée :120g précision :0,1mg

Gamme d'étalonnage :

- Dans des tubes Ependorf 1,5mL, diluer la SM₁ avec de l'eau distillée :

µg/mL	0	150	200	250	300	350
SM ₁ =500µg/mL	0µL	300µL	400µL	500µL	600µL	700µL
Eau distillée	1000µL	700µL	600µL	500µL	400µL	300µL

- Vortexer tous les Ependorf 30secondes à chaque étape de dilution.
- Effectuer la dilution, vortexer puis transférer 600µL de chaque Ependorf dans un vial, injecter 10µL pour analyse chromatographique.

Contrôle de qualité :

Des contrôles internes de concentration respectives 150µg/mL, 250µg/mL et 350µg/mL sont réalisés au laboratoire par une personne autre que la personne réalisant le dosage.

Préparation extemporanée de la Solution de Contrôle(SC) à 500µg/mL : peser 10mg de poudre de pentobarbital, introduire dans une fiole jaugée de 20mL, dissoudre dans de l'eau distillée, homogénéiser au vortex durant 30 secondes puis compléter jusqu'au trait de jauge. Procéder aux dilutions nécessaires à l'obtention des concentrations cibles :

µg/mL	150	250	350
SC=500µg/mL	300µL	500µL	700µL
Eau distillée	700µL	500µL	300µL

Transférer 600µL de chaque point de contrôle dans un vial, refermer le bouchon. Disposer pour injection de 10 µL pour analyse chromatographique.

Préparation des échantillons pour la dégradation forcée par H₂O₂ :

1/Réaliser une solution mère(SM₂) à 2,5mg/mL dans une fiole jaugée de 10mL :

- Peser 25mg de pentobarbital sodique et dissoudre dans de l'eau distillée, vortexer 30secondes, compléter jusqu'au trait de jauge.

2/Préparation des solution de H₂O₂ concentration graduelle :

- Dans des tubes de 12 mL en verre, procéder comme suit pour obtenir les concentrations voulues en H₂O₂ :

[H ₂ O ₂]	30%	10%	6%	3%	1,5%	1%	0,5%	0%
H ₂ O ₂ à 30%	10mL	3,333mL	2mL	1mL	500µL	333µL	166µL	0
Eau distillée	0mL	qsp 10mL	8mL	9mL	9,5mL	qsp 10mL	qsp 10mL	10mL

3/Préparation des flacons de mise en contact :

- Dans des tubes de 12mL en verre, procéder comme suit pour obtenir des solutions de pentobarbital à 250µg/mL :

Ech n° :	1 :0-Δ	2 :0+Δ	3 :0,5%	4 :1%	5 :1,5%	6 :3%	7 :6%	8 :10%	9 :30%
SM ₂	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL
H ₂ O ₂			9mL de H ₂ O ₂ à 0,5%	9mL de H ₂ O ₂ à 0,5%	9mL de H ₂ O ₂ à 1,5%	9mL de H ₂ O ₂ à 3%	9mL de H ₂ O ₂ à 6%	9mL de H ₂ O ₂ à 10%	9mL de H ₂ O ₂ à 30%
Eau distillée	9mL	9mL							

4/Incubation des tubes à 100°C durant 3 heures :

- Le tube n°1 ne doit PAS être incubé, le fermer avec un bouchon et le disposer sur la paillasse à température ambiante durant l'incubation des autres tubes.
- Fermer les autres tubes avec un bouchon, les mettre à incuber dans le bain-marie ISOTEMP 210 réglé à 100 °C.

5/A la fin de l'incubation de 3h, vortexer chaque tube 30secondes, transférer 600µL dans un vial, injecter 10µL pour analyse chromatographique.

Légende :

0-Δ : Tube à 0% de H₂O₂ sans chauffage ultérieur (tube témoin).

0+Δ : Tube à 0% de H₂O₂ avec chauffage ultérieur

Annexe 4 : Protocole de discrimination des pics chromatographiques en fonction du solvant pour le pentobarbital.

