



**HAL**  
open science

# Analyse des difficultés liées à l'administration de formes pharmaceutiques par sonde de nutrition entérale dans le cas de la gastrostomie et proposition de préparation hospitalière

Diane Zola

► **To cite this version:**

Diane Zola. Analyse des difficultés liées à l'administration de formes pharmaceutiques par sonde de nutrition entérale dans le cas de la gastrostomie et proposition de préparation hospitalière. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01377077

**HAL Id: dumas-01377077**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01377077>**

Submitted on 6 Oct 2016

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

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

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : [thesebum@ujf-grenoble.fr](mailto:thesebum@ujf-grenoble.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES  
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2016

N°

**ANALYSE DES DIFFICULTES LIEES A L'ADMINISTRATION  
DE FORMES PHARAMCEUTIQUES PAR SONDE DE  
NUTRITION ENTERALE DANS LE CAS DE LA  
GASTROSTOMIE ET PROPOSITION DE PREPARATION  
HOSPITALIERE**

THÈSE

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Diane ZOLA

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE

Le : 26/09/2016

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Aziz BAKRI (Professeur des Universités, Docteur en Pharmacie)

Membres :

Mme le Docteur Nawel KHALEF (Maître de Conférence), Directeur de thèse

M. le Professeur Eric FONTAINE (Professeur des Universités, Docteur en Médecine  
et Praticien Hospitalier)

Mme le Docteur Régine LE ROY (Docteur en pharmacie, Pharmacien Titulaire)

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen : SEVE Michel  
Vice-doyenne : DEMEILLIERS Christine

Année 2015-2016

**ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
MOINARD	Christophe	LABFA (U Inserm 1055)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

**PROFESSEURS EMERITES**

CALOP	Jean
GRILLOT	Renée
ROUSSEL	Anne-Marie

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 76 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 76 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 76 63 71 70



### MAITRES DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

BEDOUCH	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I)

### PROFESSEURS CERTIFIES

FITE	Andrée
GOUBIER	Laurence

### PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES (PAST/MAST)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

### PROFESSEURS AGREGES (PRAG)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
----------	---------------	---------

---

CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »  
IBS : Institut de Biologie Structurale  
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 76 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

## Remerciements

A Monsieur le Professeur Aziz BAKRI, merci de me faire l'honneur de présider ce jury et de m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse. Grâce à vos enseignements durant mon cursus universitaire, j'ai pu apprécier la galénique et en mesurer l'importance dans notre profession.

A Mme le docteur Nawel KHALEF, merci pour m'avoir guidé et conseillé afin de pouvoir mener à bien ce projet de thèse. Votre confiance, votre soutien et la pertinence de vos conseils ont été pour moi une aide plus que précieuse.

A Monsieur le Professeur Eric Fontaine, merci d'avoir accepté de juger mon travail et de nous apporter avec bienveillance votre expertise sur la nutrition artificielle.

A Mme le docteur Régine LE ROY, merci d'avoir été pour moi un modèle, de m'avoir donné cette envie extraordinaire de toujours aller plus loin et de m'avoir permise de grandir professionnellement. C'est pour moi à la fois un immense honneur de vous avoir dans mon jury et une grande joie de franchir cette nouvelle étape avec vous à mes côtés.

Aux infirmiers des services de pneumologie, Réanimation CVT et neurovasculaire pour leur amabilité et leur disponibilité.

A Monsieur OLEK pour son soutien et sa bienveillance.

A ma famille, merci pour toutes ces années de soutien sans faille qui m'ont permis d'avancer chaque jour. Merci maman pour ta gentillesse, ton amour inconditionnel et tout ce qui m'a permis de me construire. Grâce à toi, je suis fière d'être celle que je suis aujourd'hui. Merci Papa pour ton soutien et merci Nanine pour tous ces moments de complicités qui ont égayé mes journées.

A Lucile, Yann et Olivier, merci pour tous ces bons moments partagés qui font réaliser que la famille est une vraie ressource plus qu'indispensable.

A Binta et Laurentine, parce que seule je vais plus vite mais qu'avec vous je vais plus loin. Parce que vous avez partagés ces 6 longues années avec moi, qu'on a ris ensemble, pleuré ensemble et que cette aventure nous a fait grandir. Merci pour tout. Je n'oublierais jamais ces 6 longues années passées à vos côtés.

A mes amis de la faculté, du lycée et du collège : merci pour tous ces fous rires, ces souvenirs que l'on assumera ou pas, pour votre présence dans les bons moments comme dans les mauvais.

A Monsieur Clairet, merci de m'avoir donné ma chance, de m'avoir responsabilisé et permise de rêver.

A mes collègues des pharmacies des Alpins et Gambetta, merci pour votre patience et votre bienveillance.

## Liste des Abréviations

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIM 10 : Classification Internationale des Maladies 10<sup>ème</sup> révision

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

IPP : inhibiteur des pompes à protons

LP : Libération Prolongée

ODV : O-déméthylvenlafaxine

(OMÉDIT) : L'Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique de Haute-Normandie

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PA : Principe Actif

PEG : Gastrostomie Endoscopique percutanée

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PU : Polyuréthane

PVC : Polychlorure de vinyle

QSP : Quantité suffisante pour

RCP : Résumé des Caractéristiques Produits

SFNEP : Société Francophone de la nutrition clinique et métabolique

SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique

T2A : Tarification à l'activité

UMC : Unité Médico-chirurgicale

## TABLE DES MATIERES

<b>1</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>15</b>
1.1	Contexte .....	15
<b>2</b>	<b>Nutrition entérale .....</b>	<b>19</b>
2.1	Sondes d'alimentation entérale.....	21
2.1.1	<i>Le bouton de gastrostomie.....</i>	<i>25</i>
2.1.2	<i>Sonde de gastro-jéjunostomie .....</i>	<i>26</i>
2.1.3	<i>Sondes de pharyngostomie cervicale .....</i>	<i>26</i>
2.2	Les solutions nutritives .....	26
2.2.1	<i>Les mélanges polymériques .....</i>	<i>27</i>
2.2.2	<i>Les mélanges oligomériques ou semi-élémentaires.....</i>	<i>27</i>
2.2.3	<i>Les mélanges élémentaires .....</i>	<i>28</i>
2.2.4	<i>Les mélanges nutritifs spécifiques .....</i>	<i>28</i>
2.3	Les modes d'administration .....	31
2.3.1	<i>Les techniques d'administration .....</i>	<i>31</i>
2.3.2	<i>La chronologie d'administration .....</i>	<i>33</i>
2.4	Assistance nutritionnelle entérale et médicaments .....	34
2.4.1	<i>L'influence de la dénutrition protéino-énergétique.....</i>	<i>34</i>
2.4.2	<i>La problématique des incompatibilités et des interactions médicamenteuses .....</i>	<i>35</i>
<b>3</b>	<b>Formes pharmaceutiques et nutrition entérale .....</b>	<b>37</b>
3.1	Rappel et généralités sur les formes pharmaceutiques.....	37
3.1.1	<i>Généralités .....</i>	<i>37</i>
3.1.2	<i>Définitions de quelques formes pharmaceutiques selon la pharmacopée Européenne.....</i>	<i>38</i>

3.2	Démarche utilisée en milieu hospitalier pour l'administration des médicaments par sonde pour nutrition entérale .....	45
3.2.1	<i>Administration des formes pharmaceutiques solides</i> .....	48
3.2.2	<i>Problèmes liés à l'administration de formes pharmaceutiques solides</i> .....	50
3.2.3	<i>Administration des formes pharmaceutiques liquides et semi-solides</i> .....	51
3.2.4	<i>Problèmes liés à la manipulation</i> .....	54
3.2.5	<i>Phénomènes d'occlusion des sondes</i> .....	54
3.3	Recommandations.....	56
3.4	Soutien pharmaceutique dans l'assistance nutritionnelle entérale .....	58
3.4.1	<i>Données générales sur les préparations</i> .....	59
3.4.2	<i>Exemple des véhicules de suspension pour préparations buvables</i> .....	63
3.4.3	<i>Exemple des Doses standardisée dites « Dose Banding »</i> .....	65
<b>4</b>	<b>Exemple du CHU de Grenoble : choix d'un médicament à reformuler.....</b>	<b>67</b>
4.1	Objectifs .....	67
4.2	Méthodologie .....	68
4.3	Résultats et Discussion .....	73
4.4	Conclusion.....	102
<b>5</b>	<b>Proposition de formulation qualitative de la Venlafaxine LP en suspension buvable .....</b>	<b>108</b>
5.1	Propriété du Principe Actif : la venlafaxine.....	108
5.1.1	<i>Propriétés pharmacologique et thérapeutique</i> .....	108
5.1.2	<i>Propriété physico-chimique</i> .....	111
5.2	Forme pharmaceutique existant sur le marché français de référence : l'Effexor® LP	112
5.2.1	<i>Technique de modification de la cinétique de libération</i> .....	112
5.2.2	<i>Description des excipients</i> .....	114
5.2.3	<i>Rappel formule qualitative de l'Effexor® LP</i> .....	115

5.3	Choix de la forme pharmaceutique : suspension buvable .....	116
5.3.1	<i>Composants de la suspension</i> .....	117
5.3.2	<i>Contrôle sur la préparation finie</i> .....	118
5.4	Exemple de formule qualitative .....	119
5.4.1	<i>Choix des excipients</i> .....	120
5.4.2	<i>Proposition de formule qualitative :</i> .....	121
5.5	Suite à donner .....	122
<b>6</b>	<b>Conclusion</b> .....	<b>123</b>
<b>7</b>	<b>Bibliographie</b> .....	<b>125</b>
<b>8</b>	<b>Annexes</b> .....	<b>139</b>
8.1	Annexe 1 : Extrait du tableau récapitulatif des séjours d'hospitalisation des patients sous gastrostomie au CHU de Grenoble de 2014 à 2015.....	140
8.2	Annexe 2 : Extrait du tableau récapitulatif des prescriptions médicamenteuse faite aux patients sous gastrostomie du CHU de Grenoble de 2014 à 2015 .....	141
8.3	Annexe 3 : Tableau récapitulatif de la médication posant problème après analyse des tableaux en annexe 1 et 2. ....	142
8.4	Annexe 4 : Extrait de la liste OMÉDIT couper/écraser.....	147

## Table des illustrations

FIGURE 2-1 D'APRES L'ARBRE DECISIONNEL DU SOIN NUTRITIONNEL PROPOSE PAR LE COMITE EDUCATIONNEL ET DE PRATIQUE CLINIQUE DE LA SFNEP(14,19)	21
FIGURE 2-2 CHOIX DE L'ABORD DIGESTIF POUR LA NUTRITION ENTERALE DE L'ADULTE. SOURCE : SFNEP(14,19)	23
FIGURE 2-3 LES PRINCIPALES SONDES DE NUTRITION ENTERALE (20)	23
FIGURE 2-4 BOUTON DE GASTROSTOMIE (22)	25
FIGURE 3-1 D'APRES PODILSKY, ARBRE DECISIONNEL CHOIX DE LA FORME PHARMACEUTIQUE ADAPTEE POUR L'ADMINISTRATION VIA SONDE DE NUTRITION ENTERALE (34)	47
FIGURE 3-2 PHOTO DE LA SERINGUE PILLCRUSHER® (36)	49
FIGURE 3-3 RECOMMANDATION GENERALES AUX DIFFERENTS ACTEURS DE L'ADMINISTRATION MEDICAMENTEUSE VIA SONDE ENTERALE	58
FIGURE 4-2 ARBRE DECISIONNEL D'IDENTIFICATION DE PATIENTS SOUS GASTROSTOMIE AU CHU DE GRENOBLE	69
FIGURE 4-3 ARBRE DECISIONNEL D'ANALYSE DES DONNEES DU CHU DE GRENOBLE	71
FIGURE 4-4 RESUME DE LA METHODOLOGIE DE SELECTION UTILISE DANS CE TRAVAIL DE THESE	72
FIGURE 4-5 REPARTITION DES PATIENTS GASTROSTOMISES SELON LES SERVICES REPRESENTATIFS	73
FIGURE 4-6 NOMBRE DE PRESCRIPTIONS EN FONCTION DES SPHERES THERAPEUTIQUES MEDICAMENTEUSES	75
FIGURE 4-7 NOMBRE DE PRESCRIPTIONS POUR LES 8 MEDICAMENTS SELECTIONNES	77
FIGURE 4-8 MONOGRAPHIE DU CIRCADIN® (60,61)	80
FIGURE 4-9 COMPOSITION QUALITATIVE DU CIRCADIN® (55,62)	80
FIGURE 4-10 SCHEMA COMPRIME MATRICE INERTE	81
FIGURE 4-11 MONOGRAPHIE DE L'EFFEXOR® (60,61)	83
FIGURE 4-12 COMPOSITION QUALITATIVE DE L'EFFEXOR® (55,62)	84
FIGURE 4-13 MONOGRAPHIE DE L'EMEND® (60,61,63,65)	86
FIGURE 4-14 COMPOSITION QUALITATIVE DE L'EMEND® (55,62)	87
FIGURE 4-15 MONOGRAPHIE DE L'OFLOCET® (31,60,61)	89

