

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

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE
(Décret 88-996 du 19 octobre 1988)

présentée et soutenue publiquement
le 26 octobre 2018 à POITIERS
par Madame SANCHEZ Cécile

**Administration de formes orales : étude de la précision de la dose administrée
en fonction de la forme galénique et étude de stabilité microbiologique de
suspensions buvables**

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean Christophe OLIVIER, Université de Poitiers

Membres : - Madame Anne BOUSSEAU, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier
Universitaire de Poitiers
- Monsieur Nicolas ARLICOT, Maître de Conférences et Praticien Hospitalier,
Université de Tours

Directeur de thèse : Monsieur Guillaume BINSON, Assistant Hospitalo-Universitaire,
Université de Poitiers

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

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE
(Décret 88-996 du 19 octobre 1988)

présentée et soutenue publiquement
le 26 octobre 2018 à POITIERS
par Madame SANCHEZ Cécile

Administration de formes orales : étude de la précision de la dose administrée
en fonction de la forme galénique et étude de stabilité microbiologique de
suspensions buvables

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean Christophe OLIVIER, Université de Poitiers

Membres : - Madame Anne BOUSSEAU, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier
Universitaire de Poitiers
- Monsieur Nicolas ARLICOT, Maître de Conférences et Praticien Hospitalier,
Université de Tours

Directeur de thèse : Monsieur Guillaume BINSON, Assistant Hospitalo-Universitaire,
Université de Poitiers



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- DUPUIS Antoine, 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
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique (HDR)
- 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

AHU

- BINSON Guillaume

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- SIMMONDS Kévin

Poste d'ATER

- JUIN Camille

Poste de Doctorant

- BERNARD Clément
- DOUMAS Manon



Le Doyen,

Année universitaire 2017 - 2018

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (surnombre jusqu'en 08/2018)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Remy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, Informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en détachement)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (surnombre jusqu'en 12/2017)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne (émérite à/c du 25/11/2017)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (surnombre jusqu'en 08/2018)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Remy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie (mission 09/2017 à 03/2018)
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy (disponibilité de 10/2017 à 01/2018)

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- SIMMONDS Kevin, maître de langue étrangère

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine Interne (émérite à/c du 25/11/2017 – jusqu'au 11/2020)
- POURRAT Olivier, médecine Interne (08/2018)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2018)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino-Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, Imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et Imagerie médicale

Remerciements :

Monsieur Jean Christophe OLIVIER, Professeur à l'Université de Poitiers

Pour avoir accepté de présider ce jury et de juger mes travaux, veuillez trouver toute ma reconnaissance et mes remerciements respectueux.

Monsieur Guillaume BINSON, Assistant Hospitalo-Universitaire au CHU de Poitiers,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Pour ta disponibilité, tes conseils avisés, ta patience infinie, ton aide et ton soutien tant sur le plan professionnel que personnel ce travail n'aurait jamais pu aboutir sans toi, un grand merci.

Madame Anne BOUSSEAU, Praticien Hospitalier au CHU de Poitiers,

Pour me faire l'honneur de prendre part à ce jury et pour avoir accepté de participer à ce projet. Merci pour tout le temps que tu m'as consacré.

Monsieur Nicolas ARLICOT, Maître de Conférence et Praticien Hospitalier au CHU de Tours,

Pour avoir accepté de prendre part à ce jury, je vous adresse toute ma gratitude.

Merci à toutes les personnes ayant pris part à ce projet, de près ou de loin

Antoine Dupuis, pour tes connaissances, tes conseils et tes réflexions toujours avisées, merci pour ta confiance et ta disponibilité.

L'équipe de Pharmacotechnie, en particulier Sabrina, Alfred, Ludovic, Virginie, Loïc, Sandrine, merci pour votre bonne humeur au quotidien.

L'équipe d'hygiène hospitalière, merci pour votre accueil dans votre laboratoire et d'avoir pris le temps de répondre à toutes mes questions.

Merci aux pharmaciens avec qui j'ai eu la chance de travailler, Mathieu Bay, Christelle Aigrin, Nathalie Saurel, Karine Beuzit, pour tous les enseignements que vous m'avez apportés.

L'équipe de la Stérilisation, merci pour cette année à vos côtés, j'y ai beaucoup appris

A mes parents, Merci pour votre soutien sans faille toutes ces années et tout ce que vous avez fait pour moi.

A Emilie, Alexandra, Emmanuelle, pour toute la fierté d'être votre sœur

Et à toute ma famille

A Julie, Je ne te remercierai jamais assez de m'avoir supportée depuis tout ce temps et d'être toujours là pour moi.

A l'Amicale des Alcooliques et ma bande de Chèvres d'amour, Monkey, P'tit chat, cette dernière année aura été riche en émotions.. merci je suis fière d'avoir été votre chèvre suprême, à toutes nos soirées et celles à venir

A tous les co-internes croisés durant ces quatre années, merci de les avoir rendues agréables mention spéciale à Steeve merci de m'avoir supportée ces derniers mois et de m'avoir aidé dans la rédaction de cette thèse!

Au noyau dur, Hélène, Jeanne et Pascal, merci d'avoir égayé ces voyages à Bordeaux pour ce fameux master

A toutes mes équipes de « Ping », de Niort, d'Angoulême et d'ailleurs, Claude, Stéphane, Elise, Chloé et tous les autres.. merci pour tout ce que vous avez pu m'apporter, rigueur, discipline mais aussi et surtout joie et bonne humeur.

Et à toi Nicolas, parce que tu es la meilleure chose qui me soit arrivée, merci pour tout, à notre avenir.

Table des matières

INTRODUCTION	12
PARTIE I : Généralités	14
I. Généralités, problématique de l'administration chez l'enfant.....	15
1) Particularité de la population pédiatrique	15
2) Les formes solides.....	16
3) Les formes liquides	16
4) Excipients à effets notoires	17
a) Alcool benzylique, acide benzoïque et benzoate de sodium	17
b) Parabènes.....	18
c) Ethanol	18
II. Cadre réglementaire	19
1) Règlement pédiatrique Européen	19
2) Règlementation des préparations	20
a) Les préparations magistrales	20
b) Préparations hospitalières	20
III. Recommandations sur l'administration en pédiatrie.....	21
1) Formes orales liquides : avantages et inconvénients.....	22
2) Formes orales solides : avantages et inconvénients.....	22
IV. Conclusion	23
PARTIE II : Plan expérimental	24
I. Introduction :.....	25
II. Etude de la précision de la dose administrée	28
1) Matériels et méthodes.....	28
a) Fabrication	28
b) Contrôles des fabrications	29

c)	Enquête des modalités d'administration des formes orales.....	32
d)	Evaluation de la précision de la dose administrée	32
2)	Résultats.....	34
a)	Contrôles des préparations.....	34
b)	Enquête des modalités d'administration des formes orales.....	36
c)	Comparaison des doses administrées : gélules vs suspensions buvables.....	37
III.	Etude de stabilité microbiologique de suspensions buvables sans conservateurs...	39
1)	Matériels et méthodes.....	39
a)	Fabrication	39
b)	Validation des essais microbiologiques	39
c)	Etude de stabilité microbiologique.....	43
d)	Matériel utilisé	44
2)	Résultats.....	45
a)	Validation des essais microbiologiques	45
b)	Etude de stabilité microbiologique.....	46
IV.	Discussion	47
1)	Enquête des modalités d'administration des formes orales.....	47
2)	Contrôles des préparations.....	48
3)	Comparaison des doses administrées	48
4)	Validation des méthodes microbiologiques.....	50
5)	Etude de stabilité microbiologique	52
	CONCLUSION	55

Liste des Figures :

Figure 1: Véhicules de suspensions couramment utilisés.....	26
Figure 2 : Présentation Syrspend SF PH4 Dry.....	27
Figure 3 : Protocole pour l'évaluation de la dose administrée à partir de gélules.....	33
Figure 4 : Protocole d'évaluation de la dose administrée à partir de suspensions buvables..	34
Figure 5 : Mode opératoire validation de l'essai de dénombrement.....	42
Figure 6 : Validation essai de recherche de microorganismes spécifiques	43
Figure 7 : Résumé protocole étude de stabilité pour un flacon	44
Figure 8 : Résultat recherche E. coli.....	45
Figure 9 : Dispositif pour l'administration de suspension buvable.....	48
Figure 10 : Echantillons contaminés par B.subtilis et P.aeruginosa.....	51

Liste des Tableaux :

Tableau 1 : Critère d'acceptation uniformité de masse des préparations unidoses.....	30
Tableau 2 : Uniformité de teneur des gélules de spironolactone	35
Tableau 3 : Uniformité de teneur des gélules d'hydrochlorothiazide.....	35
Tableau 4 : Uniformité de teneur des suspensions buvables	36
Tableau 5 : Masses obtenues après simulation d'administration de gélules de spironolactone	37
Tableau 6 : Masses obtenues après simulation d'une administration de suspensions buvables de spironolactone.....	37
Tableau 7 : Masses obtenues après simulation d'administration de gélules d'hydrochlorothiazide	38
Tableau 8 : Masses obtenues après simulation d'une administration de suspensions buvables d'hydrochlorothiazide	38
Tableau 9 : Tableau récapitulatifs des contrôles de teneurs des préparations.....	38
Tableau 10 : Conditions de validation de l'essai de dénombrement.....	41
Tableau 11 : Résultats des validations de méthodes microbiologiques	46

Liste des abréviations :

AFSSAPS : Agence Française

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BPP : Bonnes Pratiques de Préparations

CR : Colonies Rouges

CSP : Code de la Santé publique

DGAT : Dénombrement Germes Aérobie Total

DMLT : Dénombrement moisissures Levures totaux

HAS : Haute Autorité de Santé

HPLC : Chromatographie liquide haute performance

ICH : International Conference on Harmonization

MCK : Gélose de MacConkey

MCK-B : Bouillon de MacConkey

NPP : Nombre le Plus Probable

PA : Principe Actif

PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RPE : Règlement Pédiatrique Européen

TSA : Gélose Trypticase Soja

TSA-B : Bouillon Trypticase Soja

UFC : Unité Formant Colonie

UV : UltraViolet

INTRODUCTION

Le manque de médicaments pédiatriques n'est pas un fait nouveau et est un phénomène mondial. La plupart des formes orales retrouvées sur le marché sont en effet conçues pour les adultes avec une grande majorité de formes orales solides. Malgré les efforts récents d'incitations financières des industriels par les autorités européennes afin de promouvoir le développement de formes pédiatriques (1), le manque de formes adaptées à cette population est toujours conséquent.

Par conséquent les personnels soignants se trouvent souvent démunis face à la préparation et l'administration aux enfants de médicaments sans indication ou posologie pédiatrique validée par une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et sans forme galénique adaptée (2).

Les infirmiers sont donc amenés à trouver des solutions empiriques permettant d'administrer aux enfants les médicaments prescrits à la bonne dose. En effet les formes orales solides sur le marché sont principalement destinées à être avalées telles quelles or les enfants de moins de six ans par leur immaturité physiologique en sont incapables. De plus les dosages disponibles étant bien souvent trop élevés, des manipulations non recommandées de fractionnement sont nécessaires afin d'obtenir la dose voulue.

Plusieurs études ont rapporté les difficultés rencontrées lors de l'administration (3,4) or aucune étude n'a réellement mesuré l'impact de ces techniques d'administration sur la dose finale administrée. On suppose une perte de Principe Actif (PA) mais celle-ci n'a jamais été quantifiée.

Pour pallier ce manque, les pharmaciens sont amenés à réaliser des préparations afin de mettre à disposition des formes permettant l'administration de doses voulues. Ces préparations peuvent être liquides ou solides. Les formes orales solides sont les plus répandues car plus faciles à produire, or elles ne sont pas adaptées à l'administration aux jeunes enfants. Bien que l'utilisation de formes orales liquides semble être la solution la plus appropriée, leur formulation est complexe. Il convient d'essayer de trouver des formulations répondant à tout ces critères : palatabilité, innocuité, facilité d'utilisation, précision de la dose administrée. En effet de nombreux excipients utilisés dans ces formulations comme les

conservateurs antimicrobiens sont inadaptés voire interdits dans la population pédiatrique, notamment chez les nouveau-nés et nouveau-nés prématurés.

L'objectif de cette thèse a été dans un premier temps d'évaluer les techniques d'administration orale retrouvées couramment dans le service de réanimation pédiatrique, d'en quantifier les doses administrées afin de déterminer quelle forme permettait l'administration la plus facile et précise. Dans un second temps nous nous sommes intéressés à la stabilité microbiologique d'une forme orale liquide formulée sans excipient à effet notoire, plus particulièrement, sans conservateur.