Protocole :	Discrimination des pics chromatographiques en fonction du solvant.	Lieu : Laboratoire de pharmacie clinique CHU Poitiers.
Exécutant : Mathias Billeaud	Editée le 28/07/16 par Mathias Billeaud.	Validée par Claire GRIGNON.

Objet : Déterminer précisément à quel(s) produit(s) correspond chaque pic.

Principe : Identifier les pics correspondant au sirop simple, et celui du Pentobarbital.

Réactifs :

- Pentobarbital sodique pulvérisé. Fabricant :INRESA. N° lot : 10026/1111b475 Per :01/11/16
- Sirop simple.
 - Saccharose 86,5g Fabricant :COOPER N° lot:14/1662183. Per:08/17.
 - Parahydroxybenzoate de méthyle 0,10g
 - Parahydroxybenzoate de propyle 0,05g
 - Eau purifiée qsp 100mL.
- Eau distillée.

Conditions chromatographiques:

- Détecteur : UV fixe $\lambda = 240\text{nm}$.
- Colonne : Purospher ® 5 μm RP-18 endcapped MERCK(150x4.6cm)M
- Phase mobile: 50% acétonitrile
49% eau distillée
1% H3PO4 à 85%
- Débit: 1mL/min.
- Volume d'injection: 10 μL .
- Run time: 7min.

Solution étalon:

Préparation extemporanée de la solution mère(SM₁) de Dosage à 500 $\mu\text{g/mL}$:

- Peser **10mg** de poudre de Pentobarbital sodique et dissoudre dans **20mL** d'eau distillée dans une fiole jaugée jusqu'au trait de jauge. Vortexer 30secondes.

Pesée avec : Balance OHAUS SARTORIUS CPA 124S-6CE
min pesée : 10mg max pesée : 120g Précision : 0.1mg

Gamme d'étalonnage :

- Dans des tubes Ependorf 1.5mL, diluer la SM₁ avec de l'eau distillée :

$\mu\text{g/mL}$	0	150	200	250	300	350
SM ₁ =500 $\mu\text{g/mL}$	0 μL	300 μL	400 μL	500 μL	600 μL	700 μL
Eau distillée	1000 μL	700 μL	600 μL	500 μL	400 μL	300 μL

- Vortexer tous les Ependorf 30 secondes à chaque étape de dilution.
- Effectuer la dilution, vortexer puis transférer 600 μL de chaque Ependorf dans un vial. Injecter 10 μL pour analyse chromatographique.

Préparation des échantillons pour la discrimination des pics chromatographiques :

1/Réaliser une solution mère(SM₂) à 25mg/mL dans une fiole jaugée de 5mL :

- Peser **125mg** de Pentobarbital sodique et dissoudre dans **1mL** d'eau distillée, vortexer 30secondes, ajouter du sirop simple, vortexer, passer au BIOBLOCK SCIENTIFIC pour évacuer les bulles d'air puis compléter avec du sirop simple jusqu'au trait de jauge.

2/Procéder à une première dilution au 1/10^{ème} :

Protocole :	Discrimination des pics chromatographiques en fonction du solvant.	Lieu : Laboratoire de pharmacie clinique CHU Poitiers.
Exécutant : Mathias Billeaud	Editée le 28/07/16 par Mathias Billeaud.	Validée par Claire GRIGNON.

- Prélever 100µL, introduire dans un Ependorf de 1,5mL, ajouter 900µL d'eau distillée, vortexer 30secondes. Obtention de la solution S1.
- 3/Procéder à la deuxième dilution au 1/10^{ème} :
- Centrifuger S1 2minutes. Prélever 100µL de S1 dans la partie haute, introduire dans un nouveau Ependorf, ajouter 900µL d'eau distillée. Vortexer 30secondes. Obtention de S2.
- 4/ transférer 600µL de S2 dans un vial, injecter 10µL pour analyse chromatographique.