FIGURE 4-16 COMPOSITION QUALITATIVE DE L'OFLOCET ® (55,62)	90
FIGURE 4-17 MONOGRAPHIE DE L'OPTRUM ®(60,61)	92
FIGURE 4-18 COMPOSITION QUALITATIVE DE L'OPTRUMA ® (55,62)	92
FIGURE 4-19 MONOGRAPHIE DU PRINCI B ® (31,60,61)	95
FIGURE -4-20 COMPOSITION QUALITATIVE DU PRINCI B ® (55,62)	95
FIGURE 4-21 MONOGRAPHIE DE LA PYOSTACINE ® (60,61)	97
FIGURE 4-22 COMPOSITION QUALITATIVE DE LA PYOSTACINE ® (55,62)	98
FIGURE 4-23 MONOGRAPHIE DE L'URBANYL ® (31,60,61,67)	100
FIGURE 4-24 COMPOSITION QUALITATIVE DE L'URBANYL ® (55,62)	101
FIGURE 5-2 COMPOSITION QUALITATIVE DE L'EFFEXOR ® (55,62)	115
TABLEAU 1 D'APRES PODILSKY : RECAPITULATIF DES FORMES PHARMACEUTIQUES ADMINISTRABLES PAR LE BIAIS DE SONDAS DE NUTRITION ENTERALES (34).....	53
TABLEAU 2 COMPOSITION DES DIFFERENTS AGENTS DE SUSPENSION (49).....	64
TABLEAU 3 RECAPITULATIF DES 8 MEDICAMENTS SELECTIONNES .....	76
TABLEAU 4 RECAPITULATIF DES MEDICAMENTS ETUDIES.....	105
TABLEAU 5 CHOIX DES MEDICAMENTS A REFORMULER.....	107
TABLEAU 6 FORMULE QUALITATIVE DES MICROGRANULES DE L'EFFEXOR® (73).....	115
TABLEAU 7 COMPOSITION QUALITATIVE D'UNE SUSPENSION BUVABLE .....	117
TABLEAU 8 COMPOSITION QUALITATIVE DE LA VENLAFAXINE LP EN SUSPENSION BUVABLE.....	121

# 1 Introduction

## 1.1 Contexte

Selon une étude rétrospective observationnelle réalisée grâce aux caisses primaires d'assurance maladie, le nombre de patients concernés par la nutrition entérale à domicile serait d'environ 37 500 personnes par an (1).

Afin de permettre à leurs patients de maintenir de bons niveaux d'apports nutritifs, les professionnels de santé ont de plus en plus recours à la nutrition entérale. Elle permet de maintenir des apports suffisants lorsque la voie orale n'est pas ou peu utilisable et que l'accès au tube digestif est restreint. Cependant, l'administration de médicaments chez ces patients peut se révéler difficile. Dans ce cas, le recours à la voie parentérale peut être alors envisagé. Mais celle-ci entraîne de nombreuses complications et un coût non négligeable. Par conséquent, l'utilisation de cette voie sera donc exclue pour les traitements chroniques (2). D'autres voies lui sont donc préférées comme la voie rectale, perlinguale, transdermique ou topique. Néanmoins, peu de médicaments sont disponibles sous ces formes à cause de leur coût de fabrication (certains procédés de fabrication étant onéreux), de leur manque de popularité auprès des patients ou tout simplement parce que le principe actif (PA) n'est pas absorbé par ces voies. La forme « comprimé » orale reste la plus plébiscitée des patients. L'administration via la sonde de nutrition entérale se révèle donc être le plus souvent la seule option possible. Malheureusement, cette voie d'administration n'étant souvent pas considérée lors du développement d'un médicament par les industriels lors de leurs recherches, le professionnel de santé se

retrouve dans ce cas démuni face au manque de données sur le médicament. Il doit donc se baser sur l'état des connaissances actuelles pour veiller à la bonne administration du médicament.

Partant de ce constat, beaucoup d'études ont été réalisées sur le sujet afin d'établir des recommandations et des guides pour accompagner le professionnel dans sa pratique quotidienne(3) (4) (5).

Dans le cadre de L'Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique de Haute-Normandie (OMÉDIT), des groupes de travail de pharmaciens se sont penchés sur la question et ont établis des listes de médicaments à couper/écraser pour administrer via des sondes de nutrition entérale (6) afin d'aider les équipes infirmières. L'OMÉDIT est un dispositif régional d'appui, d'évaluation et d'expertise scientifique placé auprès de l'agence régionale de santé (ARS) (7). Ce travail fastidieux a été repris au national par l'OMÉDIT de Haute-Normandie en association avec la Société Française de Pharmacie Clinique (groupe Gériatrie) (8,9). Cependant, l'administration de comprimés même broyés via les sondes de nutrition entérale peut poser des problèmes (10) en bouchant la sonde. L'obstruction des sondes de nutrition entérale est un problème multifactoriel. Il peut être entraîné par les facteurs suivants (11) :

- mauvaise position de la sonde (torsion)
- rinçage insuffisant (< 30 ml chez l'adulte)
- sonde avec diamètre interne trop petit
- agglomérat de médicaments broyés
- rythme d'administration de l'alimentation (continu/intermittent)
- incompatibilités médicament-nutrition ou médicament-médicament (précipité)
- coagulation des protéines (nutrition)

Le pharmacien doit donc considérer les problèmes liés au site d'absorption du principe actif, aux interactions physico-chimiques, à la formation de métabolites toxiques, au risque d'exposition à des substances toxiques du personnel soignant et l'altération du principe actif. Et bien sûr, tout cela en veillant à ce que l'administration du médicament n'entraîne pas l'occlusion de la sonde (12).

C'est pourquoi, l'administration d'une forme galénique adaptée au type de sonde est une meilleure alternative pour sécuriser le circuit du médicament. Quand celle-ci n'existe pas, le pharmacien doit avoir les compétences nécessaires pour la fabriquer. La formulation à titre d'exemple fait appel à des compétences que l'on acquiert par le biais de thèse de doctorats. Le développement d'une forme pharmaceutique demande des compétences approfondies en physico-chimie et une maîtrise des outils pointus de caractérisation des matériaux. Les laboratoires universitaires spécialisés en formulation pharmaceutique disposent des compétences et des outils qui permettraient d'aboutir les études de préformulation et formulation indispensable au développement d'un produit pharmaceutique. Le milieu hospitalier est quant à lui pourvu d'un service de pharmacotechnie pouvant réaliser des petites productions de formes pharmaceutiques. Il serait donc judicieux de renforcer cette collaboration et de travailler sur des projets de formulation/ production de formes pharmaceutiques hospitalo-universitaire. Une telle collaboration permettrait de mettre en place à l'image des doses standardisées réalisée en oncologie ou des unités de stérilisations, des infrastructures permettant de rationaliser l'administration des formes pharmaceutique à l'hôpital et de fournir aux patients la prise en charge dont ils ont besoin.

La Faculté de Grenoble serait un lieu idéal pour mettre en place une telle collaboration. La ville disposant d'un Centre Hospitalier Universitaire (CHU), elle se

prête tout à fait à ce genre de coopération. En faisant appel au savoir-faire des universitaires, elle pourrait à moindre coût développer des formules adéquates pour tous les types de patients. Associé au savoir faire des équipes de la pharmacotechnie, un tel projet sur le modèle des dose standardisées d'oncologie permettrait d'optimiser la prise en charge des patients dont les pathologies ne sont pas complètement pris en compte faute d'être peu nombreux. La réalisation d'une telle collaboration permettrait à terme d'améliorer la prise en charge des patients, leur confort et surtout les conditions de travail des équipes soignantes. Ces dernières seraient soulagées d'une importante responsabilité et d'un travail fastidieux.

Dans cette optique, j'ai profité de mon stage hospitalier pour m'intéresser de près à cette problématique qui revenait souvent dans mes discussions avec le personnel hospitalier. Pensant qu'il y avait là un rôle à jouer de part mon statut d'étudiant pharmacien, j'ai eu la volonté de me pencher sur le sujet afin de susciter l'intérêt et même peut-être d'ouvrir la voie à d'autres travaux sur le sujet.

Ce travail de thèse a donc pour but de montrer la capacité du pharmacien à combler ce vide thérapeutique dans le cadre de la gastrostomie.

Après un bref rappel sur la nutrition entérale et les différentes formes pharmaceutiques, une analyse des prescriptions médicamenteuses pour des patients sous gastrostomie au CHU de Grenoble sur une période d'un an (2014-2015) est réalisée afin de déterminer les médicaments dont la forme pharmaceutique pose le plus de problèmes. Enfin, ce travail terminera par la proposition d'une formulation qualitative de venlafaxine à libération prolongée (LP) en suspension buvable.

## 2 Nutrition entérale

Au cours des pathologies chroniques, le problème de la dénutrition du patient se pose malheureusement souvent. La dénutrition protéino-énergétique est une complication fréquente pouvant engager le pronostic vital du patient. En entraînant un retard de cicatrisation et une moindre efficacité du système immunitaire. Elle engendre des conséquences fonctionnelles néfastes importantes et parfois même délétères.

La dénutrition se définit selon la Haute Autorité de Santé (HAS) (13) comme : « *le résultat d'un déséquilibre entre les apports et les besoins protéino-énergétiques de l'organisme. Ce déséquilibre entraîne des pertes tissulaires ayant des conséquences fonctionnelles délétères.* »

Dans ce contexte, l'importance d'apporter au patient suffisamment de nutriments pour combler ses besoins nutritifs est aisément compréhensible. De ce fait, l'équipe soignante a une solution : l'assistance nutritionnelle. Elle consiste à apporter par le truchement d'une nutrition dite « artificielle » les apports nutritifs dont le patient a besoin en procédant de trois manières différentes :

- La supplémentation orale hyperprotéique pour les patients dont la dénutrition est modérée et caractérisée par une carence d'apports nutritifs.
- de la nutrition parentérale (c'est à dire l'administration de solution nutritive par voie intraveineuse).
- La nutrition entérale.

Le choix s'effectue selon les arbres décisionnels de référence établis par les différentes sociétés savantes tels que la Société francophone de la nutrition clinique et métabolique (SFNEP) (14,15) présenté dans la Figure 2-1 D'après l'Arbre

décisionnel du soin nutritionnel proposé par le comité Educationnel et de Pratique Clinique de la SFNEP(14,19).

Selon cet arbre décisionnel, le statut nutritionnel du patient détermine la nécessité du recours ou non à la nutrition artificielle. La nutrition entérale est seulement proposée aux patients souffrant de dénutrition sévère avec un tube digestif fonctionnel. Pour les autres patients on s'orientera soit vers la nutrition parentérale en cas de dénutrition sévère avec un tube digestif non fonctionnel soit vers une supplémentation orale pour les dénitritions modérée.

La nutrition entérale qui sera donc brièvement abordé dans cette thèse consiste à administrer des nutriments directement dans le tube digestif fonctionnel du patient par l'intermédiaire d'une sonde.

Elle est indiquée chez les patients ayant des cancers Oto-rhino-laryngé (ORL) ou de l'œsophage, des maladies oncologiques (en prévention d'une dénutrition sévère), des maladies neurologiques type dysphagie après Accident Vasculaire Cérébral (AVC), maladie de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique (SLA), infirmité motrice cérébrale, tumeurs cérébrales ou paralysie bulbaire. Ainsi que chez des patients souffrant de cachexie sur VIH, syndrome de l'intestin court, ayant bénéficié d'une chirurgie faciale reconstructive ou souffrant d'un coma prolongé, d'un polytraumatisme, d'une maladie de Crohn, d'une mucoviscidose et d'une insuffisance rénale chronique.

En revanche, elle est contre-indiquée en cas de tube digestif non fonctionnel ou non accessible, de malabsorption sévère, et aussi en cas d'obstruction digestive, de carcinose péritonéale, d'hémorragie digestive, de patient comateux sans protection des voies aériennes supérieures et du refus du patient (16).

Moins coûteuse et plus physiologique, sa discrétion est appréciée des patients. De plus elle leur permet une plus grande autonomie (17)(18).