PARTIE I : Généralités

I. Généralités, problématique de l'administration chez l'enfant

1) Particularité de la population pédiatrique

Selon l'International Conference on Harmonization (ICH) (5) la population pédiatrique se distingue en plusieurs groupes en fonction de leur développement :

- Nouveau-nés prématurés
- Nouveau-nés à termes (0-27 jours)
- Nourrissons et enfants en bas âge
- Enfants (2 à 11 ans)
- Adolescents (12 à 16 ou 18ans)

Ces tranches d'âge reflètent les changements qui interviennent durant l'enfance et la petite enfance avec des nombreuses différences physiologiques, biologiques mais également pharmacocinétiques. De ces différences émergent notamment la variabilité des posologies observées entre l'adulte et l'enfant, ainsi qu'entre les différents groupes pédiatriques. Concernant le groupe d'âge des enfants de 2 à 12 ans, ce dernier peut également être subdivisé en fonction de la capacité de l'enfant à accepter et utiliser différentes formes médicamenteuses, notamment la capacité à avaler en toute sécurité les formes orales solides telles que les comprimés ou les gélules. On peut donc diviser ce groupe en deux autres : les enfants préscolarisés (2 à 5 ans) et les enfants scolarisés (6 à 11 ans). En effet, il est communément admis que les enfants de moins de 6 ans ne peuvent avaler les comprimés pour des raisons physiologiques (5).

Chacune de ses catégories d'âge nécessite ainsi des posologies différentes en raison de réponses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques particulières mais également des formes galéniques adaptées (6). Il ne peut donc y avoir de formulation unique, l'idéal est de prendre en considération les points suivants (5) :

- Fréquence de prises
- Forme pharmaceutique convenant aux plus nombreux
- Excipients non toxiques
- Administration fiable et facile
- Forme facile à produire et stable

- Coût raisonnable

2) Les formes solides

La majeure partie des formes orales développées et commercialisées sont des formes orales solides. Elles présentent l'avantage d'être stables, d'un dosage précis et sont facilement stockables et transportables (7). Les formes les plus répandues sont les comprimés et les gélules. Les comprimés peuvent être nus, pelliculés ou enrobés, permettant de couvrir un goût ou une odeur désagréable du principe actif (PA), mais également de protéger ce dernier de l'humidité ou de facteurs environnants (8). Les gélules sont constituées d'une enveloppe dure ou molle et renferment une dose unitaire de PA et d'excipients sous forme de poudre, de micro-granules gastro-résistantes ou à libération prolongée.

La principale limite d'utilisation de ces formes est la difficulté à avaler de certaines populations (5). Selon les recommandations des industriels, certains de ces comprimés peuvent être coupés et/ou broyés et les gélules ouvertes, la poudre obtenue sera dispersée dans un liquide, permettant ainsi l'administration chez l'enfant. Toutefois certains facteurs peuvent limiter cette pratique, comme le goût désagréable, l'instabilité du PA et la modification de la biodisponibilité. De plus, aucune étude n'a été réalisée afin de quantifier la dose finalement administrée après ces manipulations.

3) Les formes liquides

Les préparations liquides présentent des avantages en termes de facilité d'administration et d'adaptabilité de doses par rapport aux formes posologiques solides.

Ces formulations comprennent les solutions, les sirops, les suspensions et émulsions. Elles semblent être les plus adaptées pour les patients les plus jeunes notamment en dessous de 6 ans. Le volume de la dose est un critère très important pour l'acceptabilité, les volumes cibles typiques étant inférieurs à 5 mL pour les enfants de moins de 5 ans et inférieurs à 10 mL pour les enfants de 5 ans et plus. Toutefois, chez les plus jeunes enfants et notamment les prématurés, les volumes à administrer ne peuvent dépasser 1 voire 0,5 mL. Également, plus

le goût est agréable, plus le volume accepté est élevé (5). La concentration de la forme liquide doit donc être suffisamment élevée afin de permettre l'administration d'un volume limité.

La nécessité d'agents stabilisants, comme les conservateurs antimicrobiens constituent un inconvénient majeur, de même que l'instabilité physicochimique potentielle, pouvant entraîner des conditions de stockage contrôlées notamment concernant la température de stockage. Ces formes peuvent être conditionnées dans des récipients multidoses ou unidoses. Une attention particulière doit être accordée à la stabilité des préparations multidoses en cours d'utilisation, d'un point de vue microbien et physico-chimique (8).

De même, ces formes peuvent être prêtes à l'emploi ou nécessiter une reconstitution. Par conséquent, une erreur de reconstitution peut engendrer une erreur de dosage.

La taille du conditionnement supérieur aux formes orales solides et les conditions de conservation peuvent également impliquer des difficultés de transport dans la journée et rendre plus difficile l'observance du traitement.

4) Excipients à effets notoires

De nombreux excipients différents sont utilisés dans les formulations médicamenteuses. Ils peuvent y être ajoutés pour diverses raisons : masquer le goût ou l'odeur, modifier la couleur, augmenter la stabilité (physicochimique ou microbiologique) (9) (10) . Bien que ces excipients doivent être pharmacologiquement inactifs, ils peuvent provoquer des effets indésirables (5) (11). En particulier chez les nouveau-nés et les nourrissons par leur métabolisme immature. De façon non exhaustive, les excipients suivants sont les plus susceptibles d'être délétère à la population pédiatrique.

a) Alcool benzylique, acide benzoïque et benzoate de sodium

Les benzoates sont utilisés comme conservateurs antimicrobiens, notamment dans les formes orales liquides (12). Le principal risque observé avec cet excipient est l'augmentation de la bilirubine libre consécutive au déplacement de celle-ci de l'albumine, entraînant une aggravation de l'ictère du nouveau-né pouvant aller jusqu'à l'ictère nucléaire (dépôt de bilirubine libre dans les noyaux gris centraux à l'origine de séquelles neurologiques, sensorielles et mentales potentiellement graves, voire mortelles) (13). En effet les jeunes

enfants notamment d'âge inférieur à 8 semaines présentent une immaturité hépatique et sont donc incapables d'éliminer efficacement les benzoates, par conséquent ils sont contre-indiqués dans cette population.

b) Parabènes

Les parabènes (méthylparabène, éthylparabène, propylparabène, butylparabène), esters de l'acide parahydroxybenzoïque, sont des excipients également utilisés comme conservateurs antimicrobiens. On les retrouve de façon ubiquitaire comme conservateurs dans les aliments, les boissons, les produits cosmétiques et les médicaments. De par leur activité oestrogénique, ils sont supposés être des perturbateurs endocriniens. De plus, leur innocuité est de plus en plus remise en cause depuis qu'ils ont été retrouvés dans des tumeurs mammaires (14) (15). Cependant bien qu'une concentration journalière acceptable ait été définie pour les adultes ce n'est pas le cas des nouveau-nés. Or une récente étude ayant mesurées les concentrations sanguines de parabènes chez des nouveau-nés confirme une exposition systémique à ces composés suite à une administration de médicaments (16). Également, une exposition à forte dose a été associée à des hyperbilirubinémies et des effets oestrogéniques (17). Pour ces raisons, ces excipients devraient également être évités dans la formulation de médicaments à visée pédiatrique.

c) Ethanol

L'éthanol est utilisé comme solvant dans un grand nombre de formulations. Or l'usage de médicaments contenant de l'éthanol dans la population pédiatrique soulève de graves problèmes aussi bien en utilisation aiguë que chronique (5). Les effets d'une intoxication aiguë sont l'hypoglycémie, l'hypothermie et le coma par un effet dépressif sur le système nerveux central. Les effets d'une intoxication chronique n'ont pas été étudiés cependant les observations effectuées lors de syndromes d'alcoolisme fœtaux montrent des effets délétères graves sur les fonctions neurologiques et cognitives du nouveau-né (18) (19). De même que les deux derniers excipients, celui-ci doit également être évité dans la formulation de médicaments pour un usage pédiatrique.

II. Cadre réglementaire

1) Règlement pédiatrique Européen

Actuellement le nombre de spécialités médicamenteuses adaptées à la population pédiatrique est très limité. Pour pallier ce manque, l'ICH a publié en 2000 une ligne directrice E11 dont l'objectif principal est de promouvoir et de faciliter le développement de médicaments pédiatriques (20). Le règlement CE n°1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil donne suite à ces directives et renforce la législation en vigueur, notamment avec un système associant obligations, récompenses et incitations financières. Ce règlement instaure la présence d'un comité scientifique : le comité pédiatrique au sein de l'agence européenne des médicaments disposant du savoir-faire et des compétences nécessaires pour développer et évaluer tous les aspects des médicaments destinés aux populations pédiatriques. Ce règlement instaure également l'introduction du Plan d'Investigation Pédiatrique dans le cadre juridique assurant que le développement de médicament potentiellement destinés à usage pédiatrique devienne partie intégrante du développement de médicament, en s'inscrivant dans le cadre du programme de développement de produits pour adultes (21). Ainsi les principaux objectifs de ce règlement sont :

- Faciliter le développement et l'accessibilité aux médicaments
- S'assurer que ces médicaments sont de qualité et appropriés
- Fournir des informations sur les médicaments en pédiatrie (si pas d'AMM accordée)

Sans pour autant soumettre l'enfant à des études inutiles et retarder les AMM pour les adultes (1).

Malgré les efforts des autorités compétentes, le manque de données et de médicaments adaptés à la population pédiatriques est toujours aussi important à ce jour. Pour combler ce manque, différentes alternatives existent : changer de prise en charge thérapeutique si une alternative est possible ou réaliser des préparations pharmaceutiques permettant d'adapter des principes actifs à la population pédiatrique.

2) Règlementation des préparations

En l'absence d'alternative thérapeutique existante sur le marché, les pharmaciens sont autorisés à réaliser des préparations pharmaceutiques, en conformité avec les Bonnes Pratiques de Préparations (22). Il existe 3 sortes de préparations, Les préparations hospitalières, les préparations magistrales et les préparations officinales.

a) Les préparations magistrales

Selon l'article L. 5125-1 du code de la santé publique, les préparations magistrales se définissent 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 ».

b) Préparations hospitalières

Les préparations hospitalières sont également définies selon l'article L. 5121-1 du code de la santé publique 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 » (23).

Les préparations hospitalières sont fabriquées par lot de maximum 300 unités afin d'être conformes aux BPP.

Sous réserve de l'enregistrement de la préparation auprès de l'ANSM, une préparation hospitalière n'impose pas de fabrication extemporanée, elle peut donc être préparée à l'avance et stockée dans des conditions appropriées à sa bonne conservation.

Ces préparations nécessitent de réaliser un plus grand nombre de contrôles que les préparations magistrales, avant de pouvoir libérer un lot et notamment tout contrôle rendu nécessaire par le caractère de la préparation terminée : la teneur en substance active, des contrôles galéniques, de stérilité ou de qualité microbiologique, et le contrôle du conditionnement et de l'étiquetage de la préparation. Un échantillon de chaque lot de préparations terminées est conservé dans l'échantillothèque d'une quantité minimale permettant de réaliser au moins une analyse complète (22).

III. Recommandations sur l'administration en pédiatrie

Peu de recommandations précises existent sur l'administration de médicaments à la population pédiatrique.

Plusieurs études ont fait l'objet des difficultés rencontrées lors de l'administration de médicaments à la population pédiatrique, notamment l'étude PEDIAD (3). Si cette étude n'apporte pas de solution, elle a confirmé le besoin de réaliser par les sociétés savantes de pédiatrie des guides pratiques sur le bon usage des médicaments en pédiatrie. Suite à cette étude, la Haute Autorité de Santé a donc formulé des recommandations globales à l'aide d'une fiche pratique sur l'administration en pédiatrie (26) ainsi que des préconisations selon les formes galéniques. Elle recommande notamment de favoriser les formes orales liquides par rapport aux formes sèches, ainsi que la demande systématique de réalisation de préparations par la pharmacie en l'absence d'alternative adaptée chez l'enfant de moins de 6 ans.

1) Formes orales liquides : avantages et inconvénients

Les formes orales liquides sont les formes à privilégier avant l'âge de 6 ans en raison des difficultés de déglutition dans cette tranche d'âge (25) (27).