Annexe 5 : Protocole du CHU de Poitiers pour le dosage HPLC du pentobarbital

 PHARMA-LABO-MO-	Pole Pharmacie et Santé Publique Service Pharmacie	Page :1/5 Date : Septembre 2015
Version n°01	Dosage de la solution de pentobarbital par HPLC	

Historique		
Numéro de version	Date de version 01	Nature des éventuelles modifications
01		

OBJET :

Ce mode opératoire décrit les différentes étapes du dosage par HPLC du pentobarbital dans la solution pour administration intrarectale à 25mg/mL préparée à la pharmacie.

PRINCIPE DU DOSAGE :

L'échantillon est un des flacons de la solution de pentobarbital à 25mg/mL préparée par exécution du protocole MO-PREP-009, flacons identifiés par la mention apposée « pour dosage ».

REACTIFS :

Pentobarbital sodique pulvérisé	INRESA, N°lot :10026/1111B475 Per :01/11/16
Acétonitrile HPLC grade	VWR CHEMICALS
Eau distillée	LABORATOIRE AGUETTANT
H ₃ PO ₄ à 85%	

CONDITIONS CHROMATOGRAPHIQUES :

Détecteur :	UV fixe λ =240nm.
Colonne :	Purospher® 5 μ m RP-18 endcapped MERCK (150x4.6cm) M
Phase mobile :	50% acétonitrile 49% eau distillée 1% H ₃ PO ₄ à 85%
Débit :	1mL/min.
Volume d'injection :	10 μ L.
Run time :	5min.

SOLUTION ETALON :

Préparation extemporanée de la Solution Mère de Dosage 500 μ L/mL : peser **10mg** de poudre de pentobarbital, introduire dans une fiole jaugée de 20mL, dissoudre dans de l'eau distillée, homogénéiser au vortex durant 30 secondes puis compléter jusqu'au trait de jauge.

Rédaction	Vérification	Approbation
BILLEAUD Mathias Etudiant en 6 ^{ème} année de pharmacie Date et signature :	Interne : Date et signature :	Chef de service : Date et signature :

 PHARMA-LABO-MO-	Pole Pharmacie et Santé Publique Service Pharmacie	Page :2/5 Date : Septembre 2015
Version n°01	Dosage de la solution de pentobarbital par HPLC	

GAMME ETALON :

Dans des tubes Ependorf 1,5mL, diluer la SM avec de l'eau distillée en suivant les proportions du tableau suivant :

µg/mL	0	150	200	250	300	350
SM=500µg/mL	0µL	300µL	400µL	500µL	600µL	700µL
Eau distillée	1000µL	700µL	600µL	500µL	400µL	300µL

Vortexer tous les Ependorf 30 secondes à chaque étape de la dilution.

Effectuer ensuite un transfert de 600µL de chaque point de la gamme étalon dans un vial vide, fermer le bouchon du vial.

Injecter 10µL pour analyse chromatographique.

CONTROLE DE QUALITE :

Des contrôles internes de concentration respectives 150µg/mL, 250µg/mL et 350µg/mL sont réalisés au laboratoire par une personne autre que la personne réalisant le dosage.

Préparation extemporanée de la Solution de Contrôle(SC) à 500µg/mL : peser **10mg** de poudre de pentobarbital, introduire dans une fiole jaugée de 20mL, dissoudre dans de l'eau distillée, homogénéiser au vortex durant 30 secondes puis compléter jusqu'au trait de jauge.

Procéder aux dilutions nécessaires à l'obtention des concentrations cibles :

µg/mL	150	250	350
SC=500µg/mL	300µL	500µL	700µL
Eau distillée	700µL	500µL	300µL

Transférer 600µL de chaque point de contrôle dans un vial, refermer le bouchon.

Disposer pour injection de 10 µL pour analyse chromatographique.

PREPARATION DE L'ECHANTILLON :

Préparer 1 Ependorf pour chaque échantillon, soit au total 12 flacons, 6 conservés au frigos et 6 conservés à température ambiante.