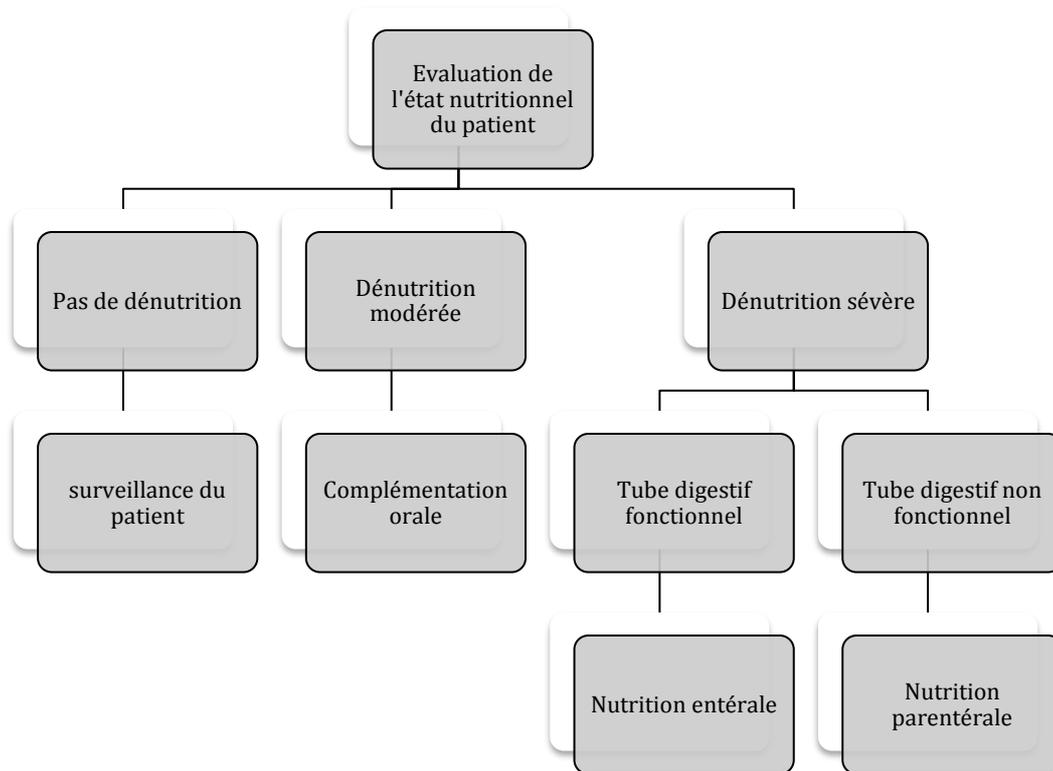


Figure 2-1 D'après l'Arbre décisionnel du soin nutritionnel proposé par le comité Educationnel et de Pratique Clinique de la SFNEP(14,19)

## 2.1 Sondes d'alimentation entérale

Il existe 2 catégories de sondes de nutrition entérale :

- les sondes nasoentérales
- et les sondes percutanées.

Les sondes nasoentérales utilisées pour du court terme (<1mois) sont plus faciles à placer. Leur pose relève d'un geste infirmier tandis que les sondes percutanées relèvent d'un acte médical.

Le diamètre des sondes de nutrition entérale s'exprime en French (FR) ou en charrière (CH) ce qui correspond à 0.33mm pour 1 FR ou 1 CH. Les sondes sont composées soit de polyvinylchloride (PVC), soit de polyuréthane (PU), soit de silicone ou de latex. Les matières les plus utilisés étant le PU et le silicone.

L'utilisation du latex est évitée pour des raisons d'allergies et celle du PVC est éludée car au contact de la muqueuse digestive il perd son plastifiant en raison de l'acidité de la muqueuse. Cela entraîne une rigidité de la sonde qui devient cassante et poreuse. Le recours aux autres matières s'avère donc nécessaire. Le PVC reste toutefois utilisé pour les sondes d'aspirations. Quant au choix du type de sonde, il se fait selon un arbre décisionnel proposé par des sociétés savantes comme la SFNEP (14,19) présentée dans la Figure 2-2 Choix de l'abord digestif pour la nutrition entérale de l'adulte. Source : SFNEP(14,19). Le choix de la sonde utilisée est donc conditionné par la durée estimée de l'alimentation artificielle et le risque d'inhalation du patient qui est l'une des complications craintes lors de la nutrition entérale. Cela permet donc d'orienter son choix entre les différents types de sondes existants. Ces différentes sondes sont présentées dans la Figure 2-3 Les principales sondes de nutrition entérale (20).

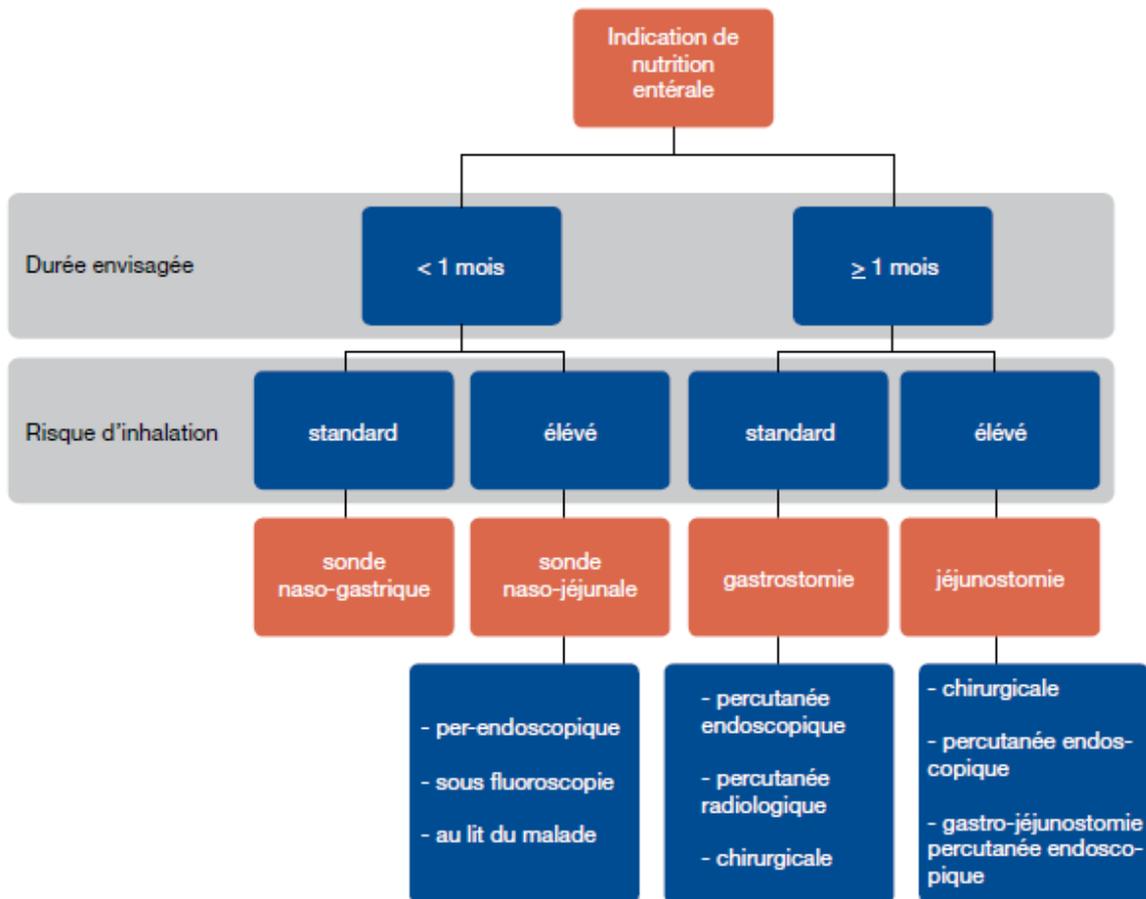


Figure 2-2 Choix de l'abord digestif pour la nutrition entérale de l'adulte. Source : SFNEP(14,19)

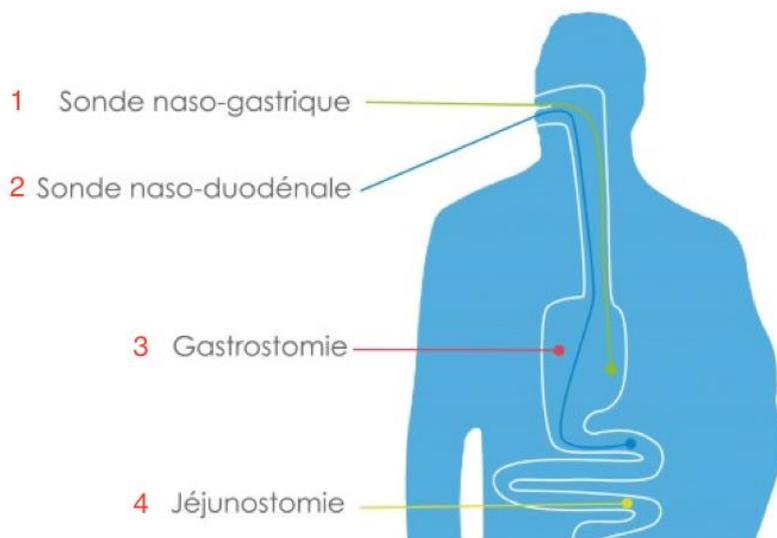


Figure 2-3 Les principales sondes de nutrition entérale (20)

N°	NOM	Caractéristiques
1	Sonde naso-gastrique	Plus fréquemment utilisées, elles sont insérées par le nez et abouchent dans l'estomac. Recommandées pour une utilisation de courte durée (<1mois), son petit diamètre (8-12 CH) permet l'administration de liquide peu visqueux.
2	Sonde naso-duodénale	Insérées de la même manière que la SNG, elle s'abouche au niveau de l'estomac pour éviter les problèmes de stases gastriques. Tout comme la SNG, son utilisation est de courte durée <1 mois (5) et son diamètre est relativement de 8-12 CH.
3	Sonde de gastrostomie	Insérée à travers la paroi de l'abdomen par un orifice que l'on appelle stomie, la sonde s'abouche directement dans l'estomac permettant ainsi l'alimentation du patient. Placée de manière endoscopique ou chirurgicale, elle permet une utilisation sur le long terme plus confortable. Fabriquée soit en silicone soit en polyuréthane, elle est munie d'une collerette ou d'un ballonnet afin de la maintenir dans l'estomac (21)7). De plus son diamètre varie d'une charrière de 10 à 24 Fr. Trois mois après la pose, le canal de la stomie s'étant bien formé on peut la remplacer par un

bouton de gastrostomie.		
<b>4</b>	Sonde de jéjunostomie	Introduite dans le jéjunum à travers la paroi abdominale, elle est réservée aux patients souffrant de gastroparésie. Son diamètre plus fin que les autres sondes est sujet à plus de problèmes d'encombrements.

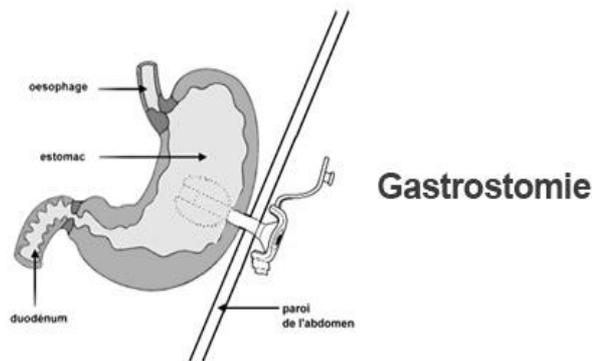


Figure 2-4 bouton de gastrostomie (22)

### 2.1.1 Le bouton de gastrostomie

Toujours dans le but de faciliter le quotidien du patient, un nouveau type de sonde de gastrostomie a été créé. Plus discret, quasi invisible sous les vêtements, il permet au patient une plus grande liberté de mouvement et un plus grand confort. Comme présenté sur la Figure 2-4 bouton de gastrostomie (22), il s'agit d'une sonde courte avec un ballonnet intra-gastrique et équipée d'une valve anti-reflux. Elle se ferme par un capuchon de sécurité appelé bouton ; qui une fois fermé lui donne l'aspect d'un nœud plat rappelant le célèbre personnage de Walt Disney d'où son nom : « bouton de MIC-KEY® »(23).

Les médicaments et l'alimentation ne pouvant être administrés directement à travers le bouton, des raccords ont été spécifiquement prévus à cet effet.

### **2.1.2 Sonde de gastro-jéjunostomie**

Insérée à travers l'abdomen, la sonde passe par l'estomac pour aboutir dans le jéjunum.

### **2.1.3 Sondes de pharyngostomie cervicale**

Très peu utilisées, ces sondes sont introduites à travers le pharynx et s'abouchent dans l'estomac. A l'origine, elles étaient préférées à la SNG car entraînant moins de complications (comme par exemple des sinusites), elles n'ont pas rencontré le succès escompté.

## **2.2 Les solutions nutritives**

Ce sont des aliments diététiques à finalité médicale. Ils ont pour but de se substituer à l'alimentation courante en apportant tous les nutriments nécessaires sous forme de mélange stérile comprenant protéines, lipides, glucides, vitamines et sels minéraux. Les solutions nutritives sont conditionnées dans des poches ou flacons stériles sans arômes, sans lactose et sans gluten, leurs formules nutritionnelles sont spécifiquement adaptées aux besoins des patients.