Les préparations multidoses doivent être emballées avec un dispositif d'administration approprié. La graduation correcte de ce dispositif et la précision des volumes mesurés doivent être vérifiées par le fabricant. En règle générale, les seringues orales sont préférables en raison de la flexibilité dans la mesure de la dose et de la meilleure précision par rapport à d'autres dispositifs tels que des pipettes graduées ou des cuillères en plastique. La précision dans la mesure est influencée par les caractéristiques physiques du liquide, notamment sa viscosité (24). L'ANSM a également publié des recommandations sur ces dispositifs à l'attention des industriels, afin de sécuriser l'administration, l'une d'elle évoque la nécessité de prévoir un mécanisme permettant de fixer le dispositif d'administration au flacon afin d'éviter les erreurs (44). La norme ISO 80369 va également dans ce sens, en créant un nouveau type de raccord (raccord ENfiT) pour la nutrition entérale, pouvant être utilisé pour l'administration de médicaments (45).

Les risques associés à une erreur de dosage doivent être pris en compte. Si le dosage correct est critique (PA à marge thérapeutique étroite) une préparation à dose unique, par exemple, une seringue orale préremplie, devrait être considérée (8).

Si une forme multidose est utilisée, il convient d'inscrire la date d'ouverture sur le flacon et de respecter les conditions de conservation du flacon entamé.

En cas d'utilisation de suspensions buvables, celles-ci doivent être systématiquement agitées avant emploi, afin d'assurer l'homogénéité de la dose prélevée.

2) Formes orales solides : avantages et inconvénients

Les problématiques rencontrées lors de l'administration des formes orales solides sont liées à l'inadaptation de ces formes pour les jeunes enfants, que ce soit en termes de galénique ou de dosage.

Si ces formes doivent tout de même être utilisées (en l'absence d'alternative), il conviendra de respecter les modalités suivantes :

- Eviter le fractionnement du comprimé s'il n'est pas prévu à cet effet, demander la réalisation d'une préparation à la pharmacie (26)
- En cas de nécessité de couper/broyer le comprimé : utiliser un dispositif approprié (coupe-comprimé , broyeur) (5)
- Ne pas fractionner une poudre (4)

IV. Conclusion

L'utilisation des médicaments en pédiatrie comporte ainsi différentes problématiques avec notamment la difficulté à obtenir un dosage adéquat, une administration aisée ou encore des médicaments sans excipient à effet notoire. Cela est susceptible de provoquer des impasses thérapeutiques laissant les prescripteurs démunis face à de telles situations. Néanmoins, la possibilité de réaliser des préparations pharmaceutiques permet d'élargir le choix des traitements mais les problématiques restent les mêmes. L'expertise pharmaceutique doit donc les prendre en compte pour garantir la réalisation de préparations de qualité en termes de dosage, de composition et de facilité d'emploi.

Dans la suite de cette thèse, nous aborderons la sécurisation de l'administration par l'évaluation de la précision de la dose administrée par différentes formes galéniques ainsi que la stabilité microbiologique d'une suspension buvable formulée sans excipient à effet notoire, notamment sans conservateur antimicrobien.

PARTIE II : Travaux personnels

I. Introduction :

Après analyse de la littérature, nous avons trouvé un nombre important d'études décrivant les difficultés d'administration de formes orales aux enfants de moins de 6 ans. Ces études décrivent également les différentes techniques employées pour pallier ces difficultés, notamment le broyage de comprimés et l'ouverture de gélules puis l'administration par l'alimentation ou la boisson (2,3). Cependant, aucune étude n'a été réalisée afin de quantifier la dose réellement administrée suite à ces manipulations (28).

Nous avons donc décidé de réaliser une enquête sur les modalités d'administration des formes orales dans un service de réanimation pédiatrique puis d'en simuler les techniques afin d'analyser les doses réellement administrées.

Le choix des principes actifs étudiés s'est porté sur l'hydrochlorothiazide et la spironolactone. En effet ces PA sont largement utilisés dans le domaine de la pédiatrie, notamment dans le traitement de la bronchodysplasie pulmonaire (29,30) mais aussi de l'insuffisance cardiaque du diabète insipide néphrologique. Ces PA font également partie de la liste modèle de l'Organisation Mondiale de la Santé des médicaments essentiels destinés à l'enfant (31).

Ces deux PA se trouvent sur le marché sous deux formes : injectable ou comprimé. Le plus petit dosage existant pour ces comprimés est de 25 mg bi-sécables permettant au mieux d'administrer une dose de 12,5mg. Or comme vu précédemment, cette forme n'est pas adaptée aux jeunes enfants, de plus les posologies observées vont de 0,1 à 3 mg/kg en deux prises par jour, soit des doses bien inférieures aux demi-comprimés existants. Afin de rendre ces molécules administrables à cette population, deux solutions sont possibles : une modification et un fractionnement des formes existantes directement dans le service de soins par l'infirmière ou la réalisation par la pharmacie de préparations pharmaceutiques (solides ou liquides).

Un travail précédemment réalisé dans notre établissement avait permis d'évaluer les doses obtenues par deux méthodes de fractionnement de comprimés. La première méthode consistait à fractionner le comprimé, broyer la fraction, la disperser dans de l'eau puis administrer la solution obtenue. La deuxième méthode consistait à broyer intégralement le comprimé, disperser la poudre obtenue dans un volume connu d'eau, puis ne reprendre que la fraction de liquide correspondant à la dose voulue (32). Cette étude montrait que dans les

deux cas, le résultat amenait systématiquement à un sous-dosage pouvant aller jusqu'à -50% de la dose théorique.

Enfin le choix s'est également porté sur ces molécules en raison de la présence de méthodes analytiques précédemment validées pour leur dosage.

Afin de pouvoir comparer nos résultats à ceux de l'étude précédente, nous avons choisi de comparer l'administration d'une dose de 6,25mg de chaque PA (soit ¼ de comprimé) sous la forme de préparations réalisées par la pharmacie : gélules et suspensions buvables. L'objectif de cette première étude a été de déterminer quelle forme galénique avec ses modalités d'administration, permettait d'obtenir la dose administrée la plus précise.

Une attention particulière a été portée sur la formulation des suspensions buvables. En effet, nous avons vu dans la première partie la nécessité de réduire l'exposition de la population pédiatrique aux excipients à effets notoires. Or de tels excipients sont très souvent retrouvés dans la formulation de formes liquides. En effet la plupart des principes actifs étant insolubles dans l'eau, nous avons recours à des véhicules de suspensions complexes. Il en existe plusieurs sur le marché dont les principaux sont Inorpha®, Ora plus® Ora Sweet® (Inresa) et Syrspend® SF PH4 Liquid (Fagron) représentés en figure 1.

Figure 1: Véhicules de suspensions couramment utilisés



Or ces véhicules largement utilisés possèdent tous des excipients à effets notoires tels que des parabènes identifiés comme perturbateurs endocriniens pour la gamme Ora® ou encore l'acide benzoïque, responsable d'hyperbilirubinémie pour le Syrspend® SF PH4 Liquide (33).

Récemment, un nouveau véhicule de suspension a été commercialisé par la société Fagron, le Syrspend® SF PH4 Dry. C'est un agent de suspension présenté sous forme de poudre à reconstituer extemporanément (figure 2) qui a la particularité de ne contenir aucun excipient à effet notoire. Il se compose uniquement d'amidon alimentaire modifié, de citrate de sodium, d'acide citrique et de sucralose.

Figure 2 : Présentation Syrspend SF PH4 Dry



Peu de données existent dans la littérature quant aux études de stabilités de préparations réalisées à l'aide de cet excipient. Or cet excipient possède la particularité d'être dépourvu d'agent conservateur. Cette particularité peut entraîner une contamination microbienne (33) pouvant non seulement contaminer l'enfant mais également altérer la stabilité de la suspension.

Des études de faisabilité et de stabilités, aussi bien physico-chimiques que microbiologiques sont nécessaires afin d'utiliser ce véhicule. L'étude de faisabilité et de stabilité physico-chimique ayant déjà été réalisée dans notre établissement, l'objectif de cette seconde étude a donc été de mettre au point et de valider une méthode microbiologique afin de réaliser une étude de stabilité des suspensions buvables de Spironolactone et d'hydrochlorothiazide préparées avec du Syrspend® SF PH4 Dry.

L'objectif de cette thèse est donc double :

- Comparer l'administration de différentes galéniques pour identifier la plus précise en terme de dose
- Evaluer la stabilité microbiologique de suspensions buvables sans conservateurs

II. Etude de la précision de la dose administrée

1) Matériels et méthodes

a) Fabrication

i) *Formes orales solides : gélules*

Pour chaque PA, 3 lots de 100 gélules ont été préparés selon les Bonnes Pratiques de Préparation (22) par du personnel formé et qualifié.

Pour cela 625mg d'hydrochlorothiazide et de Spironolactone ont été pesés et broyés dans un mortier si besoin (si PA sous forme de poudre cristalline). Cette poudre a ensuite été triturée avec du lactose jusqu'à homogénéisation puis répartie dans les gélules à l'aide d'un gélulier semi-automatique, par technique d'arasage.

Chaque matière première utilisée était à usage pharmaceutique et provenait de laboratoires agréés.

Formule des gélules de spironolactone :

- Spironolactone : 625 mg (Fagron)
- Lactose : QSP 100 gélules n°5 (Cooper)
- Gélules n°5 : 100 gélules (Cooper)

Formule des gélules d'hydrochlorothiazide :

- Hydrochlorothiazide : 625 mg (Inresa)
- Lactose : QSP 100 gélules n°5 (Cooper)
- Gélules n°5 : 100 gélules (Cooper)

ii) *Formes orales liquides : suspensions buvables*

Pour chaque PA, 3 lots de suspensions buvables ont été préparés selon les Bonnes Pratiques de Préparation (22) par du personnel formé et qualifié.

La concentration de chaque suspension a été choisie après analyse des prescriptions. Elle a été fixée à 5 mg/mL pour la spironolactone et 2 mg/mL pour l'hydrochlorothiazide.

Les suspensions buvables ont été réalisées selon les modalités du fabricant du véhicule de suspension utilisé (Fagron).

Pour cela 400 mg d'hydrochlorothiazide et 1 g de spironolactone ont été pesés et broyés dans un mortier si nécessaire, puis triturés avec 13,6 g de Syrspend® SF PH4 Dry jusqu'à homogénéisation. Ensuite de l'eau stérile versable a été rajouté progressivement sous agitation continue jusqu'à l'obtention du volume final de 200 mL. Les suspensions obtenues ont été conditionnées dans des flacons en verre brun multidoses.

Chaque matière première utilisée était à usage pharmaceutique et provenait de laboratoires agréés.

Formule des suspensions de Spironolactone

- Spironolactone : 1000 mg (Fagron)
- Syrspend® SF PH4 Dry : 13,6 g (Fagron)
- Eau stérile versable Versylène® (Fresenius) : QSP 200 mL

Formule des suspensions d'hydrochlorothiazide

- Hydrochlorothiazide : 400 mg (Inresa)
- Syrspend® SF PH4 Dry : 13,6 g (Fagron)
- Eau stérile versable Versylène® (Fresenius) : QSP 200 mL

b) Contrôles des fabrications

Afin de vérifier la qualité des préparations, plusieurs contrôles ont été réalisés. Nous nous sommes référés à la Pharmacopée européenne pour chaque forme préparée.

Ainsi pour les gélules les uniformités de masse et de teneur des préparations unidoses ont été réalisées selon les modalités des chapitres 2.9.5 et 2.9.6 de la Pharmacopée Européenne (34) (35).

Concernant les suspensions buvables conditionnées en récipients multidoses nous avons choisi de réaliser une uniformité de teneur selon les mêmes modalités que les formes unidoses.

i) *Uniformité de masse*

Cet essai a été réalisé pour chaque lot de gélules et pour chaque PA.

Les pesées suivantes ont été réalisées :

- Eprouvette vide : X
- Eprouvette pleine (PA + excipient) : Y
- 20 gélules vides : Z
- Gélule pleine : xi

La masse théorique d'une gélule a été déterminée selon la formule suivante :

$$\frac{(Y - X)}{100} + \frac{Z}{20} = xt$$

Pour chaque lot, 20 gélules ont été pesées puis chaque valeur de xi obtenue a été comparée à la valeur xt. Selon la Pharmacopée Européenne la masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse théorique d'un pourcentage plus élevé que le critère d'acceptation (tableau 1), mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

Tableau 1 : Critère d'acceptation uniformité de masse des préparations unidoses

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecartes limites en pourcentage de la masse moyenne
Capsules	moins de 300 mg	10
	300 mg ou plus	7,5

ii) *Uniformité de teneur*

Pour chaque forme galénique et chaque molécule, une méthode analytique par HPLC-UV préalablement validée a été utilisée. Ces méthodes ont été présentées dans une étude précédente (G. Binson et al, en cours de soumission).