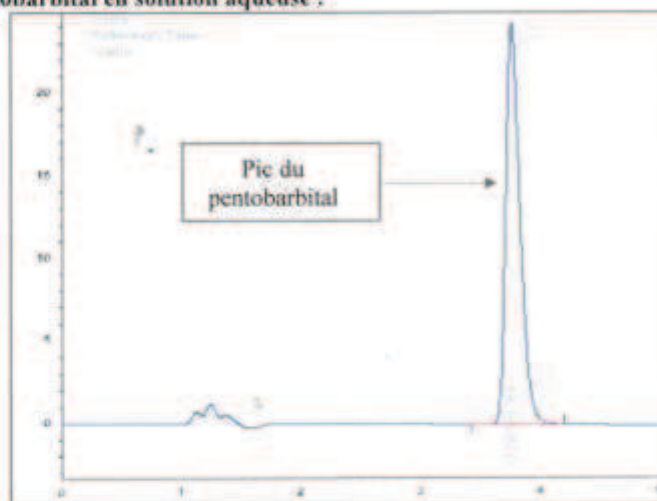
Séparer les solutions en sirop simple des flacons de solution aqueuse, le protocole de dilution étant différent.

 PHARMA-LABO-MO- Version n°01	Pole Pharmacie et Santé Publique Service Pharmacie Dosage de la solution de pentobarbital par HPLC	Page :3/5 Date : Septembre 2015
--	---	------------------------------------

Protocole de dilution des échantillons pour analyse chromatographique	
Solution aqueuse de pentobarbital (6 flacons)	Solution en sirop simple de pentobarbital (6 flacons)
➤ Introduire 900µL d'eau distillée dans l'Ependorf attribué pour l'échantillon incriminé ➤ Prélever 100µL de l'échantillon à 25mg/mL, les transférer dans l'Ependorf, bien laver le cône de la FINNPIPETTE avec la solution de l'Ependorf après dépôt du prélèvement ➤ Vortexer 30 secondes l'Ependorf	
➤ Prélever 100µL de l'Ependorf et les introduire dans un nouvel Ependorf pour procéder ➤ Ajouter 900µL d'eau distillée	➤ Centrifuger 60 secondes au maximum de rpm. ➤ Prélever 100µL DANS LA PARTIE HAUTE de l'Ependorf et les introduire dans un nouvel Ependorf ➤ Ajouter 900µL d'eau distillée
➤ Vortexer 30 secondes, prélever 600µL de cet Ependorf puis les introduire dans un vial pour injection de 10µL dans l'HPLC	

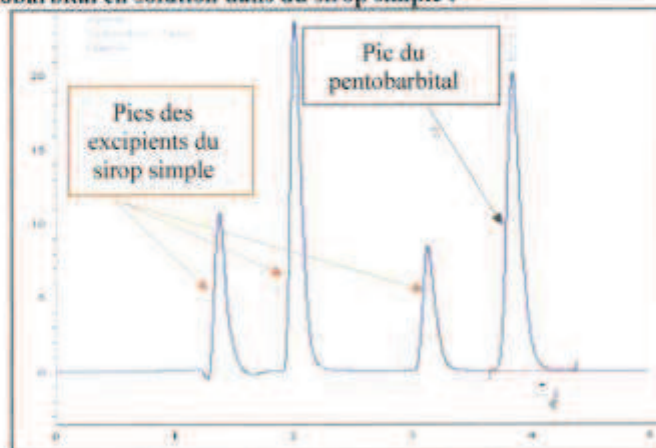
EXEMPLE DE TRACE CHROMATOGRAPHIQUE :

Pentobarbital en solution aqueuse :



 PHARMA-LABO-MO- Version n°01	Pole Pharmacie et Santé Publique Service Pharmacie Dosage de la solution de pentobarbital par HPLC	Page :4/5 Date : Septembre 2015
--	---	------------------------------------

Pentobarbital en solution dans du sirop simple :



RESULTAT / FICHE DE CONTROLE :