Ces formules peuvent se classer en 4 grandes catégories : les formules polymériques à base de protéines entières, les formules semi-élémentaires qui contiennent des petits peptides, les formules élémentaires constituées d'acides aminés et les mélanges nutritifs spécifiques.

### **2.2.1 Les mélanges polymériques**

Ces formules couramment utilisées sont administrées aux patients avec un système digestif fonctionnel. On les appelle formules « complètes » car elles apportent 100 % des apports alimentaires de références. Elles contiennent des protéines entières ou très légèrement hydrolysées, des oligosaccharides, des polysaccharides, et des triglycérides à longues chaînes.

Les formules sont parfois enrichies en fibre pour améliorer le transit intestinal. Cela augmente la viscosité du liquide et nécessite l'aide d'une pompe pour l'administration.

Leurs apports caloriques sont entre 1 et 2,0 kcal/ml et leur osmolarité entre 260 et 350 mOsm/l.

### **2.2.2 Les mélanges oligomériques ou semi-élémentaires**

Ce sont des mélanges à base de protéines hydrolysées, d'oligosaccharides, de sucres simples et de triglycérides à chaînes moyennes. Pauvres en graisses, leur osmolarité est relativement élevée entre 290 et 400 mOsm/l.

D'après les fabricants, ces mélanges seraient idéals pour les patients souffrant d'insuffisance pancréatique, de maladie de Crohn et de problème de malabsorption important car ils court-circuitent la phase de digestion endoluminale des protéines en ne nécessitant aucune action enzymatique pour la digestion.

### **2.2.3 Les mélanges élémentaires**

Ces formules sont constituées de protéines sous formes d'acides aminés, d'hydrates de carbone sous forme de mono ou disaccharides. Elles sont destinées aux patients souffrant de problème de malabsorption sévère. Sans fibres, ces mélanges ont une osmolarité très élevée (environ 600 mOsm/l) à cause des acides aminés entraînant un appel de liquide important dans le tube digestif supérieur et donne des diarrhées. Plus chers que les autres mélanges et avec une osmolarité plus élevée, ils sont très peu utilisés parce que leurs bénéfices par rapport aux autres formules ne sont pas prouvés.

### **2.2.4 Les mélanges nutritifs spécifiques**

Pour répondre à des situations pathologiques spécifiques tels que des escarres, du diabète, une maladie de Crohn...etc. des mélanges avec des compositions spécifiques ont été créés en adaptant différents paramètres comme les ratios protéiniques, glucidiques ou lipidiques aux besoins spécifiques entraînés par ces pathologies.

Ceux pour les escarres par exemple sont riches en nutriments antioxydants et qui favorisent la cicatrisation. Tandis que ceux pour la maladie de Crohn contiennent une cytokine anti-inflammatoire (TGF- $\beta$ 2) aux propriétés immunomodulatrices et de réparation de la muqueuse.

#### **2.2.4.1 Les mélanges pour l'insuffisance rénale**

Destinés aux patients pour qui la dialyse n'est pas envisageable, ces mélanges hypoprotéinés sont riches en acides aminés essentiels mais ils ont une faible teneur en potassium, magnésium et phosphore.

Leur densité calorique est élevée (2kcal/ml) pour que les apports hydriques soient limités. Leur utilisation est recommandée sur de courtes durées (pas plus de 3 semaines) pour prévenir les risques d'hyperammoniémie ou d'encéphalopathie métabolique.

Pour les patients régulièrement dialysés (3 fois par semaines) des solutions nutritives hypoprotéinées ou mélanges standard sont recommandés pour compenser la perte de protéines.

#### **2.2.4.2 Les mélanges pour l'insuffisance hépatique**

Les patients insuffisants hépatiques ne parviennent pas à métaboliser certains acides aminés ce qui conduit à une augmentation des acides aminés aromatiques (phénylalanine, tyrosine, tryptophane) qui passent la barrière hémato encéphalique. La logique a donc été de proposer des solutions nutritives sans acides aminés aromatiques mais riches en acides aminés aliphatiques (valine, leucine et isoleucine).

### **2.2.4.3 Les mélanges pour l'insuffisance respiratoire**

Il existe deux types de mélanges à destination des patients souffrant de problèmes respiratoires vendus par les fabricants. L'un des mélanges est proposé aux patients souffrant de broncho-pneumopathie obstructive (BPCO) et l'autre mélange est mis à la disposition des patients souffrant du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Pour les patients BPCO, on limite les apports glucidiques car ils entraînent une forte production de dioxyde de carbone et on maintient les apports caloriques grâce aux lipides. Pour les patients souffrant d'un SDRA, on privilégie les solutions nutritives à base d'huile de poisson et de bourrache pour leurs propriétés anti-inflammatoires et d'antioxydants comme l'  $\alpha$  -tocophérol,  $\beta$ -carotène ou acide ascorbique. Aucune étude n'ayant encore prouvé leur nécessité, ces solutions sont rarement prescrites.

### **2.2.4.4 Les mélanges pour le diabète**

Ils contiennent de faibles quantités d'hydrate de carbone par contre il y a plus de lipides que dans les formules standard. Ils contiennent aussi des glucides complexes (oligosaccharides, fructose, amidon) ainsi que des fibres puisque selon des études récentes cela permettrait un meilleur contrôle glycémique (24).

### **2.2.4.5 Les mélanges nutritifs immunomodulateurs**

Enrichis en acides gras (oméga-3), arginine, glutamine, ornithine et micronutriments, ils ont par leurs propriétés cicatrisantes et bactériostatiques (la glutamine réduirait la

bactériémie en empêchant la translocation de bactérie du tractus digestif vers la voie systémique) un rôle dans la stabilisation des patients souffrant de phénomènes d'agressions importantes comme les patients en réanimations, post-opératoires, les grands brûlés ou ceux souffrant de sepsis.

Malheureusement, leur utilité n'a pas encore été démontrée. Ils sont l'objet de plusieurs études dont les conclusions sont contradictoires (25).

## **2.3 Les modes d'administration**

Il existe différents modes d'administration pour la nutrition entérale. Choisi par le médecin prescripteur, ils dépendent souvent du mode de vie du patient, de sa tolérance digestive, de l'intégrité ou non de sa fonctionnalité digestive et de ses besoins caloriques.

Quel que soit le mode d'administration choisit, cela s'effectue toujours avec le patient en position assise, semi-assise ou avec la tête de lit relevée afin d'éviter les fausses routes, les reflux et surtout les pneumopathies d'inhalation.

### **2.3.1 Les techniques d'administration**

Il existe trois différentes techniques d'administration de solution nutritive. Chacune a ses avantages et ses inconvénients. Mais la technique la plus utilisée reste l'administration par pompe.

### **2.3.1.1 Le bolus à la seringue**

Simple d'utilisation, cette technique consiste à administrer la solution entérale par l'intermédiaire d'une seringue prévue à cet effet. Ce mode d'administration est peu courant en dehors de l'hydratation du patient. Car elle est responsable de l'augmentation des risques de régurgitation chez le patient accompagné de fortes douleurs abdominales ainsi que de diarrhées.

### **2.3.1.2 L'instillation par gravité**

Un peu plus contraignante, cette technique requiert une potence pour suspendre la solution afin qu'elle s'écoule via la tubulure gouttes à gouttes. Le débit étant parfois irrégulier du fait du manque de précision de cette technique, il est réglé par une molette sur le côté de la tubulure.

### **2.3.1.3 L'instillation par pompe**

C'est la technique la plus répandue et appréciée. Elle permet d'administrer à un débit lent et régulier l'alimentation entérale. Idéal pour les patients nécessitant une administration nocturne ou à risque de pneumopathie d'inhalation, l'instillation par pompe présente une bien meilleure tolérance digestive que les autres techniques étant donné qu'elle entraîne peu de problèmes de régurgitations, d'inhalations et de diarrhées.

## **2.3.2 La chronologie d'administration**

Quelle que soit la technique choisie, la chronologie d'administration peut différer. Le choix une fois encore sera effectué par le médecin en fonction des différents critères précités.

### **2.3.2.1 L'administration continue**

L'administration continue se fait sur 24h. Elle permet un débit lent donc entraîne moins de reflux et de soucis d'inhalation. Par contre, elle nécessite une immobilisation prolongée du patient ce qui en fonction du mode de vie de ce dernier peut s'avérer contraignant.

### **2.3.2.2 L'administration nocturne**

Préférée par beaucoup de patient, elle leur permet de maintenir une activité physique diurne tout en améliorant leur état nutritionnel en leur apportant tous les nutriments dont ils ont besoin pendant la nuit.

### **2.3.2.3 L'administration discontinue**

Cela consiste à administrer la nutrition entérale en continue la nuit et seulement quelques heures trois à quatre fois par jour. Elle nécessite une fonction digestive

intègre pour réguler la quantité de solution atteignant le duodénum et d'éviter d'éventuels problèmes entraînés par l'administration diurne.

## **2.4 Assistance nutritionnelle entérale et médicaments**

### **2.4.1 L'influence de la dénutrition protéino-énergétique**

Selon la Haute autorité de santé (HAS), la dénutrition protéino-énergétique résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins protéino-énergétiques de l'organisme. Ce déséquilibre entraîne des pertes tissulaires ayant des conséquences fonctionnelles délétères. Il s'agit d'une perte tissulaire involontaire.

On retrouve notamment chez ces patients une atrophie de l'intestin grêle qui modifie la vitesse d'absorption des molécules accompagné d'une hypoalbuminémie qui augmente la fraction libre de certains médicaments. Ces paramètres compliquent la prédiction des cinétiques de résorptions médicamenteuses et nous amène à devoir repenser totalement la pharmacocinétique. En pratique, les patients sous gastrostomie étant polymédiqués, l'hypoalbuminémie influe peu.

Cependant, les données alimentant le Résumé des Caractéristiques Produits (RCP) sont obtenues dans un contexte d'administration conventionnelle. Elles résultent de test effectués pour la voie orale traditionnelle et non pour l'administration par le truchement de la gastrostomie. Par conséquent, elles sont difficilement interprétables et aucunement transposables dans le cadre d'administration par le biais de sonde de gastrostomie.

Le pharmacien doit donc gérer seul les éventuels problèmes d'interactions et d'incompatibilités qui pourraient survenir.

## **2.4.2 La problématique des incompatibilités et des interactions médicamenteuses**

Quand on parle d'incompatibilité médicamenteuse, il s'agit en général d'incompatibilités physico-chimiques. Cela peut correspondre à une interaction entre deux produits pouvant entraîner une précipitation, une coloration, un changement d'état physique une modification de pH ou à la dénaturation d'une substance (26).

Alors que le terme interaction médicamenteuse fait référence à des modifications de la pharmacodynamie et/ou pharmacocinétique d'un médicament due à la prise simultanée de ce dit médicament avec un autre traitement, un aliment ou la consommation d'alcool ou de tabac (27).

Chez les patients sous gastrostomie nous pouvons retrouver les deux problématiques.

### **2.4.2.1 Incompatibilités médicaments/médicaments**

On les retrouve principalement lorsque le personnel soignant mélange tous les médicaments ensemble afin d'effectuer une administration en bolus. Cette pratique est contraire aux recommandations qui seront détaillées à nouveau dans les chapitres suivants.

#### **2.4.2.2 Incompatibilité médicaments/sondes**

Contrairement au polyuréthane ou au silicone, certains matériaux anciennement utilisés pour fabriquer les sondes de nutrition entérale ne sont pas inertes chimiquement. Ils interagissent avec les médicaments ou la nutrition. C'est le cas du verre, du PVC et des élastomères de silicones. Comme démontré pour la carbamazépine et la phénytoïne qui adhèrent au PVC (28).

#### **2.4.2.3 Incompatibilités et interactions médicaments/nutriments**

Très documentées, ces interactions sont souvent décrites dans la littérature. On entend souvent parler de l'interaction entre les fluoroquinolones et les cations divalents (interaction qui résulte en une baisse significative de la concentration d'antibiotique (29) ) ou de l'apparition de précipités suite à une déstabilisation de la solution nutritive. Cela est dû à la modification du pH au sein de la sonde par des liquides acides. Ces derniers interagissent avec la nutrition qui contient des protéines intactes. Cette interaction peut donner une occlusion de la sonde par la formation d'un bouchon de protéine sous une forme de pseudo-gel (30).

Les préparations acides tels que les sirops entraînent une modification du pH au sein de la sonde et déstabilisent ainsi l'émulsion lipidique nutritive. Par conséquent, les protéines sous forme hydrolysée ou acides aminés libres ont une plus grande compatibilité avec les médicaments(28)(30).

## **3 Formes pharmaceutiques et nutrition entérale**

### **3.1 Rappel et généralités sur les formes pharmaceutiques**

#### **3.1.1 Généralités**

La forme pharmaceutique est l'aspect final d'un médicament prêt à être administré à un malade. Elle correspond à la mise en forme pharmaceutique de l'ensemble : principe actif et excipients à travers des procédés technologiques. Dans la vie d'un médicament, les procédés technologiques couvrent les étapes allant de la fabrication au conditionnement.