Ces analyses ont été effectuées à l'aide d'une pompe quaternaire de modèle Hitachi L-2130 (VWR) et d'un échantillonneur Hitachi L-2200 (VWR) connecté à un détecteur UV-visible Hitachi L-2400 (VWR). Les composés ont été séparés sur une colonne Purosphere® STAR RP-18 endcapped (5 µm) 150 x 4,6 mm.

Pour la spironolactone la longueur d'onde a été fixée à 238 nm, la phase mobile était composée d'un mélange de méthanol et d'eau (70:30, v:v). Pour l'hydrochlorothiazide la longueur d'onde était de 224 nm, la phase mobile était composée d'un mélange éthanol eau (20:80, v:v) avec un pH ajusté à 4,5 à l'aide d'acide acétique.

Ces méthodes ont été validées selon les recommandations de l'ICH Q2(R1) (20).

Protocoles de dosage :

- Spironolactone, concentration cible = 50 µg/mL
 - Gélules
 - Ouvrir une gélule et vider son contenu dans une fiole jaugée de 10 mL, mettre également les enveloppes de gélules dans la fiole,
 - Compléter au trait de jauge avec du méthanol ; Mettre 20min aux ultrasons
 - Reprendre 400 µL dans une fiole jaugée de 5 mL, compléter au trait de jauge avec du méthanol
 - Suspensions buvables
 - Prélever 1 mL de suspension après agitation du flacon
 - Dilution au 1/10 dans du méthanol
 - Centrifuger 1 min à 13400 rpm
 - Reprendre 100 µL de surnageant et diluer de nouveau au 1/10 dans du méthanol

- Hydrochlorothiazide : concentration cible = 25 µg/mL
 - Gélules
 - Ouvrir une gélule et vider son contenu dans une fiole jaugée de 25 mL, mettre également les enveloppes de gélules dans la fiole,
 - Compléter au trait de jauge avec du méthanol ; Mettre 20min aux ultrasons
 - Reprendre 1 mL dans une fiole jaugée de 10 mL, compléter au trait de jauge avec de l'eau distillée

- Suspensions buvables concentration cible = 20 µg/mL
- Prélever 1 mL de suspension après agitation du flacon
- Dilution au 1/10 dans du méthanol
- Centrifuger 1 min à 13400 rpm
- Reprendre 100 µL de surnageant et diluer de nouveau au 1/10 dans de l'eau distillée

Ces essais ont été réalisés sur 10 gélules par lots et sur 3 prises d'échantillons pour chaque lot de suspensions buvables.

Selon la Pharmacopée Européenne, les préparations satisfont à l'essai si au plus une unité est en dehors des limites de 85 à 115% de la teneur moyenne et si aucune n'est en dehors des limites de 75 à 125%.

Nous avons également fixé les critères d'acceptation du lot à $\pm 10\%$ de la valeur théorique.

c) Enquête des modalités d'administration des formes orales

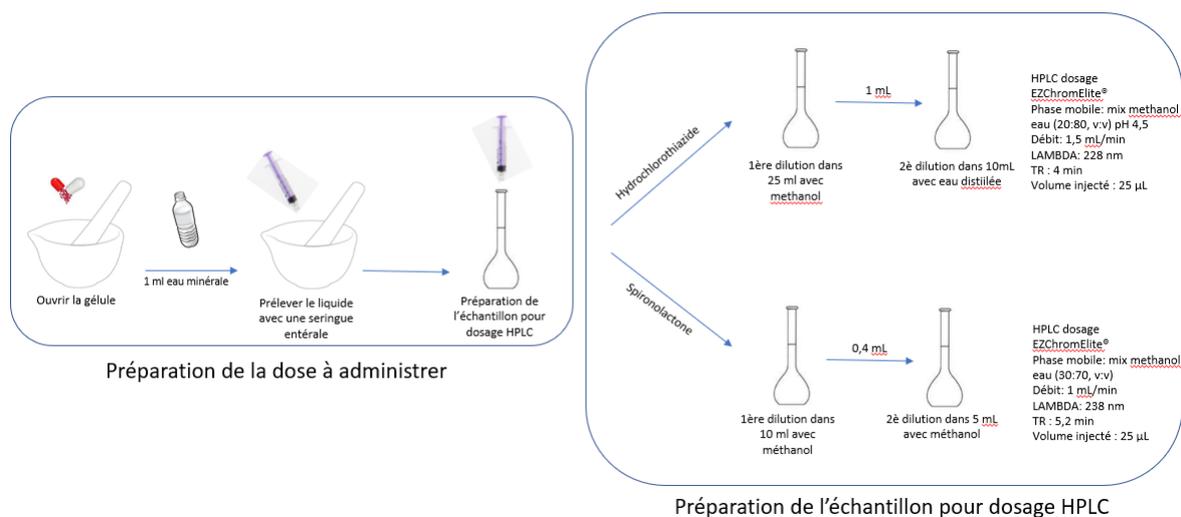
Cette enquête s'est déroulée dans l'unité de soins intensifs néonatale du CHU de Poitiers. La collecte des données concernait l'utilisation de comprimés, gélules ou suspensions buvables. Deux types de données ont été recueillies, la fréquence d'utilisation de chaque forme galénique et leur méthode d'administration. L'ensemble du processus d'administration a été observé, si la forme galénique était modifiée, cela était noté par l'observateur.

d) Evaluation de la précision de la dose administrée

i) *Gélules*

Pour chaque lot, la teneur de 10 gélules a été analysée après simulation d'une administration. Ouverture de la gélule et vidange de son contenu dans un mortier, puis dispersion dans 1 mL d'eau minérale. La solution obtenue est reprise à la seringue entérale, puis introduite dans une fiole jaugée afin d'être analysée selon le même protocole que précédemment. Ce protocole est résumé en figure n°3.

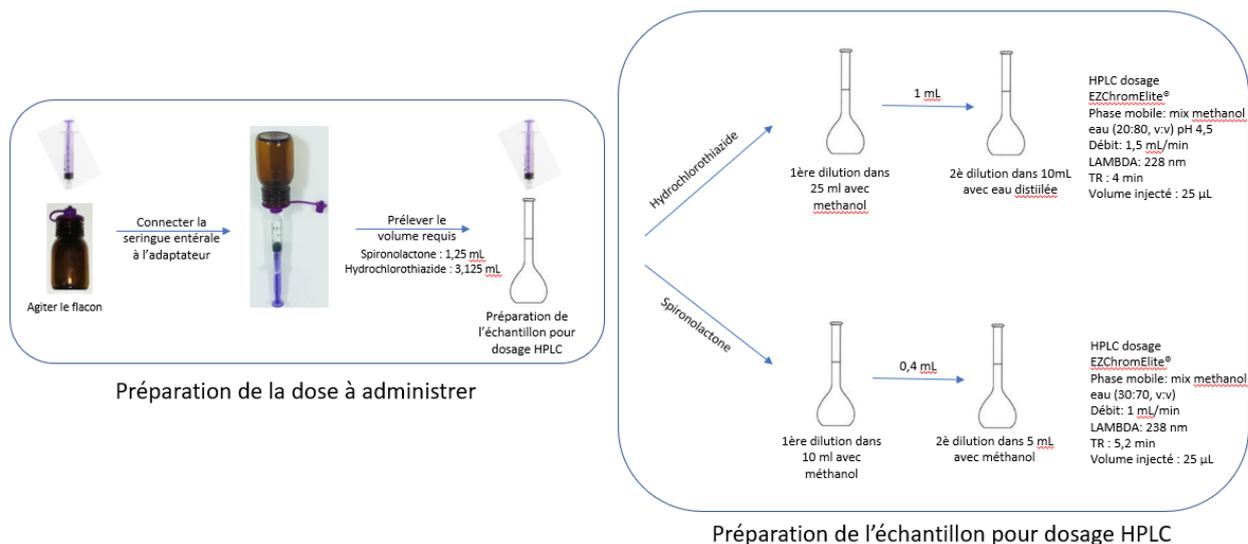
Figure 3 : Protocole pour l'évaluation de la dose administrée à partir de gélules



ii) Suspensions buvables

Concernant les suspensions buvables, le volume requis pour obtenir la dose de 6,25 mg a été calculé en fonction de chaque concentration, soit 1,25 mL pour la spironolactone et 3,125 mL pour l'hydrochlorothiazide. Ces volumes ont été prélevés à l'aide de la seringue entérale permettant d'être le plus précis possible, en une seule prise afin d'être conforme aux méthodes d'administrations observées dans les services, soit une seringue de 2,5 mL pour la spironolactone et 5 mL pour l'hydrochlorothiazide. Le protocole récapitulatif est présenté en figure 4.

Figure 4 : Protocole d'évaluation de la dose administrée à partir de suspensions buvables



iii) Paramètres d'évaluation

Les teneurs obtenues après simulation d'administration ont été comparées à la teneur théorique (6,25mg) et aux teneurs obtenues lors du contrôle des lots.

Les paramètres étudiés ont été ; moyenne des teneurs et biais (à la concentration théorique), écart-type et coefficient de variation.

Pour chaque méthode d'administration, un test de Student a été réalisé afin de comparer les moyennes obtenues à la moyenne théorique (6,25mg).

2) Résultats

a) Contrôles des préparations

i) Gélules

- Uniformité de masse des préparations unidoses :

Les valeurs de xt obtenues sont respectivement de 117 mg, 102 mg et 99 mg pour les trois lots d'hydrochlorothiazide et de 107 mg, 112 mg et 117 mg pour les trois lots de spironolactone.

Ces masses théoriques étant inférieures à 300 mg, le critère d'acceptation est donc fixé à ± 10 % conformément à la Pharmacopée Européenne.

Aucune des valeurs xi pesées n'étaient en dehors des limites de ± 10 % de la valeur des xt correspondantes.

- *Uniformité de teneur :*

Les valeurs des dosages sont présentées en tableau 2 concernant les lots de spironolactone et en tableau 3 pour les lots d'hydrochlorothiazide.

Tableau 2 : Uniformité de teneur des gélules de spironolactone

	Gélules de spironolactone masse théorique 6,25mg			
	lot 1	lot 2	lot 3	total
Masse moyenne \pm EC (mg)	6,35 \pm 0,45	6,12 \pm 0,52	5,76 \pm 0,15	6,08 \pm 0,46
Coefficient de variation des masses (%)	7,1 %	8,5 %	2,6 %	7,6 %
Masse min (mg)	5,66	6,12	5,63	5,63
Masse max (mg)	6,87	6,69	6,06	6,87
Moyenne des biais \pm EC (%)	1,6 \pm 7 %	- 2,0 \pm 8 %	- 7,9 \pm 2 %	- 2,78 \pm 7 %

Tableau 3 : Uniformité de teneur des gélules d'hydrochlorothiazide

	Gélules d'hydrochlorothiazide masse théorique 6,25mg			
	lot 1	lot 2	lot 3	total
Masse moyenne \pm EC (mg)	5,92 \pm 0,23	5,85 \pm 0,31	6,11 \pm 0,15	5,96 \pm 0,34
Coefficient de variation des masses (%)	3,9 %	5,3 %	2,4 %	5,7 %
Masse min (mg)	5,63	5,63	5,65	5,63
Masse max (mg)	6,34	6,65	6,69	6,69
Moyenne des biais \pm EC (%)	- 5,3 \pm 4 %	- 6,3 \pm 5 %	- 2,1 \pm 7 %	- 4,6 \pm 5 %

ii) *Suspensions buvables*

Les résultats obtenus lors des contrôles de teneurs des suspensions buvables sont présentés en tableau 4 pour la Spironolactone et l'hydrochlorothiazide.

Tableau 4 : Uniformité de teneur des suspensions buvables

	Hydrochlorothiazide Concentration cible : 2 mg/mL		Spironolactone Concentration cible : 5 mg/mL	
	concentration moyenne (mg/mL)	biais moyen (%)	concentration moyenne (mg/mL)	biais moyen (%)
lot 1	2,02	0,99	5,09	1,81
lot 2	1,96	-1,83	5,29	5,82
lot 3	1,97	-1,48	4,85	3,02
total	1,98	- 0,77	5,08	3,55

b) *Enquête des modalités d'administration des formes orales*

Il existe un protocole d'administration pour chaque forme (solide et liquide) dans notre hôpital. Pour les comprimés, le protocole préconise de scinder le comprimé pour obtenir la dose requise, puis de l'écraser dans un mortier avant administration. Pour les gélules, il est préconisé de l'ouvrir et de mélanger la poudre à l'alimentation ou à la boisson. En ce qui concerne les formes liquides telles que les suspensions orales, il est recommandé d'utiliser une seringue entérale et un adaptateur seringue / bouteille pour effectuer l'administration. L'observation des pratiques a montré que les infirmières mélangeaient toujours les comprimés écrasés ou la poudre obtenue d'une gélule avec de l'eau. Les observations ont montré que ce protocole était respecté pour toutes les administrations.