- La préparation de pentobarbital à 25mg/mL (à doser) a été diluée deux fois au dixième (soit une dilution au centième), ce qui revient à doser une solution diluée de pentobarbital à 250µg/mL.
- La gamme d'étalonnage va de 0µg/mL à 350µg/mL et les points de contrôle qualité sont fixés à 150, 250 et 350µg/mL. Cette gamme d'étalonnage est donc appropriée pour le dosage du pentobarbital à 25mg/mL dilué au 100^{ème}.
- Les concentrations de la gamme d'étalonnage sont exprimés en mg/mL, ce qui correspond à une multiplication d'un facteur 100 des valeurs des points de gamme, pour obtenir la concentration réelle de la solution de pentobarbital (non la concentration de la dilution au 100^{ème}).

Gamme d'étalonnage :

Concentration	AUC
30	-
25	-
20	-
15	-
0	0

- En obtenant un résultat en mg/mL la comparaison avec la concentration théorique de 25mg/mL est donc simplifiée. Le résultat obtenu est calculé à partir des trois moyennes des échantillons soumis aux mêmes conditions.

La préparation va être conforme si elle est comprise dans la fourchette :

22,5mg/mL < **RESULTAT** < 27,5mg/mL

Quantité de principe actif :	25mg/mL
Résultats obtenus :	mg/mL
	Entre -10% et +10%

 PHARMA-LABO-MO-	Pole Pharmacie et Santé Publique Service Pharmacie	Page :5/5 Date : Septembre 2015
Version n°01	Dosage de la solution de pentobarbital par HPLC	

- Sur la fiche de contrôle, remplir les informations et les valeurs suivantes :
 - 1 : Le numéro de préparation et la date de réalisation du contrôle.
 - 2 : La date de fabrication et la date de péremption de la préparation.
 - 3 : Remplir dans le tableau les AUC obtenus de la gamme d'étalonnage sur le logiciel EZChrom Elite (dans File/Data/Open choisir les graphiques 0, 150, 200, 250, 300, 350)
 - 4 : Remplir dans le tableau les AUC obtenus des contrôles sur le logiciel EZChrom Elite (dans File/Data/Open choisir les graphiques C150, C250, C350)
 - 5 : Remplir dans le tableau les AUC des échantillons obtenus sur le logiciel EZChrom Elite (dans File/Data/Open choisir les graphiques ec1, ec2, ec3)
 - 6 : Vérifier si le contrôle réalisé est conforme ou non conforme.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

Annexe 6 : Protocole pour la préparation de flacons de sirop de pentobarbital intrarectal

	SERVICE PHARMACIE – UNITÉ DE PHARMACOTECHNIE	MO-PREP-XXX
	MODE OPERATOIRE	
SIROP DE PENTOBARBITAL INTRARECTAL A 25mg/mL		

INDICATIONS THERAPEUTIQUES
Pré-médication aux examens par PET scan chez l'enfant : 1,5-6mg/kg (ne pas dépasser 100mg soit 4mL)

SERVICES DEMANDEURS
✓ Pédiatrie

FORMULE
✓ Pentobarbital sodique 1,25g
✓ Eau PPI 10mL
✓ Sirop simple qsp 50mL

PRODUITS & MATERIELS NECESSAIRES	
✓ Pentobarbital sodique	✓ 1 fiole jaugée de 50mL
✓ Eau PPI	✓ 1 flacons en verre brun de 60mL et 1 bouchon
✓ Sirop simple	✓ 1 seringue stérile de 10mL montée avec une aiguille
	✓ Etiquette flacon

METHODE
✓ Peser le pentobarbital dans une cupule
✓ Introduire la poudre dans la fiole jaugée
✓ Laver la cupule avec les 10mL d'eau PPI prélevés avec la seringue en déversant dans la fiole jaugée
✓ Remplir avec du sirop simple jusqu'au tiers de la fiole jaugée, vortexer 30 secondes
✓ Compléter la fiole jaugée avec du sirop simple jusqu'au trait de jauge
✓ Transvaser le contenu de la fiole jaugée dans le flacon vide en verre brun de 60mL
✓ Boucher puis étiqueter le flacon