Le principe actif est la substance responsable de l'action pharmacologique du médicament tandis que les excipients sont les adjuvants du principe actif. Ils sont dits inertes c'est à dire qu'ils n'ont pas d'action pharmacologique et permettent la préparation, solubilisation, conservation et utilisation du médicament.

Les excipients sont donc catégorisées en fonction de leur rôle dans la préparation du médicaments. A titre d'exemple on retrouve dans le cas de formes pharmaceutiques solides les diluants, les liants, les délitants ou désagrégeant, les lubrifiants, les édulcorants, les colorants, les matrices ou agent matriciels.

Les diluants ont un rôle de remplissage. Ils permettent d'avoir assez de masse de poudre pour pouvoir obtenir un comprimé après compression ou remplir une capsule.

Les liants permettent d'agglomérer la poudre de telle sorte à augmenter sa densité pour un meilleur écoulement ou une meilleure compression.

Les délitants ou désgrégeants ou désintégrants assurent le délitement du comprimé dans le tube digestif pour libérer le principe actif.

Les lubrifiants permettent un meilleur écoulement de la poudre et rendent le comprimé brillant et lisse.

### **3.1.2 Définitions de quelques formes pharmaceutiques selon la pharmacopée Européenne**

#### **3.1.2.1 Capsules**

Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de PA. Les capsules sont destinées à l'administration par voie orale.

L'enveloppe est à base de gélatine ou d'autres substances comme le glycérol ou le sorbitol. D'autres excipients tels que des agents tensioactifs, des édulcorants, des opacifiants, des conservateurs antimicrobiens, des colorants et aromatisant peuvent aussi être ajoutés. Les capsules peuvent porter des indications imprimées.

Le contenu des capsules peut être solide, liquide ou de consistance pâteuse. Il est constitué d'un ou plusieurs PA additionnés ou non d'excipients tels que solvants, diluants, lubrifiants et désagréant. Le contenu ne doit pas provoquer la détérioration de l'enveloppe. En revanche, celle-ci est profondément altérée par les sucs digestifs ; il en résulte la libération du contenu (31).

Plusieurs catégories de capsules peuvent être distinguées :

- les capsules à enveloppe dure ou gélules
- les capsules à enveloppe molle
- les capsules gastrorésistantes

- les capsules à libération modifiée
- les cachets (non abordé dans ce travail car la forme est tombée en désuétude)

#### 3.1.2.1.1 Gélules ou capsules à enveloppe dure

Les capsules à enveloppe dure ou gélules comportent une enveloppe préfabriquée constituée de 2 parties cylindriques ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique. (31) On les appelle le corps et la coiffe. Les gélules existent en huit tailles différentes. Cela va de la taille la plus petite (taille 5) à la taille la plus grande (000 ou triple zéro). La poudre simple ou composée est introduite dans le corps de la gélule puis la coiffe est emboîtée sur le corps. (32)

#### 3.1.2.1.2 Capsules à enveloppe molle

Les capsules à enveloppe molle comportent une enveloppe plus épaisse que celles des capsules à enveloppe dure. L'enveloppe ne comporte qu'une partie et présente des formes variées.

#### 3.1.2.1.3 Capsules à libération modifiée

Les capsules à libération modifiée sont des capsules à enveloppe dure ou molle, dont le contenu ou l'enveloppe sont préparés avec des excipients spéciaux ou par des procédés particuliers visant à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération du ou des PA. Les capsules à libération modifiée comprennent les capsules à libération prolongée et à libération retardée.

#### 3.1.2.1.4 Capsules gastrorésistantes

Les capsules gastrorésistantes sont des capsules à libération retardée destinées à résister au suc gastrique et à libérer le ou les principes actifs dans le suc intestinal. Elles sont généralement préparées en remplissant des capsules avec des granulés ou des particules déjà recouverts d'un enrobage gastrorésistant, ou dans certains cas en recouvrant des capsules dures ou molles d'une enveloppe gastrorésistante (capsules entériques).

#### **3.1.2.2 Comprimés**

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont généralement obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Les comprimés sont destinés à la voie orale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active.

Les particules sont constituées d'un ou plusieurs PA, additionnées ou non d'excipients tels que : diluants, liants, désagrégeants, agent d'écoulement, lubrifiants, composés pouvant modifier le comportement de la préparation dans le tube digestifs (polymère/agent matriciel), colorants, aromatisants.

Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre droit dont les faces inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassures, un sigle ou une autre marque. Ils peuvent être enrobés (31).

Plusieurs catégories de comprimés pour administration orale peuvent être distinguées :

- Les comprimés nus (non enrobés)
- Les comprimés enrobés
- Les comprimés effervescents
- Les comprimés solubles
- Les comprimés dispersibles
- Les comprimés orodispersibles
- Les comprimés à libération modifiée
- Les comprimés gastrorésistants
- Les comprimés sublinguaux et gingivaux

#### 3.1.2.2.1 Les comprimés nus

Les comprimés non enrobés comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement. Les premiers résultent d'une seule compression, les seconds de compressions successives exercées sur des ensembles différents de particules. Les excipients ne sont pas spécifiquement destinés à modifier la libération des principes actifs dans les sucs digestifs.

#### 3.1.2.2.2 Les comprimés enrobés

Les comprimés enrobés sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telle que : résines naturelles ou synthétiques,

gommes, gélatines, charges insolubles inactives, sucres, substance plastifiantes, polyols, cires, colorants, parfois aromatisants et PA.

Les substances employées pour l'enrobage sont généralement appliquées sous forme de solution ou de suspension dans des conditions qui favorisent l'évaporation du solvant. Quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince, le comprimé est dit pelliculé. Le revêtement des comprimés enrobés est lisse, souvent coloré et il peut être poli.

#### 3.1.2.2.3 Les comprimés effervescents

Les comprimés effervescents sont des comprimés non enrobés contenant généralement des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent rapidement en présence d'eau en libérant du dioxyde de carbone. Ils sont destinés à être dissous ou dispersés dans de l'eau avant administration.

#### 3.1.2.2.4 Les comprimés solubles

Les comprimés solubles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés. Ils sont destinés à être dissous dans de l'eau avant l'administration. La solution obtenue peut être légèrement opalescente en raison de la présence d'excipients ajoutés lors de la fabrication des comprimés.

#### 3.1.2.2.5 Les comprimés dispersibles

Les comprimés dispersibles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés destinés à être dispersés dans de l'eau avant l'administration, en donnant une dispersion homogène.

#### 3.1.2.2.6 Les comprimés orodispersibles

Les comprimés orodispersibles sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés.

#### 3.1.2.2.7 Les comprimés à libération modifiée

Les comprimés à libération modifiée sont des comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération du ou des PA. Les comprimés à libération modifiée comprennent les comprimés à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle.

#### 3.1.2.2.8 Les comprimés gastrorésistants

Les comprimés gastrorésistants sont des comprimés à libération modifiée destinés à résister au suc gastrique et à libérer la ou les substances actives dans le suc intestinal. Ils sont généralement préparés à partir de granulés ou de particules déjà recouverts d'enrobage gastrorésistant, ou dans certains cas en recouvrant les comprimés d'une enveloppe gastrorésistante (comprimés entériques).

#### 3.1.2.2.9 Les comprimés sublinguaux et gingivaux

Les comprimés sublinguaux et les comprimés gingivaux sont des préparations unidoses solides respectivement destinées à être appliquées sous la langue et dans l'espace gingivo-jugal, en vue d'une action systémique.

### **3.1.2.3 Les Solutions, émulsions et suspensions buvables**

Les solutions, émulsions et suspensions buvables sont des préparations liquides pour usage oral contenant un ou plusieurs PA dans un excipients approprié ; certaines préparations liquides pour usage oral (liquides buvables) sont constituées de substances actives liquides utilisées telles quelles.

Les excipients utilisés pour préparer ces préparations liquides pour usage oral sont choisis en fonction de la nature de la ou des substances actives, et de façon à conférer à la préparation des propriétés organoleptiques appropriées à l'usage prévu.

Les préparations liquides pour usage oral peuvent contenir des conservateurs antimicrobiens appropriés, des antioxydants et d'autres excipients tels que des agents de dispersion, de suspension, des substances épaississantes, émulsionnantes, des tampons, des mouillants, des solubilisants, des stabilisants, des aromatisants, des édulcorants et des colorants.

Les émulsions peuvent présenter de signes de séparation des phases, mais sont généralement facilement redispersées par agitation.

Les suspensions peuvent présenter un sédiment, qu'il est facile de disperser par agitation de façon à obtenir une suspension suffisamment stable pour permettre l'administration de la dose voulue (31).

Plusieurs catégories de préparations liquides pour usage oral peuvent être distinguées :

- Les solutions, émulsions et suspensions buvables
- Les poudres et granulés pour solutions ou suspensions buvables
- Les gouttes buvables

- Les poudres pour gouttes buvables
- Les sirops
- Les poudres et granulés pour sirop

#### 3.1.2.3.1 Les gouttes buvables

Les gouttes buvables sont des solutions, des émulsions ou des suspensions administrées en petits volumes au moyen d'un dispositif approprié.

#### 3.1.2.3.2 Les sirops

Les sirops sont des préparations aqueuses caractérisées par leur saveur sucrée et leur consistance visqueuse. Ils peuvent contenir du saccharose, à concentration au moins égale à 45 pour cent m/m. La saveur sucrée peut également leur être conférée par d'autres polyols ou édulcorants. Ils contiennent généralement des aromatisants ou d'autres agents de sapidité.

### **3.2 Démarche utilisée en milieu hospitalier pour l'administration des médicaments par sonde pour nutrition entérale**

Il est important pour le bien être des patients de choisir la forme galénique la plus adaptée pour s'assurer d'une couverture thérapeutique optimale. Cependant, toutes les formes galéniques n'étant pas adaptée à l'administration par sonde, il est parfois nécessaire de les modifier en les broyant ou les écrasant.

Afin d'aider les équipes soignantes à effectuer le bon choix dans l'intérêt du patient, de nombreux arbres décisionnels (Figure 3-1 D'après Podilsky, Arbre décisionnel choix de la forme pharmaceutique adaptée pour l'administration via sonde de nutrition entérale (35) ) et listes de médicaments à couper/écraser ont été

rédigées (Annexe 4 : Extrait de la liste OMÉDIT couper/écraser). Il a été créé au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble une liste similaire (33) basé sur les médicaments au livret thérapeutique dans le cadre du travail de thèse de Céline Martin-Borret mais, le personnel se réfère plutôt à la liste éditée par l'OMÉDIT de Haute-Normandie qui est actualisée plus souvent (6,8,34,35).

Avant de prendre la décision d'administrer un médicament par le biais d'une sonde, une recherche de voie d'administration alternative sera effectuée. S'il n'existe pas de spécialité disponible sous forme topique, rectale, buccale etc. Alors une administration par le biais de la sonde de nutrition entérale sera envisagée. Les spécialités sous forme liquides seront privilégiées. La teneur en sorbitol, connu pour entraîner des troubles gastro-intestinaux en trop grande quantité, sera surveillée ainsi que l'osmolarité du liquide comme expliqué dans les chapitres suivants. Si la forme liquide n'est pas utilisable alors la forme solide sera envisagée en 2<sup>ème</sup> intention. Le choix se fera entre les comprimés et les gélules. Celui-ci sera soumis à plusieurs contraintes liées à la composition du contenu de la gélule (est-il injectable avec de l'eau ou un autre solvant ?) et des propriétés du comprimés (les formes gastrorésistantes ou à libération modifiée ne pourront pas être administrées par exemple (Figure 3-1 D'après Podilsky, Arbre décisionnel choix de la forme pharmaceutique adaptée pour l'administration via sonde de nutrition entérale).

Si aucune spécialité sous aucune forme pharmaceutique ne convient alors il incombe au pharmacien de réaliser une préparation dudit médicament. Dans l'hypothèse où la réalisation de la préparation est impossible, l'équipe soignante devra envisager la voie injectable ou une alternative thérapeutique.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons mis en exergue les médicaments dont l'absence de spécialités administrables par sonde à ce jour, nous amène à nous orienter vers la préparation hospitalière.