Pour les suspensions orales, nous utilisons un dispositif spécial : un bouchon de transfert seringue / flacon, ce dispositif s'adapte sur le flacon et permet la connexion d'une seringue entérale avec raccord ENFit. La seringue est à usage unique, puis le flacon est fermé à l'aide du bouchon.

c) Comparaison des doses administrées : gélules vs suspensions buvables

Les doses obtenues après simulation d'une administration de gélules et de suspensions buvables sont présentées en tableau 6 et 7 pour la spironolactone et 8 et 9 pour l'hydrochlorothiazide.

Le récapitulatif de tous ces résultats se trouve en tableau 10, ainsi que les valeurs tu test de Student de comparaison des moyennes obtenues à la masse théorique. La valeur de t lue dans la table de Student pour un risque $\alpha = 5\%$ étant de 1,96.

Tableau 5 : Masses obtenues après simulation d'administration de gélules de spironolactone

	Gélules de spironolactone masse théorique 6,25mg			
	lot 1	lot 2	lot 3	total
Masse moyenne \pm EC (mg)	1,27 \pm 0,51	1,00 \pm 0,57	0,88 \pm 0,28	1,05 \pm 0,48
Coefficient de variation des masses (%)	40,3 %	56,8 %	31,7 %	45,9 %
Masse min (mg)	0,44	1,00	0,54	0,44
Masse max (mg)	1,97	2,40	1,36	2,40
Moyenne des biais \pm EC (%)	- 79,6 \pm 8 %	- 83,9 \pm 9 %	- 85,8 \pm 4 %	- 83,1 \pm 8 %

Tableau 6 : Masses obtenues après simulation d'une administration de suspensions buvables de spironolactone

	Suspensions buvables spironolactone masse théorique 6,25mg			
	lot 1	lot 2	lot 3	total
Masse moyenne \pm EC (mg)	6,11 \pm 0,31	6,06 \pm 0,26	6,17 \pm 0,36	6,15 \pm 0,32
Coefficient de variation des masses (%)	5,1 %	4,3 %	5,9 %	5,2 %
Masse min (mg)	5,77	6,06	5,73	5,73
Masse max (mg)	6,64	6,38	6,71	6,71
Moyenne des biais \pm EC (%)	- 2,2 \pm 5 %	- 3,1 \pm 4 %	- 1,3 \pm 6 %	- 2,1 \pm 5 %

Tableau 7 : Masses obtenues après simulation d'administration de gélules d'hydrochlorothiazide

	Gélules hydrochlorothiazide masse théorique 6,25 mg			
	lot 1	lot 2	lot 3	total
Masse moyenne ± EC (mg)	3,45 ± 0,83	3,43 ± 0,48	2,27 ± 0,50	3,05 ± 0,81
Coefficient de variation des masses (%)	24,1 %	14,1 %	22,1 %	26,6 %
Masse min (mg)	1,62	2,62	1,53	1,53
Masse max (mg)	4,9	4,36	3,3	4,9
Moyenne des biais ± EC (%)	- 44,7 ± 13 %	- 45,0 ± 8 %	- 63,7 ± 9 %	- 51,2 ± 13 %

Tableau 8 : Masses obtenues après simulation d'une administration de suspensions buvables d'hydrochlorothiazide

	Suspensions buvables hydrochlorothiazide masse théorique 6,25mg			
	lot 1	lot 2	lot 3	total
Masse moyenne ± EC (mg)	6,51 ± 0,23	6,17 ± 0,31	6,16 ± 0,32	6,26 ± 0,33
Coefficient de variation des masses (%)	3,6%	5,0%	5,2%	5,2%
Masse min (mg)	5,97	5,69	5,78	5,69
Masse max (mg)	6,7	6,51	6,66	6,77
Moyenne des biais ± EC (%)	-4,2 ± 4 %	1,3 ± 5 %	1,5 ± 5 %	-0,20 ± 5 %

Tableau 9 : Tableau récapitulatifs des contrôles de teneurs des préparations

	Spironolactone masse théorique 6,25 mg		Hydrochlorothiazide masse théorique 6,25 mg	
	gélules	suspensions buvables	gélules	suspensions buvables
Masse moyenne ± EC (mg)	1,05 ± 0,48	6,15 ± 0,32	3,05 ± 0,84	6,29 ± 0,33
Coefficient de variation des masses (%)	45,9 %	5,0 %	27,5 %	5,2 %
Masse min (mg)	0,36	5,7	1,53	5,69
Masse max (mg)	2,4	6,71	4,9	6,77
Moyenne des biais ± EC (%)	- 83,1 ± 8 %	- 2,1 ± 5 %	- 51,2 ± 13 %	- 0,2 ± 5 %
t-student value	59,33	1,71	20,86	0,66

III. Etude de stabilité microbiologique de suspensions buvables sans conservateur

1) Matériels et méthodes

a) Fabrication

Pour cette étude, 2 lots de suspensions de chaque PA ont été réalisés. La concentration retenue après analyse des prescriptions était de 5 mg/mL pour la spironolactone et 2 mg/mL pour l'hydrochlorothiazide. La préparation de ces suspensions a été réalisée selon les Bonnes Pratiques de Préparations (22) et selon les instructions du fournisseur, par du personnel formé et qualifié. La préparation s'est déroulée dans l'enceinte du préparatoire, sur la paillasse dans la zone destinée aux préparations de formes orales. La fabrication s'est déroulée selon le même protocole que précédemment à savoir, 400mg d'hydrochlorothiazide ou 1 g de spironolactone ont été pesés et broyés si besoin. Puis la poudre a été mélangée à 13,6 g de Syrspend® SF PH4 Dry jusqu'à homogénéisation. Ensuite de l'eau stérile versable a été rajoutée progressivement sous agitation continue jusqu'à l'obtention du volume final de 200mL .

Les suspensions ainsi obtenues ont été réparties en 2 conditionnements différents : un flacon multidose de 100 mL et 10 flacons unidoses de 10 mL. Tous les flacons sont des flacons en verre brun de type I et ont été conservés à 4°C.

b) Validation des essais microbiologiques

Selon le chapitre 5.1.4 de la Pharmacopée Européenne, les préparations aqueuses non stériles pour usage oral doivent répondre aux critères suivants (36) :

- Germes Aérobie Totaux (DGAT) < 10² ufc/mL
- Moisissures et Levures Totales (DMLT) < 10¹ ufc/mL
- Absence d'*Escherichia Coli*

Pour cela, deux essais doivent être réalisés : l'essai de dénombrement microbien (37) et la recherche de micro-organismes spécifiés (38).

i) *Essai de dénombrement microbien*

Selon la monographie 2.6.12 de la Pharmacopée Européenne, la fertilité des milieux utilisés ainsi que l'applicabilité de la méthode doivent être établies afin de valider la méthode avant une étude de stabilité microbiologique.

La Pharmacopée propose 3 méthodes possibles :

- Filtration sur membrane
- Dénombrement sur plaques (ensemencement en profondeur ou étalement en surface)
- Méthode du Nombre le Plus Probable (NPP)

Après concertation avec l'unité de microbiologie nous avons décidé de choisir la méthode de dénombrement sur plaque, avec un étalement en surface, pour des raisons techniques, cette méthode étant moins lourde à réaliser.

- *Fertilité*

La fertilité correspond à l'aptitude du milieu à permettre la pousse des micro-organismes en question. Ces microorganismes et les conditions de réalisation de cet essai sont décrits dans le tableau 10. Ce test consiste à contaminer un milieu par un inoculum inférieur à 100 UFC de chaque micro-organisme, puis dénombrement des colonies obtenues après incubation selon les modalités prescrites. Cet essai est considéré comme positif lorsque le dénombrement de la souche en question ne diffère pas de plus d'un facteur 2 de la valeur calculée pour un inoculum standardisé.

- *Applicabilité*

L'applicabilité correspond à l'aptitude de l'essai à permettre la détection des microorganismes demandés en présence du produit à tester. Pour cela, la Pharmacopée Européenne préconise de diluer le produit à tester au 1/10 dans une solution peptonée au chlorure de sodium, puis de contaminer cette dilution avec un inoculum de chaque microorganisme inférieur à 100 UFC. Les résultats des dénombrements obtenus après incubation selon les modalités prescrites (tableau 10) seront comparés aux contrôles positifs constitués uniquement de diluant contaminés par les inocula.

Afin de vérifier les conditions opératoires, un contrôle négatif est réalisé avec uniquement du diluant, sans contamination par l'inoculum. Aucune pousse microbienne ne doit être détectée.

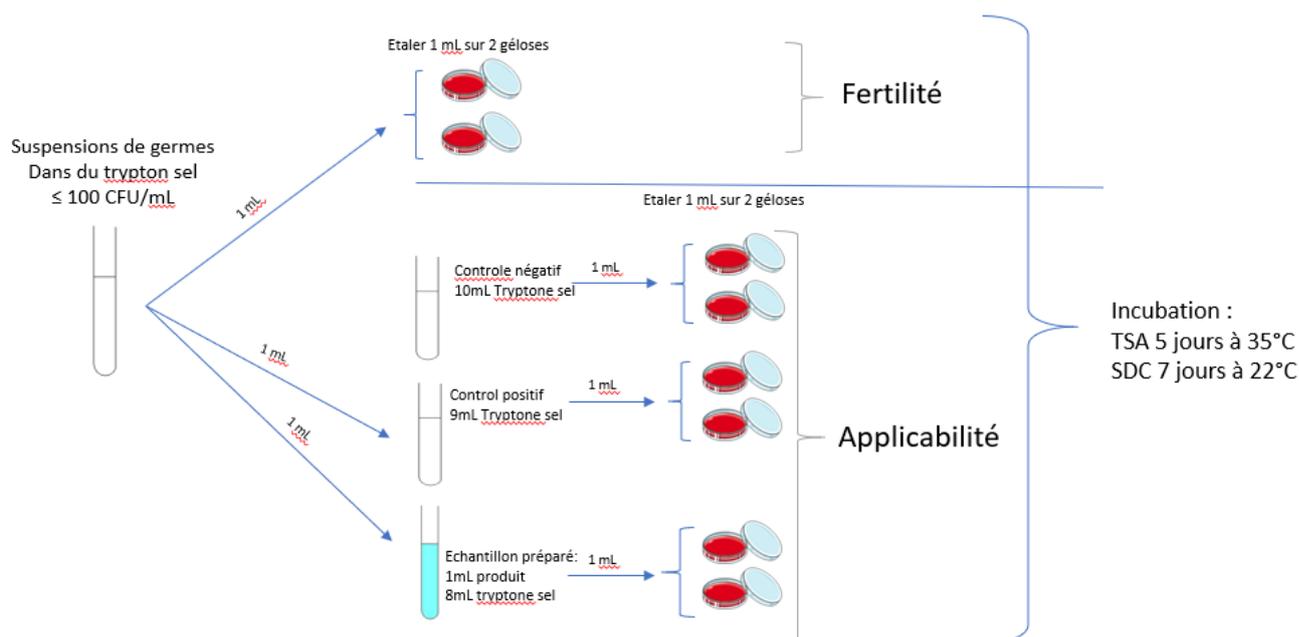
Le protocole de ces essais est résumé en figure 6.

Tableau 10 : Conditions de validation de l'essai de dénombrement

Micro-organismes		Fertilité		applicabilité	
		DGAT	DMLT	DGAT	DMLT
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	milieu utilisé t° incubation temps de pousse	gélose aux peptones de caséine et soja (TSA) 1 mL de ≤ 100 CFU 35°C ≤ 3 jours		TSA 1mL de produit dilué avec suspensions de germes ≤ 100 CFU 35°C ≤ 3 jours	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	milieu utilisé t° incubation temps de pousse	TSA 1 mL de ≤ 100 CFU 35°C ≤ 3 jours		TSA 1mL de produit dilué avec suspensions de germes ≤ 100 CFU 35°C ≤ 3 jours	
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	milieu utilisé t° incubation temps de pousse	TSA 1 mL de ≤ 100 CFU 35°C ≤ 3 jours		TSA 1mL de produit dilué avec suspensions de germes ≤ 100 CFU 35°C ≤ 3 jours	
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	milieu utilisé t° incubation temps de pousse	TSA 1 mL de ≤ 100 CFU 35°C ≤ 5 jours	gélose Sabouraud-dextrosé (SDC) ≤ 100 CFU 22°C ≤ 5 jours	TSA 1mL de produit dilué avec suspensions de germes ≤ 100 CFU 35°C ≤ 5 jours	SDC 1mL de produit dilué avec suspensions de germes ≤ 100 CFU 22°C ≤ 5 jours
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	milieu utilisé t° incubation temps de pousse	TSA 1 mL de ≤ 100 CFU 35°C ≤ 3 jours	SDC ≤ 100 CFU 22°C ≤ 5 jours	TSA 1mL de produit dilué avec suspensions de germes ≤ 100 CFU 35°C ≤ 3 jours	SDC 1mL de produit dilué avec suspensions de germes ≤ 100 CFU 22°C ≤ 5 jours

Afin de valider l'applicabilité de la méthode, les résultats des dénombrements obtenus avec les échantillons préparés sont comparés aux dénombrements des contrôles positifs, ces valeurs ne peuvent différer de plus d'un facteur 2 de la valeur des contrôles positifs.