ETIQUETAGE	
Etiquette blanche portant les mentions : « Conserver à T°C ambiante, à l'abri de la lumière » « Agiter avant emploi » Contre-étiquette rouge portant la mention : « Respecter les doses prescrites »	CHU DE POITIERS-SERVICE PHARMACIE SIROP DE PENTOBARBITAL INTRARECTAL A 25mg/mL Prep N° : Fab. le : Pér. le : RESPECTER LES DOSES PRESCRITES

CONSERVATION
Conserver le flacon à T°C ambiante et à l'abri de la lumière Péremption à J0 + 56

[Sirop de pentobarbital intrarectal à 25mg/kg]

[17/09/15]

[1/2]

	SERVICE PHARMACIE - UNITE DE PHARMACOTECHNIE	MO-PREP-XXX
	MODE OPERATOIRE	
	SIROP DE PENTOBARBITAL INTRARECTAL A 25mg/mL	

HISTORIQUE DES MODIFICATIONS		
Numéro de version	Date d'application	Nature des modifications
Version 1	XXX	

VALIDATION		
Rédaction	Vérification	Approbation
Date : 17/09/15 Nom(s) : Billeaud M Signature(s) :	Date : Nom(s) : Signature(s) :	Date : Nom(s) : Signature(s) :

[Sirop de pentobarbital intrarectal à 25mg/kg]

[17/09/15]

[2/2]

Annexe 7 : Fiche d'enregistrement de fabrication de sirop de pentobarbital intrarectal.

	SERVICE PHARMACIE – PRÉPARATOIRE	PREP
	FICHE DE FABRICATION DOCUMENT D'ENREGISTREMENT	

DENOMINATION DE LA PREPARATION & DOSAGE Sirop de Pentobarbital 25mg/mL *	N° DE LOT DE FABRICATION : P _____
	DATE DE FABRICATION : ____ / ____ / ____

MATIERES PREMIERES UTILISEES				
DCI & Dosage	Quantité	Numéro d'identification	Date péremption	Numéro d'échantillon
Pentobarbital sodique	1.25g	10026/1111B479	15/04/2016	
Eau distillée	10 mL			
Sirop simple	40mL	14/1662182	08/09/2016	

FABRICATION	
Quantité préparée : <u>50mL</u> Date de péremption : ____ / ____ / ____ <i>(date de préparation + 4 semaines)</i> Conditions de conservation : à conserver à température ambiante Remarques particulières : Nom et signature du préparateur : _____	ETIQUETTE & CONTRE-ETIQUETTE(S)

ECHANTILLONNAGE DE LA PREPARATION	CONTROLE DE LA PREPARATION
	Technique : contrôle unitaire de l'aspect
	Résultat : _____

VALIDATION PHARMACEUTIQUE	
Préparation acceptée : Oui ☐ Non ☐	Nom et signature du pharmacien :
Si « Non », motif :	

Annexe 8 : Fiche d'enregistrement de fabrication de solution de pentobarbital intrarectal.

	SERVICE PHARMACIE – PREPARATOIRE	PREP
	FICHE DE FABRICATION DOCUMENT D'ENREGISTREMENT	

DENOMINATION DE LA PREPARATION & DOSAGE Solution de Pentobarbital 25mg/mL	N° DE LOT DE FABRICATION : P _____
	DATE DE FABRICATION : ____ / ____ / ____

MATIERES PREMIERES UTILISEES				
DCI & Dosage	Quantité	Número d'identification	Date péremption	Número d'échantillon
Pentobarbital sodique	1.25g	10026/1111B479	15/04/2016	
Eau distillée	50 mL			

FABRICATION	
Quantité préparée : <u>50mL</u> Date de péremption : ____ / ____ / ____ <i>(date de préparation + 4 semaines)</i> Conditions de conservation : à conserver à température ambiante Remarques particulières : Nom et signature du préparateur : _____	ETIQUETTE & CONTRE-ETIQUETTE(S)