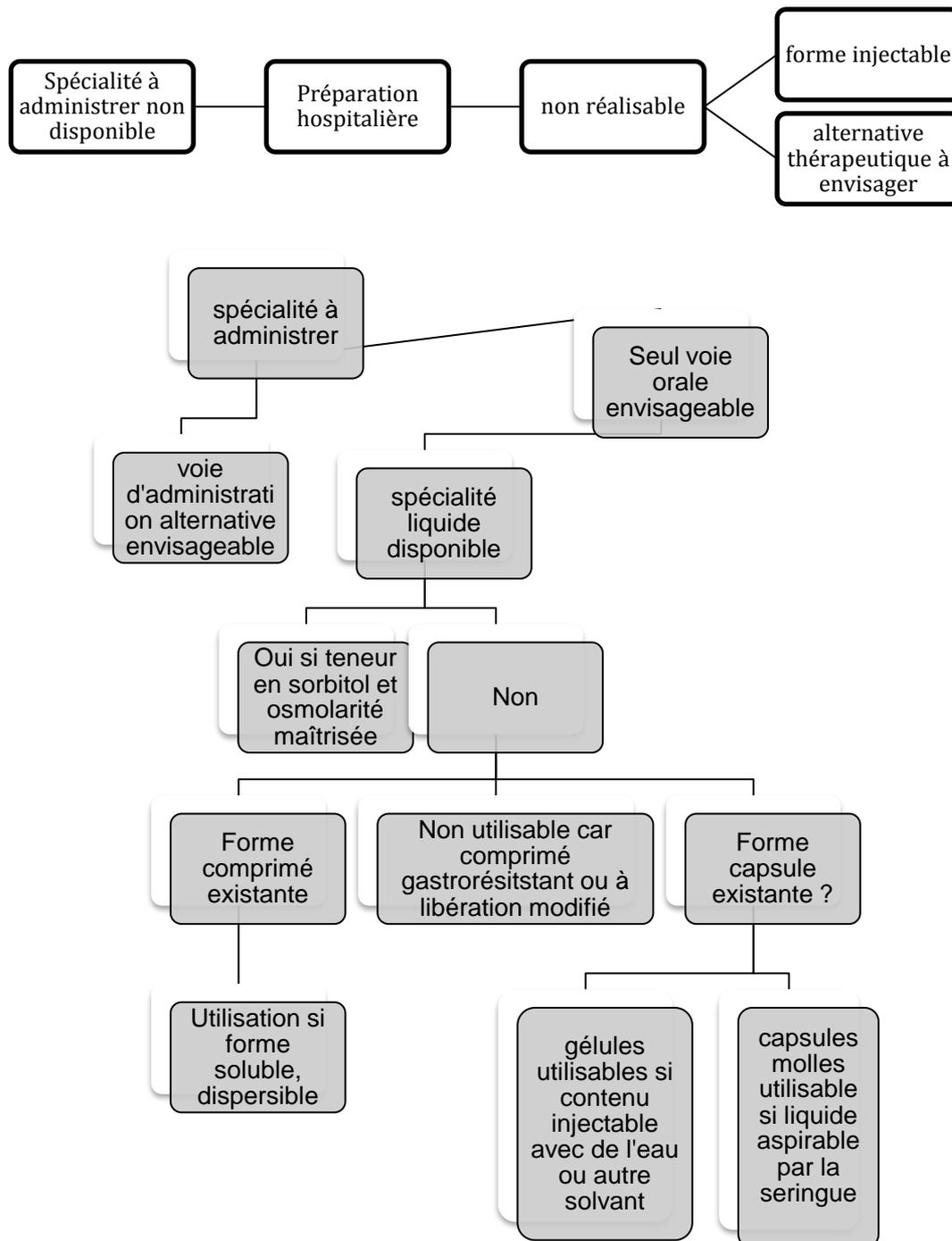


Figure 3-1 D'après Podilsky, Arbre décisionnel choix de la forme pharmaceutique adaptée pour l'administration via sonde de nutrition entérale (35)

### **3.2.1 Administration des formes pharmaceutiques solides**

#### **3.2.1.1 Comprimés nus ou enrobés**

Une des formes les plus simples à gérer pour les équipes soignantes est le comprimé nu ou enrobé. Conçu pour se déliter au niveau gastrique pour y libérer rapidement le principe actif (PA), il ne nécessite qu'un simple broyage. Lorsque l'enrobage a une fonction organoleptique ou protectrice du PA vis à vis de l'humidité par exemple, il ne pose pas de problème.

Pour y parvenir, les infirmiers peuvent avoir recours à différentes techniques :

- 1) Broyer le comprimé dans le mortier jusqu'à obtention d'une poudre homogène puis en faire une pâte en y ajoutant un peu d'eau avant d'aspirer ladite pâte avec une seringue pour l'administrer.
- 2) Laisser le comprimé se déliter dans un verre d'eau puis l'aspirer à l'aide d'une seringue à administration orale
- 3) Placer le comprimé dans le corps de la seringue que l'on remplira ensuite pour laisser le comprimé se déliter. Enfin on administrera la suspension obtenue après agitation de la seringue.
- 4) Une des méthodes les plus adéquate serait d'utiliser une seringue broyeur type Pillcrusher®. Ce type de seringue intègre un dispositif de broyage au bout de son piston ainsi qu'un embout adapté pour l'administration via la sonde.

Au CHU de Grenoble, nous avons pu observer que les équipes se tournent plutôt vers l'option n°1. De plus, les seringues broyeuses ne sont pas référencées à l'hôpital. Cela est sûrement dû à leur coût. Il faut compter environ 6 € pour ce type de seringue contre 50 centimes pour une seringue nue équivalente.

Cependant, l'inconvénient majeur de l'option 1 est la perte de PA qui peut survenir lors de l'étape du broyage des comprimés et sa possible contamination. Mais cette technique permet une meilleure maîtrise du processus d'administration du médicament. Dans le mortier, l'infirmier a la possibilité de modifier si nécessaire la texture, viscosité de la pâte obtenue presque à sa guise. Ce que les autres techniques ne permettent pas.



Figure 3-2 photo de la seringue Pillcrusher® (36)

### **3.2.1.2 Comprimés buccaux et sublinguaux**

Idéal chez les patients à condition que leur état de santé le permette (salivation suffisante notamment...etc.) cette forme galénique permet une absorption rapide du PA. La voie sublinguale (quand elle est envisageable) est donc à privilégier car une administration gastrique de comprimés sublinguaux entraînerait une dégradation du PA.

### **3.2.1.3 Comprimés effervescents et orodispersibles**

Conçus pour faciliter une administration orale chez des patients souffrants de troubles de déglutitions, les comprimés orodispersibles sont à poser sur la langue ou

à faire fondre légèrement dans un fond de verre d'eau. Ils n'occasionnent pas de problème particulier avec l'administration par sonde.

Les comprimés effervescents composés d'un acide et de bicarbonate dégagent du dioxyde de carbone au contact de l'eau. Il faudra donc prendre soin de bien remuer avant administration en vue d'éliminer le gaz carbonique susceptible d'entraîner de l'inconfort chez le patient.

Attention au sodium contenu dans cette forme pour les patients sous restriction sodique.

### **3.2.2 Problèmes liés à l'administration de formes pharmaceutiques solides**

#### ***3.2.2.1 Administration des formes pharmaceutiques à libérations modifiées***

Ces formes sont les plus problématiques pour les soignants. Leur broyage détruit leurs propriétés. Et au lieu d'une libération contrôlée et prolongée du PA, on assiste à une libération immédiate, importante et erratique du PA ce qui augmente de manière conséquente les risques de toxicité pour le patient. Ces formes n'étant ni à broyer ni à dissoudre, il sera donc recommandé dans ce cas de chercher une alternative thérapeutique.

#### ***3.2.2.2 Administration des formes pharmaceutiques gastrorésistantes***

Longtemps les inhibiteurs de pompe à protons (IPP) ont posé des problèmes étant donné que leur broyage les rendait inactifs dans l'estomac. Aujourd'hui la forme pharmaceutique de l'Esoméprazole (Inexium®) faite de microgranules

gastrorésistantes permet d'éviter ce genre de problème. Dans le cas où la taille des microgranules ne serait pas adaptée au diamètre de la sonde, une préparation liquide serait préférable en pensant bien à jouer sur le pH comme démontré dans l'article de Virender K. Sharma.(37)

### **3.2.2.3 Gélules**

Les gélules de gélatines en elles-mêmes sont plus simples à manipuler. Il suffit de les ouvrir. Par contre leur contenu à administrer peut poser des problèmes en fonction de sa composition. Certains excipients lipophiles rendent le mélange de poudre difficile à disperser. Et si elles contiennent des microgranules, la granulométrie sera à prendre en compte en fonction du diamètre de la sonde.

### **3.2.3 Administration des formes pharmaceutiques liquides et semi-solides**

C'est la forme à privilégier quand c'est possible. En effet, elle diminue les risques d'obstruction de la sonde et facilite le travail du personnel soignant car, elle nécessite peu de manipulation. Les formes liquides regroupent : les sirops, les gouttes buvables, les solutions, les suspensions buvables et les sachets.

Par contre, cette forme n'est pas sans difficultés. Elle nécessite de porter attention à différents paramètres comme l'osmolarité du liquide, son pH, les caractéristiques du P.A, les excipients etc.

Ces paramètres sont donc à surveiller étroitement notamment l'osmolarité et les excipients connus pour créer des problèmes d'intolérance gastro-intestinale comme

le sorbitol. Il a été démontré dans la littérature qu'une solution hyperosmolaire entraînait des crampes et des diarrhées osmotiques au même titre que le sorbitol.

Le sorbitol est un excipient souvent utilisé dans les formes pédiatriques par exemple mais, il a des propriétés laxatives importantes.

L'osmolarité maximale supportable dans le cadre d'une gastrostomie est < 700 mOsm/kg. (30) Il est donc indispensable de diluer les liquides hyperosmolaires avant leur administration.

Par conséquent lorsque la décision est prise d'avoir recours à une forme liquide ou semi-liquide les points de vigilance seront :

- l'osmolarité du liquide
- sa viscosité (s'il est trop visqueux il adhère à la paroi et peut obstruer la sonde)
- ses excipients : le sorbitol a un effet laxatif osmotique à partir de 10g (28).

Pour les solutions injectables, l'administration par le biais de la sonde est possible dans certaines conditions. Pour cela le médicament doit répondre aux critères suivants :

- Le PA n'est pas dégradé par l'acidité gastrique
- Le PA n'est pas trop irritant (attention aux pH extrêmes qui engendrent des brûlures. Cela peut déstabiliser les protéines de nutrition entérale et entraîner leur précipitation qui finira par boucher la sonde)
- Le PA soit suffisamment résorbé et absorbé par l'estomac
- Les excipients puissent être administrés par voie orale
- Le prix n'entraîne pas un surcoût injustifié dans la prise en charge thérapeutique.

### 3.2.3.1 Capsules molles

Les capsules molles ne s'ouvrent pas. Contenant en général une forme liquide souvent lipophile, il sera nécessaire de perforer la paroi souple de la capsule avec une seringue pour en aspirer le contenu (même si cette méthode manque de précision) ou de mettre la capsule dans un mélange eau + huile et agiter jusqu'à dissolution complète de la capsule avant d'aspirer tout cela avec une seringue.

Tableau 1 D'après Podilsky : récapitulatif des formes pharmaceutiques administrables par le biais de sondes de nutrition entérales (34).

<b>Forme pharmaceutique</b>	<b>Administrable par sonde</b>	<b>Remarques</b>
<b>Gélules</b>	Oui	Vérifier que le contenu est bien injectable avec de l'eau ou un solvant
<b>Capsules molles</b>	Oui	
<b>Comprimés nus</b>	Oui	
<b>Comprimé enrobés</b>	Oui	
<b>Comprimés sublinguaux</b>	Oui	
<b>Comprimé buccaux</b>	Oui	
<b>Comprimés effervescents</b>	Oui	Attendre que le comprimé ait bien dégager le gaz avant d'administrer
<b>Comprimés dispersibles</b>	Oui	
<b>Comprimés à</b>	Non	Lieu d'administration modifierait

<b>Forme</b>	<b>Administrable par</b>	<b>Remarques</b>
<b>pharmaceutique</b>	<b>sonde</b>	
<b>libération modifiée (gastro-résistant, LP, etc.)</b>		dangereusement la cinétique de libération du PA entraînant ainsi de forts risques de surdosages
<b>Formes liquides</b>	Oui	Diluer si osmolarité trop élevée et surveiller teneur en sorbitol

### 3.2.4 Problèmes liés à la manipulation

Une précaution toute particulière sera à apporter aux substances mutagènes, carcinogènes et tératogènes (MCR). A ne pas manipuler dans des locaux non prévus à cet effet (c'est à dire sans isolateur par exemple), vu que ces médicaments exposent par leurs caractéristiques le manipulateur à un risque important de toxicité notamment par l'inhalation de la poudre MCR aérolisée.

Il en va de même pour les formulations liquides. Pour aider et accompagner la manipulation de telles substances, des recommandations et guide de bonnes pratiques d'administration de ces médicaments sont donc diffusés dans les établissements hospitaliers.

### 3.2.5 Phénomènes d'occlusion des sondes

Apparaissant dans environ 15% des cas (34), l'occlusion de la sonde de gastrostomie est un réel problème à la fois pour l'équipe soignante mais également pour le patient. Plus fréquente avec des sondes de petits diamètres, l'occlusion de la

sonde nécessite parfois son remplacement. Non seulement cela peut être traumatisant pour le patient mais cela entraîne aussi un surcoût de prise en charge pour la collectivité.