Figure 5 : Mode opératoire validation de l'essai de dénombrement



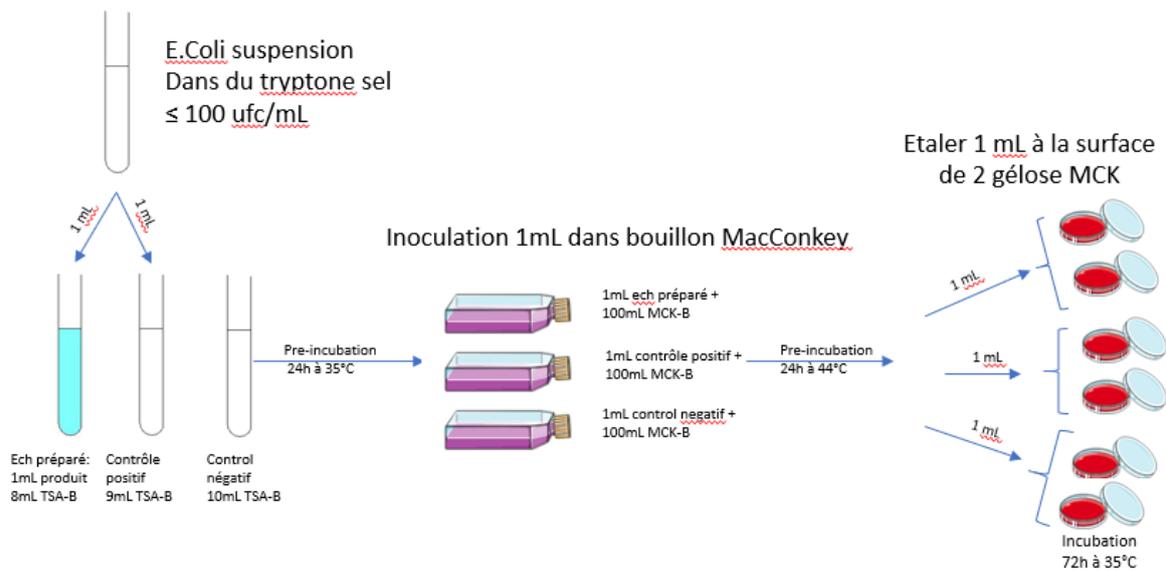
ii) Recherche de microorganismes spécifiques

Cet essai a été réalisé selon les modalités du chapitre 2.6.13 de la Pharmacopée Européenne (38). C'est un essai qualitatif et non quantitatif contrairement au précédent. Il permet de contrôler l'absence microorganisme spécifié, ici *Escherichia coli*.

Les mêmes types de contrôles ont été réalisés : contrôles positifs (diluant + germes), contrôles négatifs (diluant) et échantillons préparés (produit + diluant + germes). La méthode est validée si elle permet de détecter une pousse caractéristique : à savoir un changement de couleur du bouillon de MacConkey (rose/violet vers jaune) et la présence de colonies rouges sur gélose de MacConkey.

Le protocole détaillé de cet essai est décrit en figure 6.

Figure 6 : Validation essai de recherche de microorganismes spécifiques



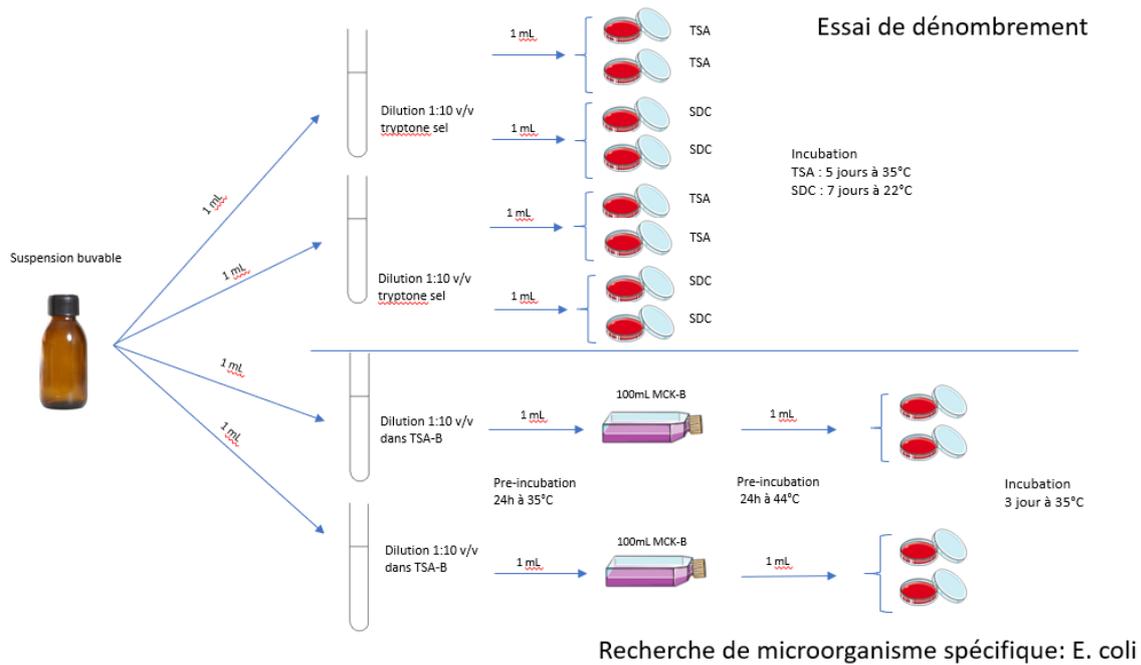
c) Etude de stabilité microbiologique

A J0, deux lots de suspensions buvables de chaque molécule ont été préparés, dans 2 conditionnements différents afin d'étudier deux types de stabilités microbiologiques :

- Unidoses de 10 mL pour évaluer la stabilité microbiologique avant ouverture. Ces flacons ont été testés et ouverts pour la première fois à J0, J7, J14, J28, J42 et J60.
- Multidoses pour tester la stabilité microbiologique en conditions réelles d'utilisation. Ces flacons ont été ouverts et prélevés deux fois par jour afin de simuler une prise. Ils ont été testés tous les jours de J0 à J7 puis à J14, J21 et J28.

Pour chaque flacon analysé, un test de dénombrement ainsi qu'un test de recherche d'*E.coli* a été effectué en duplicata, selon le protocole schématisé en figure 7.

Figure 7 : Résumé protocole étude de stabilité pour un flacon



d) Matériel utilisé

Les différents matériels, milieux et souches de références utilisés sont les suivants :

- Bouillon tryptone sel (BioMérieux® référence AEB611496)
- Bouillon Mac Conkey, flacon de 100 mL (BioMérieux® référence 42622)
- Bouillon Trypticase Soja, tube de 9mL (BioMérieux® référence 42100)
- Gélose Sabouraud (BioMérieux® référence 43596)
- Gélose Trypticase soja (BioMérieux® référence 43011)
- Gélose Mac Conkey (BioMérieux® référence 43141)
- Pastilles *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538 eurofin® batch number 3100111 -A1728-3404)
- Pastilles *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9207 eurofin® batch number 3070101 - A1825- 3616)
- Pastilles *Bacillus subtilis* (CCM 1999 eurofin® batch number 3020101 -A1828- 3480)
- Pastilles *Candida albicans* (ATCC 10231 eurofin® batch number 3030101 -A1727-3283)
- Pastilles *Aspergillus brasiliensis* (ATCC 16404 eurofin® batch number 3010101 - A1727- 3318)

2) Résultats

a) Validation des essais microbiologiques

Concernant l'essai de dénombrement, toutes les boîtes de pétri des essais de fertilité et d'applicabilité (contrôles positifs, échantillons testés) sont revenues positives, excepté les contrôles négatifs.

De même concernant l'essai de recherche de micro-organisme spécifique (*E.coli*), les boîtes pour la fertilité et applicabilité sont revenues positives, avec observations de colonies rouges (CR) spécifiques sur les géloses de MacConkey excepté pour les contrôles négatifs (figure 8).

Les résultats détaillés de ces deux essais sont retrouvés tableau 11

Figure 8 : Résultat recherche E. coli

	Bouillon MCK Après pré-incubation 24h à 44°C	Gélose MCK Après incubation 72h à 35°C
Contrôle négatif		
Contrôle positif	 Changement de couleur	 Colonies rouges

Tableau 11 : Résultats des validations de méthodes microbiologiques

germe	milieu	unité	Fertilité	Applicabilité			
				Contrôle positif	Spironolactone	Hydrochlorothiazide	Contrôle négatif
<i>P.aeruginosa</i>	TSA	moyenne ufc/mL	41,6	5,6	4,5	6,3	-
<i>S.aureus</i>	TSA		70	7	8,3	5	-
<i>B.subtilis</i>	TSA		70,6	6,3	5	8	-
<i>C.albicans</i>	TSA		29	3,6	3	3,3	-
	SDC		33	3,6	3	4,6	-
<i>A.brasiliensis</i>	TSA		56,6	11	11,3	9,3	-
	SDC		72	9,6	8,6	10,6	-
<i>E.coli</i>	MCK B			+	+ (CR)	+ (CR)	+ (CR)
	MCK		52	+ (CR)	+ (CR)	+ (CR)	-

b) Etude de stabilité microbiologique

i) *Conservation à long terme*

Aucun des flacons testés en duplicata n'a présenté de pousse en dehors des limites imposées durant les 60 jours de l'étude. La présence d'*E.coli* n'a jamais été mise en évidence non plus.

ii) *Conservation après ouverture*

Un des quatre lots testés (un lot de Spironolactone) a été contaminé à J14 par une levure. Les 4 milieux de sabouraud testés étaient complètement envahis rendant impossible le dénombrement. Aucun des trois autres lots n'a présenté de contamination, qu'elle soit bactérienne ou mycologique. De même la présence d'*E.coli* n'a jamais été mise en évidence durant les 28 jours d'étude.

IV. Discussion

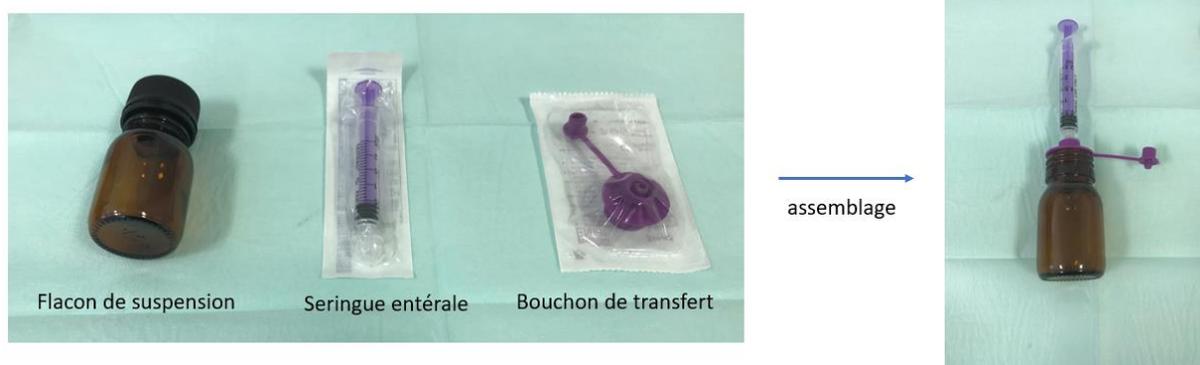
1) Enquête des modalités d'administration des formes orales

Avec cette enquête nous avons pu voir que plusieurs formes galéniques orales étaient administrées aux enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique et notamment des formes solides. Afin de rendre ces formes administrables, les comprimés sont systématiquement broyés et les gélules ouvertes, la poudre obtenue est ensuite dispersée dans un faible volume de liquide (eau minérale). Ces observations sont en accord avec les pratiques relevées dans d'autres hôpitaux (3). Cependant bien que ces pratiques soient largement répandues, il n'existe pas réellement de recommandations sur les modalités d'administration ni sur la forme galénique à préférer, chaque forme ayant ses avantages et ses inconvénients.