ECHANTILLONNAGE DE LA PREPARATION	CONTROLE DE LA PREPARATION
	Technique : contrôle unitaire de l'aspect
	Résultat : _____

VALIDATION PHARMACEUTIQUE	
Préparation acceptée : Oui ☐ Non ☐ Si « Non », motif :	Nom et signature du pharmacien :

Annexe 9 : Exemple d'étiquetage pour Le sirop de pentobarbital intrarectal à 25mg/mL

Pentobarbital – Sirop à 25 mg/mL – 4 mL Voie intra-rectal		C.H.U. de Poitiers 2, rue de la Milétrie, 86000 Poitiers
Pentobarbital :100 mg Eau PPI:0.8 mL Sirop simple :qsp 4 mL Excipient à effet notoire : Saccharose, Parahydroxybenzoate de méthyle sodique, Parahydroxybenzoate de propyle sodique Conserver à température ambiante	Lot N° Exp. / Emf. /	
Ne pas avaler Respecter les doses prescrites Uniquement sur ordonnance		

Résumé

Introduction :

Le pentobarbital est un barbiturique utilisé comme sédatif avant examen d'imagerie chez les enfants de 2 mois à 6 ans notamment pour obtenir une immobilité du sujet lors de l'extraction des images par TEP-scan, IRM, TDM. Aucune spécialité à base de pentobarbital n'étant disponible en France pour une utilisation pédiatrique, la Pharmacie du CHU de Poitiers prépare depuis plusieurs années une solution extemporanée de pentobarbital en solution aqueuse ou dans du sirop simple en vue de l'administration intrarectale chez l'enfant, voie la moins invasive et la plus sûre compte tenu des effets indésirables attendus lors de telles procédures. Cependant la réalisation de préparations magistrales requiert du temps et du personnel. Aucune étude n'a évalué la stabilité de ces solutions, laquelle permettrait de préparer une solution à l'avance et d'être utilisée dans la limite de sa stabilité. C'est pourquoi une solution aqueuse et une solution de pentobarbital dans du sirop simple ont été réalisées en vue d'évaluer leurs stabilités.

Objectifs :

Mettre au point et valider une méthode de dosage du pentobarbital par HPLC-UV afin d'étudier la stabilité physico-chimique du pentobarbital en solution aqueuse et dans du sirop simple.

Matériels et méthode :

La solution de pentobarbital est préparée, indifféremment en solution aqueuse ou dans le sirop simple, à la concentration de 25 mg/mL. Pour chaque excipient, 12 flacons de la solution sont préparés : 3 en verre transparent, 3 en verre brun sont conservés à température ambiante, 3 en verre transparent, 3 en verre brun sont conservés à 4°C. La stabilité des deux solutions est évaluée à J1, J2, J7, J14, J28, J56 et J84. Elle est considérée correcte si la différence de concentration du principe actif est inférieure à 10%. La stabilité chimique est évaluée par dosage du pentobarbital par HPLC-UV. Le dosage est effectué avec une colonne Purospher® STAR 5 µm RP-18 (150 x 4,6 mm). La phase mobile est constituée d'un mélange eau/acétonitrile (49/50, v/v) tamponné à 1% par de l'acide phosphorique à 85%. Son débit est de 1mL/min. La détection se fait à 240nm. La gamme d'étalonnage est réalisée à partir de pentobarbital dissous dans de l'eau pour obtenir des concentrations comprises entre 150 et 350 µg/mL. La stabilité physique a été déterminée par le pH, l'osmolalité et la présence de précipité à J1, J2, J7, J14, J28 et J56 et J 84.