Les causes les plus fréquentes de cette occlusion sont l'injection de médicaments et/ou l'entretien insuffisant de la sonde. Néanmoins, ce ne sont pas les seules raisons. Selon la littérature, l'occlusion d'une sonde est un phénomène multifactoriel. Elle peut être due à la composition de la formule nutritive(10,28,30), à la structure de la sonde (38), au type d'administration et à l'entretien de la tubulure.

Voilà pourquoi, il est important de choisir le bon matériel pour constituer la sonde. Contrairement à une idée reçue, la siliconisation d'une sonde ne diminue pas l'incidence de la formation d'un bouchon mais elle facilite son évacuation. C'est pour cela, que les sondes en polyuréthane sont préférables à celles en silicones parce que leur diamètre interne est plus grand que celle en silicone pour une même charrière donc elles se bouchent moins facilement. Le diamètre interne de la sonde influence le risque d'obstruction (11,38).

Pour remédier à ce problème d'obstruction, de nombreuses techniques pour déboucher les sondes sont décrites dans la littérature : usage du Coca-Cola®, de jus d'orange, d'enzymes pancréatiques...etc. Ces substances vont dissoudre le bouchon formé dans la sonde et permettre ainsi son élimination. Le choix de la plupart d'entre elles est basé sur des habitudes empiriques. Seul l'usage d'enzymes pancréatiques type Créon® est recommandé à l'heure actuelle. Cependant, des récents travaux ont démontré que l'utilisation des enzymes pancréatiques était corrosif pour la sonde notamment celle en polyuréthane donc à déconseiller.

Cela pourrait expliquer pourquoi l'usage du Coca-Cola® est donc globalement plus répandu.

Par conséquent en cas d'occlusion d'une sonde la consigne est la suivante :

- 1) vérifier que la sonde est bien positionnée. Si ce n'est pas le cas => repositionner la sonde
- 2) faire un flush avec de l'eau tiède (30ml)
- 3) si cela ne suffit pas à déboucher la sonde, renouveler l'opération avec des enzymes pancréatiques

Néanmoins, la méthode de traitement la plus efficace reste encore le rinçage préventif avec 30ml d'eau toutes les 4 heures si possible en systématique. Cela permet efficacement de prévenir les phénomènes d'occlusion (34).

### **3.3 Recommandations**

Pour faire face à la complexité de l'exercice, de nombreuses recommandations plus ou moins formelles ont été faites afin d'aider les équipes soignantes dans leur travail au quotidien. Le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Genève et l'OMÉDIT de Haute-Normandie sont à l'origine en France des recommandations les plus suivies (11,25,39–41). Ces recommandations concernent tous les acteurs du circuit c'est à dire les prescripteurs, les pharmaciens et les infirmiers. En outre, il n'existe pas de recommandations à proprement dit réservé au corps pharmaceutique. Les recommandations qui vont suivre destinées aux pharmaciens découlent donc de savoir empirique acquis pendant mes différents stages. La profession a donc besoin d'être plus encadré, formé et sensibilisé sur ce type de problématique au même titre que les infirmiers ou les médecins et de formaliser les différentes recommandations et procédures réalisées de manière empirique.

De plus, il nous faudra garder en tête les difficultés de mise en pratique de certaines de ces recommandations par manque de moyens et de personnels dans les établissements de santé (39).

Il existe aussi des directives d'administration pour aider le personnel infirmier à administrer les comprimés, les préparations liquides et les capsules. Les infirmiers pourront y trouver de précieux conseils selon l'exemple qui suit :

#### Directive d'administration des sirops (39)

Visqueux et hyperosmolaires, les sirops sont à diluer dans une proportion égale d'eau avant administration via la sonde. De plus, du fait de leur caractéristiques, si plusieurs médicaments sont à administrer au patients : le sirop devra être administré en dernier.

Protocole à suivre :

- 1) Mettre des gants
- 2) Dans un récipient propre, introduire le sirop et compléter avec un volume égal d'eau
- 3) Remuer avec une cuillère en plastique pour homogénéiser le tout
- 4) Prélever le liquide à l'aide d'une seringue propre

Médecins	Pharmacien	Infirmiers
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choix du PA en fonction de la DCI ou de la classe thérapeutique et non de la spécialité</li> <li>• Choix de la voie d'administration la plus approprié et selon le RCP. Eviter si possible l'administration par sonde. Préférer la voie rectale par ex.</li> <li>• Choix de la forme pharmaceutique : préférer la forme liquide si disponible (comprimés effervescents et orodispersibles compris)</li> <li>• Conseiller les infirmiers sur l'administration dudit médicament</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valider la prescription médicale et si nécessaire orienter vers une alternative thérapeutique ou galénique</li> <li>• Vérifier la conformité de la prescription avec les listes de l'Omédit. Si non conforme : discuter d'une alternative avec le médecin</li> <li>• Conseiller les infirmiers sur l'administration dudit médicament</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Préparer les médicaments. Attention chaque médicament doit être administré séparément. Si le traitement doit être administré à jeun : interrompre la nutrition 30 min avant et après l'administration du médicament</li> </ul>

Figure 3-3 Recommandation générales aux différents acteurs de l'administration médicamenteuse via sonde entérale

### 3.4 Soutien pharmaceutique dans l'assistance nutritionnelle entérale

Contrairement à l'assistance nutritionnelle parentérale pour laquelle le pharmacien hospitalier est très impliqué, la nutrition entérale est souvent gérée de manière quasi-exclusive entre 3 acteurs : le médecin, l'infirmière et la diététicienne.

Résultat de cette absence pharmaceutique, les équipes soignantes se retrouvent parfois seules devant la problématique médicamenteuse sauf si leur service bénéficie de la présence d'un pharmacien vers qui l'équipe peut orienter ses questions.

Fort de son savoir-faire, ce pharmacien pourra épauler le service dans ses décisions thérapeutiques afin d'optimiser le traitement du patient gastrostomisé. Il proposera si nécessaire une alternative thérapeutique ou galénique afin de résoudre et d'éviter d'éventuels problèmes liés à la médication du patient. Tout cela bien sûr, en prodiguant à l'équipe soignante les conseils nécessaires pour la bonne administration du traitement.

### **3.4.1 Données générales sur les préparations**

En l'absence de spécialités pharmaceutiques disponibles ou adaptées, le pharmacien est souvent amené à fabriquer lui-même des médicaments adaptés pour un ou plusieurs patients sur prescription médicale ou non. Ces préparations sont communément appelées : préparation magistrale, officinale ou hospitalière.

On entend par préparation magistrale : tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé soit dans la pharmacie dispensatrice, soit, dans des conditions définies par décret, dans une pharmacie à laquelle celle-ci confie l'exécution de la préparation par un contrat écrit et qui est soumise pour l'exercice de cette activité de sous-traitance à une autorisation préalable délivrée par le représentant de l'Etat dans le département après avis du directeur régional des affaires sanitaires et sociales (42).

Une préparation officinale correspond à tout médicament préparé en pharmacie inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie (42).

L'article L5121-1 du code de la santé publique définit la préparation hospitalière comme suit : « *On entend par préparation hospitalière, 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 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. 5126-2. 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 ».*

Selon une étude réalisée par l'ANSM de 2008 à 2010, sur l'ensembles du réseau hospitalier : un total de 2095 préparations ont été réalisés dont 1048 à usage pédiatrique (≈ 50%) et 211 à usage gériatrique (≈10, 5%) (43).

Ces préparations sont réalisées conformément à la réglementation et aux bonnes pratiques de préparations qui leur sont opposables.

Pour les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI), les bonnes pratiques de préparations hospitalières s'appliquent également (44).

### **3.4.1.1 Les Bonnes pratiques de préparations**

Ce texte est destiné aux pharmaciens de ville et aux PUI pour garantir la qualité de leurs préparations. Composée de 4 parties dont une annexe qui porte sur :

- des généralités sur la préparation (contrôle, gestion qualité, conditions de sous-traitance, etc.)
- des lignes directrices communes aux officines et PUI (préparations stériles, manipulation de substances MCR...etc.)
- lignes directrices spécifiques à la PUI (radiopharmacie, recherche biomédicale, etc.)

Il rappelle les principes sur lesquels les pharmaciens doivent engager leur responsabilité lors de la réalisation d'une préparation en faisant références aux textes en vigueur.

Le pharmacien devra veiller au bon usage de la préparation qui répond à un réel besoin thérapeutique et en contrôler la réalisation ainsi que le conditionnement et l'étiquetage.

### **3.4.1.2 La préparation hospitalière**

Ce type de préparation dite hospitalière est surtout nécessaire en pédiatrie pour des adaptations de posologies et en gériatrie pour des adaptations de formes pharmaceutiques. Elles sont préparées à l'avance et en petites séries puis dispensées sur ordonnance à un ou plusieurs patients de l'établissement de santé.

Le pharmacien prépare donc les médicaments adaptés en fonction du formulaire national et de la pharmacopée.

Avant de réaliser ou non la préparation, il doit procéder à une étude de faisabilité. Il doit vérifier selon les bonnes pratiques de préparation (45) :

- que la préparation à réaliser est bien conforme à l'état des connaissances médicales actuelles en réalisant une bibliographie fiable concernant la préparation
- qu'aucune spécialité pharmaceutique correspondant n'est disponible
- que la préparation n'entraîne pas de risque sanitaire pour le patient ou le préparateur
- que sa réalisation est effectuée selon les règles d'hygiènes en vigueur et qu'elle est conforme au résultat attendu
- que la forme pharmaceutique choisit est adaptée à l'usage qu'il va en être fait

Après avoir vérifié tous ces critères, il tracera toutes les informations collectées sur la préparation ainsi que sa décision d'accepter sa réalisation ou non. Sa décision étant prise, il devra la soumettre à l'accord de l'Agence Régionale de santé (ARS) et la déclarer auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM).

Selon la formulation proposée, l'ANSM pourra décider d'orienter la préparation vers le processus d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Pour l'aider dans cet exercice de préparation magistrale ou hospitalière, les industriels ont créés des véhicules afin de faciliter le travail d'adaptation galénique du pharmacien. L'industriel fournit avec son véhicule une liste de PA utilisable et surtout des études de stabilités de ladite préparation finale (46–48).

Cela témoigne donc de l'existence d'un savoir-faire sur lequel le pharmacien peut continuer à s'appuyer pour développer sa pratique.

Dans le cadre d'une gastrostomie, le médicament est à administrer sous forme liquide. Il sera donc intéressant de le mettre en suspension. Afin de faciliter cet exercice, les industriels ont mis en place des véhicules de suspensions pour préparations buvables. Ils seront détaillés dans le chapitre qui suit.

### **3.4.2 Exemple des véhicules de suspension pour préparations buvables**

En France, 3 gammes de véhicules sont commercialisées : Ora®, InOrpha® et Syrspend® (49) (Tableau 2 Composition des différents agents de suspension (50) ).

Toutefois, cela ne résout pas tout. Il existe des traitements pour lesquels l'industriel n'a pas créé de solutions toute prêtes pour des raisons économiques, car cela ne concerne que très peu de patient. Pour ces traitements-là, le pharmacien doit se baser sur l'état des connaissances actuelles et son savoir-faire pour trouver une solution. Dans ce contexte, l'appui des universitaires serait un réel avantage car il permettrait d'avoir des études de faisabilités richement documentées.

Pour mieux prendre en charge ces patients, il serait intéressant de trouver un système permettant d'allier les compétences des pharmaciens hospitaliers, universitaires et des pharmaciens industriels pour reformuler les médicaments posant problème ; et de mutualiser les coûts engendrés par cette démarche entre plusieurs hôpitaux concernés comme cela est déjà fait pour le Doses Standardisées. Au CHU, on retrouve déjà une ébauche de ce modèle à la pharmacotechnie lors de la préparation des poches de nutrition parentérale et en oncologie lors de la préparation des médicaments cytotoxiques. L'hôpital a de manière générale les

infrastructures lui permettant de répondre aux exigences de qualité et de productivité demandé au monde industriel.