De même, aucune donnée de la littérature n'est disponible concernant la précision de la dose réellement administrée (28). En effet de par ces processus d'administration, la perte de principe actif est supposée par plusieurs auteurs mais jamais quantifiée (4). Cette précision peut être affectée par plusieurs facteurs, par exemple la solubilité du PA. En effet avec un PA non hydrosoluble, la dissolution du PA ne peut se faire avec ces techniques d'administration, cela peut conduire à une inhomogénéité de la solution obtenue et une dose administrée incorrecte.

Les suspensions buvables préparées par la pharmacie sont administrées à l'aide d'un dispositif spécial. Un bouchon de transfert flacon/seringue uniquement pour usage entérale est adapté sur le flacon, sur lequel une seringue entérale pourra être connectée (figure 9). Le flacon est systématiquement agité par retournements afin d'assurer l'homogénéité de la suspension avant le prélèvement de la dose adéquate.

Figure 9 : Dispositif pour l'administration de suspension buvable



2) Contrôles des préparations

Une récente étude parue dans l'International Journal of Pharmaceutical Compounding en 2017 avait comparé la précision de la teneur de suspensions buvables vs celle de gélules préparées. Il en ressortait le fait que bien souvent pour les préparations magistrales de gélules, seule une uniformité de masse était réalisée, or même si celle-ci est correcte, cela ne veut pas dire que la préparation satisfait à l'uniformité de teneur. En effet au vu de leurs résultats, on peut voir que même si l'essai d'uniformité de masse est satisfait, la dose contenue dans les gélules peut varier jusqu'à 25% (39). C'est pourquoi nous avons choisi de réaliser également un essai d'uniformité de teneur pour nos gélules.

Les résultats obtenus que ce soit pour les gélules ou les suspensions buvables montrent que toutes les préparations réalisées satisfont aux essais d'uniformités de masse et de teneur. Tous ces résultats montrent des biais inférieurs à 10 % ce qui veut dire que les préparations ont été correctement réalisées et peuvent délivrer la dose attendue si elles sont correctement administrées.

3) Comparaison des doses administrées

Afin d'identifier si les techniques d'administration observées ont un impact sur la précision de la dose administrée, nous avons décidé de simuler ces conditions et de procéder au dosage de la dose préparée. Pour chaque molécule, 2 essais ont été réalisés, simulation

d'administration de gélules et de suspensions buvables. De grandes variations ont été observées entre ces deux formes galéniques.

En effet, concernant l'administration de gélules, quelque soit le PA étudié, la dose administrée était toujours inférieure à la dose théorique. Ce sous-dosage pouvant même aller jusqu'à 92% (masse minimale obtenue avec le lot 2 de Spironolactone). De même, en plus du sous-dosage très important observé, on peut également noter la valeur élevée du coefficient de variation des masses, ceci impliquant une très grande variabilité d'une administration à l'autre. Au vu de ces résultats nous pouvons dire que la technique d'administration a un fort impact sur la précision de la dose finale, en effet les lots testés ont été préalablement contrôlés aux bonnes doses avec très peu de variation, cependant après simulation d'administration, on ne retrouve pas la totalité de la dose préparée.

La différence obtenue semble cependant moins importante avec l'hydrochlorothiazide. Cette différence pourrait s'expliquer de par la solubilité relative de ce PA dans l'eau (722 mg/L) contrairement à la Spironolactone, très insoluble (22 mg/mL) (40,41). En effet, un PA non soluble dans l'eau ne peut pas se dissoudre lors de cette technique, ce qui a été observé lors de la préparation des doses de Spironolactone. Une fois le contenu de la gélule dispersé dans un millilitre d'eau dans un mortier, de la poudre restait insoluble et collée aux parois du mortier, impossible à récupérer à l'aide de la seringue.

De même la perte de PA peut aussi s'expliquer du fait du volume repris à la seringue inférieur au volume ajouté, en moyenne il n'était possible de récupérer qu'environ 0,9 mL.

Les résultats obtenus après simulation d'administration des suspensions buvables sont quant à eux très différents des précédents. En effet ils répondent tous au critère d'acceptabilité de $\pm 10 \%$, avec un coefficient de variation au maximum de 5 %, ce qui montre une homogénéité de la précision de la dose administrée.

Ces résultats sont cependant à prendre avec du recul, ils constituent une première analyse de la précision de la dose, non encore réalisée jusqu'à ce jour. Les gélules semblent présenter de très mauvais résultats, mais une seule modalité d'administration a été étudiée avec un seul vecteur. Il serait intéressant pour aller plus loin de renouveler ces expériences avec différents liquides de dispersion (lait, julep gommeux), d'essayer différents volumes, supérieurs à 1 mL ainsi que d'autres récipients de dispersion afin d'améliorer la technique.

Cependant, nous pouvons affirmer que l'administration de suspensions buvables confère une très bonne précision de la dose avec très peu de variations lorsque la préparation est correctement réalisée et contrôlée. De plus ce sont les seuls résultats pour lesquels le test de Student de comparaison de la moyenne des doses administrées n'est pas significativement différent de la dose théorique, au seuil de significativité $\alpha = 5 \%$, que ce soit pour l'hydrochlorothiazide ou la spironolactone.

Toutefois, ces formes ne sont pas faciles à développer, et pas toujours adaptées aux nouveau-nés, notamment par la présence d'excipients à effets notoires utilisés comme conservateurs. De plus elles demandent des études de stabilité, qu'elles soient physico-chimiques ou microbiologiques. Enfin ces formes doivent répondre à des critères de palatabilités afin d'être acceptées par les enfants. Il nous a donc semblé intéressant de réaliser des suspensions buvables sans conservateur, afin d'être adaptées à la population pédiatrique d'âge inférieur à 6 ans. Du fait de l'absence de conservateur il nous a fallu mettre au point et valider une méthode microbiologique afin de satisfaire les essais de la Pharmacopée Européenne concernant la qualité des préparations non stériles pour usage oral.

4) Validation des méthodes microbiologiques

La Pharmacopée Européenne propose trois méthodes afin de réaliser l'essai de dénombrement microbien : la filtration sur membrane, le dénombrement sur plaque et la méthode du nombre le plus probable. La méthode de filtration sur membrane est la méthode la plus adaptée aux produits liquides pour usage oral où les microorganismes sont à une concentration très faible, cette méthode permet de « concentrer » les microorganismes en filtrant une grande quantité de produit, or les suspensions réalisées à l'aide du Syrspend® SF PH4 Dry étaient trop visqueuses pour être filtrées par conséquent cette méthode a été écartée. La méthode du nombre le plus probable présente une fidélité et une exactitude plus faibles que les autres, en effet elle se déroule en milieu liquide et repose sur l'utilisation d'une loi statistique (loi de Poisson) afin d'estimer le dénombrement. Nous avons donc choisi la méthode de dénombrement sur plaques. La technique de l'étalement en surface est moins lourde d'un point de vue technique que l'ensemencement en profondeur. Cependant la norme ISO 7218 précise que pour obtenir un résultat valable il faut compter au minimum 10

colonies par boîte de pétri dans le cas général, mais selon le chapitre « low counts » il est également possible de valider des résultats en dessous de cette limite (42).

Or, la Pharmacopée préconise pour cette méthode, une dilution du produit au dixième, et un étalement en surface de 0,1 mL de cet échantillon dilué, ce qui diminue fortement la sensibilité de la méthode (dilution d'un facteur 100). Après concertation avec l'équipe d'hygiène hospitalière nous avons décidé d'utiliser cette technique, en augmentant le volume de l'échantillon étalé en surface : à savoir 1 mL divisé sur 2 boîtes de pétri (soit environ 0,5 mL par boîte) ce qui revient à la même sensibilité que la méthode d'étalement en profondeur (1 mL par boîte).

Concernant la fertilité de l'essai de dénombrement microbien, toutes les boîtes comptées ont présenté des dénombrements inférieurs à 100 UFC/mL, quel que soit le germe testé. Ces résultats montrent que les milieux sont adaptés à la pousse de ces germes. Des résultats similaires ont été obtenus dans l'essai de recherche spécifique de micro-organismes.

Concernant l'applicabilité de la méthode utilisée pour le dénombrement microbien, tous les échantillons testés ont présenté une croissance microbienne, et aucun dénombrement obtenu n'a présenté de différence de plus d'un facteur 2 des valeurs des contrôles positifs. Cependant les lectures en présence de produits pouvaient être plus difficiles puisque nous avons observé que certains germes comme le *P. aeruginosa* et le *B. subtilis* s'étaient étalés dans le produit à tester (figure 10) Afin de faciliter le dénombrement, nous avons réalisé des lectures tous les jours afin de voir les nouvelles colonies apparaître avant qu'elles ne se superposent.

Figure 10 : Echantillons contaminés par *B.subtilis* et *P.aeruginosa*



De la même façon, l'obtention de suspensions de germes calibrées à une concentration inférieure à 100 ufc/mL n'a pas été aisée, nous avons dû tester plusieurs dilutions des pastilles pré-calibrées et recommencer plusieurs fois les tests de fertilité et d'applicabilité afin

d'obtenir des dénombrements dans les normes. Ces suspensions ont été reconstituées avec du bouillon tryptone sel, qui était le même diluant que pour les dilutions de l'échantillon.

Concernant l'applicabilité de l'essai de recherche de microorganisme spécifique, nous avons obtenus des résultats similaires entre les contrôles positifs et les échantillons à tester. En effet nous avons pu observer un changement de couleur du bouillon MacConkey (rose/violet vers le jaune) lors de la présence d'*E. coli*, ainsi que des colonies rouges d'aspects caractéristiques lors du repiquage de ces bouillons sur géloses de MacConkey.

Tous les contrôles négatifs, que ce soit pour l'essai de dénombrement ou la recherche de microorganisme spécifique sont revenus négatifs, ce qui démontre que les manipulations se sont déroulées dans des conditions correctes.

Par conséquent l'ensemble de ces résultats valide les méthodes de ces deux essais selon la Pharmacopée Européenne ce qui nous permet de réaliser l'étude de stabilité microbiologique.

5) Etude de stabilité microbiologique

Les préparations aqueuses pour usage oral sont parmi les préparations les plus à risque de contamination microbiologique durant leur utilisation. Afin de prévenir ce problème, des conservateurs antimicrobiens sont habituellement ajoutés à la formulation. Cependant comme nous avons pu le voir en première partie, ces excipients font partie des excipients à effet notoire et leur utilisation doit être évitée pour un usage pédiatrique c'est pourquoi nous avons choisi un véhicule sans agent conservateur. De ce fait, ces formulations sont encore plus à risque de contamination pouvant introduire des microorganismes pathogènes chez les nourrissons. En outre, ces organismes pathogènes peuvent être extrêmement préjudiciables aux enfants immunodéprimés. Par conséquent, la qualité microbiologique de ces préparations aqueuses pour usage oral est un facteur très important pour les patients susmentionnés. De plus, la présence de certains micro-organismes dans des préparations non stériles peut potentiellement réduire, voire inactiver l'activité thérapeutique du produit.

Pour rappel, la Pharmacopée Européenne exige que les préparations aqueuses non stériles pour usage oral répondent aux critères suivants :

- DGAT : dénombrement inférieur à 10^2 UFC/mL
- DMLT : dénombrement inférieur à 10^1 UFC/mL et une
- Absence d'*E.coli* dans 1 mL d'échantillon

Lorsqu'un critère d'acceptation est prescrit en matière de qualité microbiologique, il est interprété comme suit :

- 10^1 UFC : nombre maximal acceptable = 20,
- 10^2 UFC : nombre maximal acceptable = 200.

Par conséquent selon notre protocole, ces critères sont respectés si l'on retrouve au maximum 20 UFC par millilitre d'échantillon dilué pour les DGAT et 2 UFC pour les DMLT.

Les résultats observés lors de l'étude de stabilité microbiologique avant ouverture montrent que tous les échantillons respectent ces critères durant les 60 jours de l'étude. En effet aucun dénombrement n'a dépassé les limites et la présence de *E. coli* n'a jamais été retrouvée. Nous pouvons donc affirmer que les suspensions buvables de ces deux PA sont stables microbiologiquement durant 60 jours avant utilisation lorsqu'elles sont conservées à la température de +4°C.