Résultats :

La méthode de dosage est linéaire de 150 à 350 µg/mL, spécifique vis-à-vis des excipients et des produits de dégradation, fidèle et juste avec des biais, et des coefficients de variation inférieurs à 5%. Les dosages par HPLC-UV ont montré la stabilité du pentobarbital en solution dans l'eau distillée jusqu'à J84 à T°C ambiante à l'abris ou non de la lumière, la stabilité du pentobarbital en solution dans du sirop simple est assurée jusqu'à J56 à l'abris de la lumière à T°C réfrigérée ou non. Aucune modification de couleur ou d'odeur n'a été observée au cours de la période de stockage, cependant il est à noter la formation de granulations sur les parois du flacon lorsque le pentobarbital est en solution dans du sirop simple, phénomène accentué par la conservation au froid. Les variations de pH au cours de la période de stockage sont inférieures à 1 unité pH.

Conclusion :

La stabilité du pentobarbital est meilleure lorsque la conservation se fait à l'abris de la lumière et à T°C ambiante. Le pentobarbital en solution dans l'eau distillée est stable jusqu'à J84 à T°C ambiante, sans précautions vis-à-vis de la lumière. Le pentobarbital en solution dans du sirop simple est stable jusqu'à J56 à l'abris de la lumière, sans conditions restrictives vis-à-vis de la température de stockage. Pour conclure, les conditions optimales de conservation du pentobarbital sont à l'abris de la lumière et à T°C ambiante puisque ce sont ces conditions qui ont permis d'obtenir une meilleure stabilité du produit dans les deux véhicules. Cette formulation est appropriée pour une administration par voie rectale en pédiatrie.

Mots-clefs

Pentobarbital, stabilité, solution aqueuse et sirop simple, HPLC-UV, Pharmacie Hospitalière, sédation pédiatrique avant examen d'imagerie, enfant de 2 mois à 6 ans.

SERMENT DE GALIEN

~~~~

En présence de mes maîtres et de mes condisciples, **je jure** :

**D'honorer** ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'exercer**, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De ne jamais oublier** ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

**En aucun cas**, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que les hommes m'accordent** leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé** de mes confrères si je manque à mes engagements.

---

**Nom-Prénom : BILLEAUD Mathias**

**TITRE DE LA THÈSE :**

**Mise au point d'une solution intrarectale de pentobarbital sodique pour la sédation pédiatrique avant examen d'imagerie.**

**RÉSUMÉ DE LA THÈSE :**

Le pentobarbital est un barbiturique utilisé par plusieurs PUI d'hôpitaux pour la sédation des enfants de 2 mois à 6 ans avant les examens d'imagerie afin de faciliter leurs réalisations, diminuer leurs durées et éviter les échecs d'acquisitions d'images dus aux mouvements. Historiquement, la molécule qui était utilisée dans cette visée et qui avait une efficacité sédative remarquable était l'hydrate de chloral. L'ANSM a publié plusieurs avis depuis 2001 pour informer du risque carcinogène de cette molécule, même en utilisation sporadique. C'est pourquoi des avis de retrait de spécialité contenant l'hydrate de chloral, puis d'éviction d'utilisation de cette molécule dans des préparations hospitalières ont succédé et ont conduit les PUI à choisir d'autres molécules. Le CHU de Poitiers a privilégié le pentobarbital dans les procédures sédatives avant examens d'imagerie, la PUI réalise donc des préparations magistrales pour chaque demande de service. La préparation hospitalière nécessite des données bibliographiques pour appuyer la validation d'une méthode analytique d'une molécule et la stabilité de celle-ci. Le cas échéant, la validation de la méthode analytique devra être réalisée et l'étude de stabilité évaluée. C'était l'objet de cette étude.

**Mots-clefs :** Pentobarbital, stabilité solution aqueuse et sirop simple, HPLC-UV, Pharmacie Hospitalière, sédation pédiatrique avant examen d'imagerie, enfant de 2 mois à 6 ans.

---

**JURY :** Monsieur DUPUIS Antoine, PU-PH au CHU de Poitiers  
Monsieur HURET Tëhan, Pharmacien d'officine  
Madame BEUZIT Karine, PH au CHU de Poitiers