Des résultats différents ont été obtenus après ouverture lors de la simulation des conditions réelles d'utilisation. En effet, un des lots de Spironolactone a été contaminé par une levure à J14, cette contamination a pu avoir lieu lors des manipulations du flacon par l'opérateur. Effectivement nous avons su ultérieurement qu'un des opérateurs ayant réalisé les prélèvements de simulation de prises était lui-même contaminé par une levure. Malheureusement, ce germe n'a pas pu être identifié.

Ces résultats sont différents de ceux retrouvés dans la littérature avec des formulations contenant des conservateurs antimicrobiens. En effet ces études ne montrent aucune croissance microbienne en conditions d'utilisation (43) ce qui prouve que notre formulation sans conservateur est bien plus à risque de contamination.

Durant cette étude, les manipulations des flacons multidoses ont été réalisées sans aucune recommandation au préalable. Nous voyons donc que ces pratiques peuvent mener à des contaminations microbiennes. Des recommandations devraient donc être données quant à la

manipulation durant l'utilisation afin de minimiser les risques : l'opérateur devrait porter des gants ou à défaut se laver les mains avant de toucher aux flacons.

Avec ces résultats, la stabilité microbiologique à long terme peut être fixée à 60 jours avant ouverture. Après ouverture les suspensions buvables ne doivent pas être gardées trop longtemps du fait du risque potentiel de contamination. En pratique nous avons décidé de fixer la stabilité après ouverture à 7 jours. De plus nous avons fixé le volume de chaque flacon à 15 mL afin de respecter cette limite. En effet ce volume ne devrait pas permettre une utilisation prolongée puisque la suspension serait épuisée en quelques jours (7j maximum pour une posologie de 2 mL/j).

CONCLUSION

La pédiatrie est particulièrement impactée par le manque de spécialités médicamenteuses, obligeant des utilisations hors autorisation de mise sur le marché de médicaments non adaptés en termes de dose ou de galénique. De fait, les personnels soignants et les préparatoires pharmaceutiques consacrent une partie importante de leur activité à l'adaptation et à la préparation de médicaments afin de pouvoir assurer les prises en charge thérapeutiques.

Notre étude est la première à évaluer la précision de la dose réellement administrée. Les résultats montrent une grande différence entre 3 formes galéniques avec la précision la plus importante obtenue pour les formes orales liquides. L'administration de ces dernières permet d'atteindre systématiquement la dose voulue. En revanche, les formes orales solides sont associées à un sous-dosage important pouvant aller jusqu'à 90% de la dose attendue. Cela montre l'importance d'évaluer les pratiques d'administration afin de pouvoir proposer les techniques entraînant une perte de principe actif la plus faible. D'après nos résultats, l'utilisation des formes orales liquides doit être privilégiée par rapport à l'utilisation des formes orales solides.

Nous avons également démontré la stabilité microbiologique de suspensions formulées sans conservateurs, que ce soit avant ouverture ou en utilisation. Cela permettra de réduire l'exposition des nouveau-nés aux excipients à effet notoire pouvant être particulièrement délétères dans cette population.

En conclusion, cette étude a permis de démontrer la capacité des formes orales liquides à l'administration précise, facile et sécurisée de principes actifs à la population pédiatrique. Ces éléments doivent être pris en compte par le prescripteur et le pharmacien pour une prise en charge thérapeutique optimale. Enfin, la précision de l'administration ne s'entend que pour des préparations correctement dosées, il convient donc d'évaluer leur stabilité au cours du temps, notamment bactériologique pour celles formulées sans conservateur.

Références

1. Bélorgey C. . Le règlement pédiatrique européen . Guideline européenne « éthique et essais cliniques en pédiatrie ». Afssaps. oct 2006;
2. Ménétré S, Weber M, Socha M, Le Tacon S, May I, Schweitzer C, et al. Préparation et administration des médicaments dans les services de pédiatrie. Évaluation des pratiques des soignants. Archives de Pédiatrie. avr 2018
3. Fontan JE, Mille F, Brion F. L'administration des médicaments à l'enfant hospitalisé. Archives de Pédiatrie oct 2004
4. Brion PF. Médicaments en pédiatrie Inadaptés, mais aussi difficiles à administrer ? Académie nationale de Pharmacie. oct 2004
5. Reflection paper: formulation of choice for the paediatric population. European Medicines Agency. juil 2006
6. Pozas M, Rodriguez M, Valls i Soler A, Vozmediano V. Considerations about paediatric dosing: From birth to adulthood, pharmacokinetics and pharmacodynamics. International Journal of Pharmaceutics. août 2014
7. Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. British Journal of Clinical Pharmacology. juin 2005
8. Worl Health Organization. Development of paediatric medicines, points to consider in formulation. Technical Report Series. 2012
9. Pawar S, Kumar A. Issues in the Formulation of Drugs for Oral Use in Children. Pediatr Drugs.2002
10. Haywood A, Glass BD. Pharmaceutical excipients : where do we begin? Australian Prescriber. 1 août 2011
11. Ernest TB, Elder DP, Martini LG, Roberts M, Ford JL. Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges. Journal of Pharmacy and Pharmacology. août 2007
12. Nellis G, Metsvaht T, Varendi H, Toompere K, Lass J, Mesek I, et al. Potentially harmful excipients in neonatal medicines: a pan-European observational study. Archives of Disease in Childhood. juill 2015
13. European Medicines Agency. Questions and answers on benzoic acid and benzoates used as excipients in medicinal products for human use. 2017.
14. Reflection paper use methyl-propylparaben excipients human medicinal products oral use. European Medicines Agency. oct 2015 .
15. Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS. Concentrations of parabens in human breast tumours. Journal of Applied Toxicology. janv 2004
16. Yakkundi S, Mulla H, Pandya H, Turner MA, McElnay J. Quantitative analysis of methyl and propyl parabens in neonatal DBS using LC–MS/MS. Bioanalysis. juin 2016

17. Turner MA, Duncan JC, Shah U, Metsvaht T, Varendi H, Nellis G, et al. Risk assessment of neonatal excipient exposure: Lessons from food safety and other areas. *Advanced Drug Delivery Reviews*. juin 2014
18. Questions and Answers on Ethanol in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use' (CPMP/463/00). janv 2014;
19. Christiansen N. Ethanol exposure through medicines commonly used in paediatrics. *Archives of disease in childhood - Education & practice edition*. avr 2015
20. Abraham J. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: Brouder A, Tietje C, éditeurs. *Handbook of Transnational Economic Governance Regimes*. Brill; 2009.
21. Journal Officiel de l'UE. Règlement Pédiatrique Européen. déc 2006
22. Afssaps. *Bonnes Pratiques de Préparation*. 2007.
23. Article L5121-1 du Code de la Santé Publique.
24. European Medicines Agency. *Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use*. 2013;
25. European Medicines Agency. *Guideline on the investigation of medicinal products in the term and preterm neonate*. juin 2009
26. HAS. *Sécurisation et autoévaluation de l'administration des médicaments Fiche 2 : Administration en pédiatrie*. juil 2011
27. V. Hue, I. Pruvost, A. Martinot. *Particularités pharmacologiques de l'enfant. Application à la prescription des médicaments et perfusions hydroélectrolytiques*. 2010;
28. *Promoting safety of medicines for children*. Geneva: World Health Organization; 2007.
29. Mornand A, Roth-Kleiner M, Hafen G, Barazzone C. Ancien prématuré avec dysplasie bronchopulmonaire : quelle prise en charge en 2014 ? *Revue médicale suisse*. oct 2014
30. Buck ML. *Clinical Experience with Spironolactone in Pediatrics*. *Annals of Pharmacotherapy*. mai 2005
31. Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels destinés à l'enfant. 3^{ème} liste. mars 2011
32. Waton. K. *Formes orales chez l'enfant de moins de 6 ans : Etat des lieux des difficultés rencontrées par les différents acteurs du circuit du médicament*. Thèse sept 2015
33. Bruns C, Ober M. *Development and Preparation of Oral Suspensions for Paediatric Patients – a Challenge for Pharmacists*. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy*. 27 avr 2018;
34. Chapitre 2.9.5. *Essais d'uniformité de masse des préparations unidoses*. In: *Pharmacopée Européenne*. 8.0.
35. Chapitre 2.9.6. *Uniformité de teneur des préparations unidoses*. In: *Pharmacopée Européenne*. 8.0.

36. Chapitre 5.1.4. Qualité microbiologique des produits pharmaceutiques non stériles. In: Pharmacopée Européenne. 8.0.
37. Chapitre 2.6.12. Essai de dénombrement microbien. In: Pharmacopée Européenne. 8.0.
38. Chapitre 2.6.13. Recherche de microorganismes spécifiés. In: Pharmacopée Européenne. 8.0.
39. Dijkers E, Nanhekhan V, Thorissen A, Polonini H. Suspensions as a Valuable Alternative to Extemporaneous Compounded Capsules. International Journal of Pharmaceutical Compounding. 2017;
40. Pubchem. Hydrochlorothiazide [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3639>
41. Pubchem. Spironolactone [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5833>
42. Standard International ISO 7218 General requirements and guidance for microbiological examinations. Aout 2007
43. Fajolle V, Dujols C. Évaluation de suspensions orales pédiatriques de spironolactone, hydrochlorothiazide et captopril : stabilité microbiologique et revue d'utilisation clinique. 2005
44. Dispositifs doseur / d'administration des spécialités sous forme buvable en multidoses - Recommandations aux industriels. Avril 2016
45. Standard International. ISO 80369-3. Raccords de petite taille pour liquides et gaz utilisés dans le domaine de la santé — Partie 3: Raccords destinés à des applications entérales. 2016

Résumé :

Le manque de formes orales médicamenteuses adaptées à la population pédiatrique est un phénomène connu. Afin de combler ce manque les personnels soignants sont amenés à réaliser des manipulations pour rendre ces médicaments administrables, notamment pour les formes solides. Les formes liquides peuvent également poser des problèmes à cette population, puisqu'elles contiennent bien souvent des excipients à effet notoire comme les conservateurs antimicrobiens. Les objectifs de cette thèse étaient tout d'abord de comparer l'administration de différentes formes galéniques afin d'identifier la plus précise et dans un second temps, d'évaluer la stabilité microbiologique de suspensions buvables sans conservateur. Pour cela nous avons comparé les doses obtenues après simulation des pratiques d'administration d'une dose 6,25mg de Spironolactone et d'hydrochlorothiazide sous les formes de gélules et de suspensions buvables formulées sans conservateur. La stabilité microbiologique des suspensions buvables a été menée conformément aux recommandations de la Pharmacopée Européenne après validation des méthodes. Les résultats obtenus montrent que la forme galénique permettant l'administration de la dose la plus précise est la suspension buvable. Malgré l'absence de conservateur, celles-ci se sont révélées microbiologiquement stables 60 jours avant ouverture, cependant après ouverture le stockage doit être limité du fait des risques potentiels de contamination.

En conclusion cette étude a permis de trouver une forme galénique adaptée à la population pédiatrique permettant une administration facile, précise et sécurisée.

Mots-Clés : Pédiatrie, Administration, Précision de la dose, Suspensions buvables, Stabilité microbiologique, Conservateurs

SERMENT DE GALIEN

~~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

**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 j'y manque.

## **Résumé :**

Le manque de formes orales médicamenteuses adaptées à la population pédiatrique est un phénomène connu. Afin de combler ce manque les personnels soignants sont amenés à réaliser des manipulations pour rendre ces médicaments administrables, notamment pour les formes solides. Les formes liquides peuvent également poser des problèmes à cette population, puisqu'elles contiennent bien souvent des excipients à effet notoire comme les conservateurs antimicrobiens. Les objectifs de cette thèse étaient tout d'abord de comparer l'administration de différentes formes galéniques afin d'identifier la plus précise et dans un second temps, d'évaluer la stabilité microbiologique de suspensions buvables sans conservateur. Pour cela nous avons comparé les doses obtenues après simulation des pratiques d'administration d'une dose 6,25mg de Spironolactone et d'hydrochlorothiazide sous les formes de gélules et de suspensions buvables formulées sans conservateur. La stabilité microbiologique des suspensions buvables a été menée conformément aux recommandations de la Pharmacopée Européenne après validation des méthodes. Les résultats obtenus montrent que la forme galénique permettant l'administration de la dose la plus précise est la suspension buvable. Malgré l'absence de conservateur, celles-ci se sont révélées microbiologiquement stables 60 jours avant ouverture, cependant après ouverture le stockage doit être limité du fait des risques potentiels de contamination.

En conclusion cette étude a permis de trouver une forme galénique adaptée à la population pédiatrique permettant une administration facile, précise et sécurisée.

**Mots-Clés :** Pédiatrie, Administration, Précision de la dose, Suspensions buvables, Stabilité