Tableau 2 Composition des différents agents de suspension (50)

Véhicule	InOrpha <sup>*</sup>	Ora-Plus	Ora-Sweet SF	Syrspond SF liquide
Conditionnement	Flacon de 1L blanc opaque ou flacon brun de 60mL	Flacon de 473mL blanc opaque	Flacon de 473mL blanc opaque	Flacons de 450mL blanc opaque
Qualification	Excipient liquide	Agent de suspension	Agent masquant, aromatisant	Véhicule de suspension orale
Conservation	3 mois après ouverture	2 mois après ouverture	2 mois après ouverture	1 an après ouverture
Composition :				
Phase liquide	Eau purifiée	Eau purifiée	Eau purifiée	Eau purifiée (liquide)
Agents épaississants	Hydroxyéthylcellulose	Cellulose microcristalline, sodium carboxyméthylcellulose, gomme xanthane, carraghenane		Amidon de maïs modifié
Anticristallisation	Glycérol		Glycérol	
Edulcorant	Sucralose		Sorbitol, sodium saccharine	Sucralose
Agent masquant l'amertume	OUI			
Aromatisant	Arôme caramel		Arôme cerise	
Agent tampon	Acide citrique, citrate de sodium	Sodium phosphate, acide citrique	Sodium phosphate, acide citrique	Sodium citrate, acide citrique anhydre, acide malique
Agent anti mousse		Simeticone		Simeticone
Conservateur	Sorbate de potassium	Sorbate de potassium, methyl et propylparabens	Potassium sorbate, methyl et propylparabens	sodium benzoate 0,06%

SF = Sugar Free

### 3.4.3 Exemple des Doses standardisée dites « Dose Banding »

Décrites pour la 1<sup>ère</sup> fois par Jim Baker à l'hôpital Queen Elizabeth de Birmingham(51), le concept de Dose standardisée concerne la préparation de médicaments cytotoxiques. Cela consiste à préparer ces cytotoxiques non plus selon le modèle de la préparation magistrale c'est à dire de manière extemporanée, selon une prescription donnée et pour un patient donné mais selon le modèle de la préparation hospitalière. Les médicaments cytotoxiques seront donc préparés à l'avance, en petits lots, sans ordonnance originale et pour plusieurs patients.

La pharmacie réalisera la préparation de petits lots de cytotoxique selon une dose X qui ne différera pas de plus ou moins 5% de la dose prescrite par le médecin au patient ultérieurement. L'administration de ce médicament ne nécessitera donc qu'un simple ajustement posologique (51). Ce concept permet non seulement de gagner du temps de préparation par son automatisation, mais aussi et surtout de réduire les coûts entraînés par ce type de médicament.

Donc pour conclure, si notre exemple de reformulation était amené à être reproduit à l'hôpital, de par l'absence d'équivalent thérapeutique identifié à ce jour et son statut de préparation hospitalière, il sera soumis à l'avis de l'ANSM avant sa réalisation.

Dans le cadre de cette demande, l'ANSM recherchera les moyens d'optimiser la fabrication et la mise à disposition de ce nouveau médicament et l'orientera sûrement vers le processus d'AMM (52,53). Si tel était le cas, le médicament ainsi autorisé pourrait sortir de la « réserve hospitalière » et bénéficier à un nombre de patients encore plus important en incluant les patients à domicile.

Donc, afin de réaliser la préparation il sera obligatoire de procéder à :

- Une demande d'autorisation préalable à la réalisation de la préparation à l'ARS
- Une déclaration de la préparation réalisée à l'ANSM
- Des études de stabilité et d'innocuité de la préparation à réaliser
- Un enregistrement des opérations sur l'ordonnancier
- Un contrôle de la préparation : matière première et produit fini. Attention dans le cadre d'une préparation hospitalière les matières premières doivent être inscrites à la pharmacopée. Sinon la préparation n'est pas autorisée à moins d'être destiné à soigner une pathologie rare.

## 4 Exemple du CHU de Grenoble : choix d'un médicament à reformuler

### 4.1 Objectifs

Dans ce travail, nous avons décidé de prendre pour exemple le CHU de Grenoble. Après discussion avec certains membres de l'équipe hospitalière dans les services de pneumologie, de gériatrie et de neurovasculaire lors de mon stage hospitalier (Figure 4-1 Ecueil recueillis lors de mon stage), le souci engendré par la médication des patients sous gastrostomie m'est apparue comme bien réel. Pour les aider, il a été mis à disposition des équipes soignantes une liste des médicaments que l'on peut couper ou écraser mais que se passe-t-il si le médicament à administrer n'est ni broyable ni sécable ? Dans ce cas de figure les équipes soignantes se retrouvent malheureusement bien démunie. C'est pourquoi cette thèse a été réalisée dans le but de faire ressortir les PA posant des problèmes d'administration entérale et pouvant être candidats pour un développement de préparations hospitalières standardisées.

- Les gélules de Diffu-K laisse des dépôts dans la sonde, il faut faire un bon rinçage après l'administration
- rincer après chaque administration quand il y a plusieurs médicaments cela prend du temps et nécessite beaucoup de manipulations
- La vitesse d'administration pose parfois problème car quand elle est trop rapide elle entraîne des nausées et diarrhées

Figure 4-1 Ecueil recueillis lors de mon stage

## 4.2 Méthodologie

Pour cela, nous avons tout d'abord chercher à distinguer informatiquement tous les patients des services concernés par une gastrostomie afin de pouvoir extraire les données les concernant dans le but de les examiner.

Nous avons utilisé les codes actes et diagnostics correspondant à la gastrostomie et relié informatiquement à tous ces patients et uniquement à ces patients. Ces codes sont utilisés par les services afin de facturer leurs actes médicaux dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A). Ce sont les codes PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) qui permettent de mesurer l'activité des établissements de santé par le biais d'une codification commune à tous les établissements de santé et à l'assurance maladie.

Il existe 2 classifications. La CIM-10 (classification internationale des maladies) et la CCAM (classification commune des actes médicaux).

Les codes correspondants à la gastrostomie sont selon la CCAM, HFCB001 et Z43.1 selon la CIM-10. Nous avons donc extrait toutes les données des patients dont le dossier informatique contenait ces codes. La recherche a été faite sur 1 an pour des patients hospitalisés entre 2014-2015.

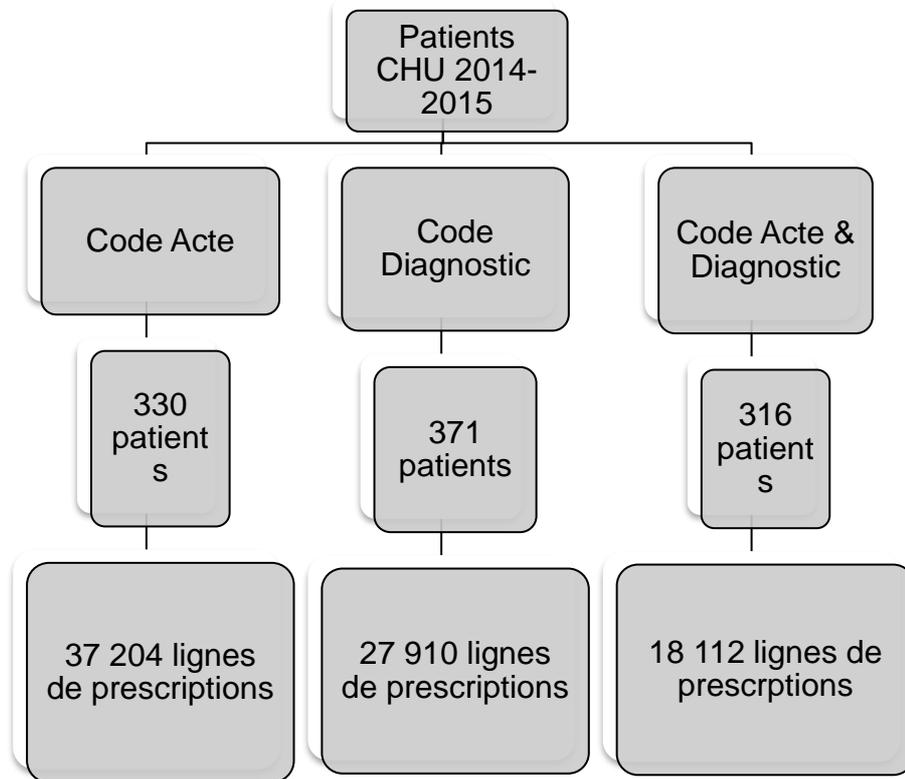


Figure 4-2 Arbre décisionnel d'identification de patients sous gastrostomie au CHU de Grenoble

Après extraction des données nous avons obtenus 3 fichiers. 1 obtenu avec la recherche des 2 types de codes et les 2 autres avec des recherches exclusives de codes actes ou diagnostic. Nous avons ainsi obtenu 330 patients pour le fichier acte avec 37 204 lignes de prescriptions, 371 patients pour le fichier diagnostic avec 27 910 lignes de prescriptions et 316 patients pour le fichier acte & diagnostic avec 18 112 lignes de prescriptions.

Nous les avons ensuite réunis dans un seul fichier pour mieux les analyser et éviter les doublons. Le fichier final obtenu contenait 650 patients et 57 405 lignes de prescriptions.

Après avoir anonymiser le fichier, nous avons voulu caractériser la population qui le compose à l'aide d'un tableau croisé dynamique établi selon les critères suivants :

- Le n° d'anonymat attribué aux patients
- Le libellé des Unités Médicales où étaient hospitalisés les patients

Cela nous a permis d'en savoir plus sur ces patients sous gastrostomie et de démontrer leur caractère polymédiqué. Les patients polymédiqués sont plus fragiles que d'autres et une hétérogénéité des prescriptions rend impossible la prise en charge globale et complètement standardisée de tels patients. Ils nécessitent obligatoirement une médecine semi-personnalisée.

Dans cette optique, il m'a paru important de concentrer mon analyse sur tous les médicaments prescrits par voie orale et par gastrostomie. Ceux spécifiés par voie orale ont été inclus pour éviter de biaiser l'analyse par les cas où le prescripteur oubliant de sélectionner la voie d'administration adaptée dans le logiciel de prescription est obligé de préciser le type d'administration dans l'encart remarque sous la prescription.

Ainsi, nous avons obtenu notre première liste de médicaments à traiter. Elle contenait 622 médicaments administrés par le biais de la sonde de gastrostomie. De cette première liste ont été éliminés les formes liquides et semi-liquides, les médicaments dont il existe une alternative galénique en France et qui pour des raisons inconnues n'ont pas été prescrite ainsi que ceux possédant une alternative thérapeutique. Les médicaments possédant des formes pharmaceutiques semi-liquides commercialisées à l'étranger n'ont pas été éliminés étant donné qu'elles ne répondent pas aux critères d'importation parallèle de l'ANSM. Par conséquent, même si une alternative galénique existe au Royaume-Uni, il est impossible de se la procurer car sa formulation n'est pas identique à la spécialité comprimé commercialisée en France (54,55).

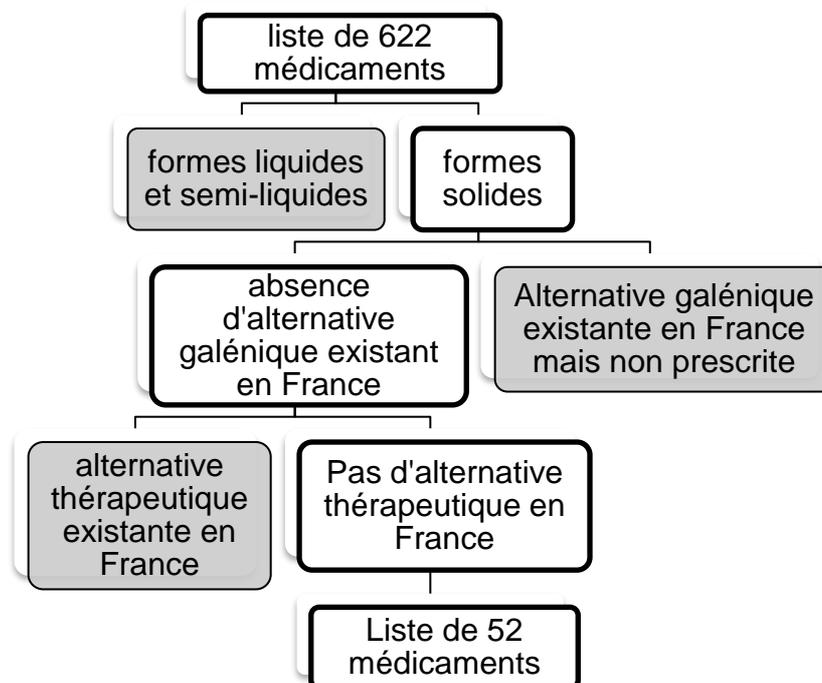


Figure 4-3 Arbre décisionnel d'analyse des données du CHU de Grenoble

Sur la base de cette nouvelle liste de 52 médicaments (la 2ème), les médicaments ont été classés selon leurs sphères thérapeutiques, leur indication, leur prix et le nombre de prescriptions qu'ils représentent. De cette liste ont été éliminés les antidiabétiques oraux. Il est vrai que la problématique médicamenteuse au niveau des patients diabétiques de type 2 est réelle. Cependant, dans le cadre de ce travail, le choix a été fait de privilégier les médicaments qui posaient des problèmes en raison de leurs formes pharmaceutiques et non de leur molécule. Ils ont donc été retirés de la liste finale pour ne pas impacter les résultats.

Ce qui nous a permis de réduire notre liste à 8 médicaments représentatifs.

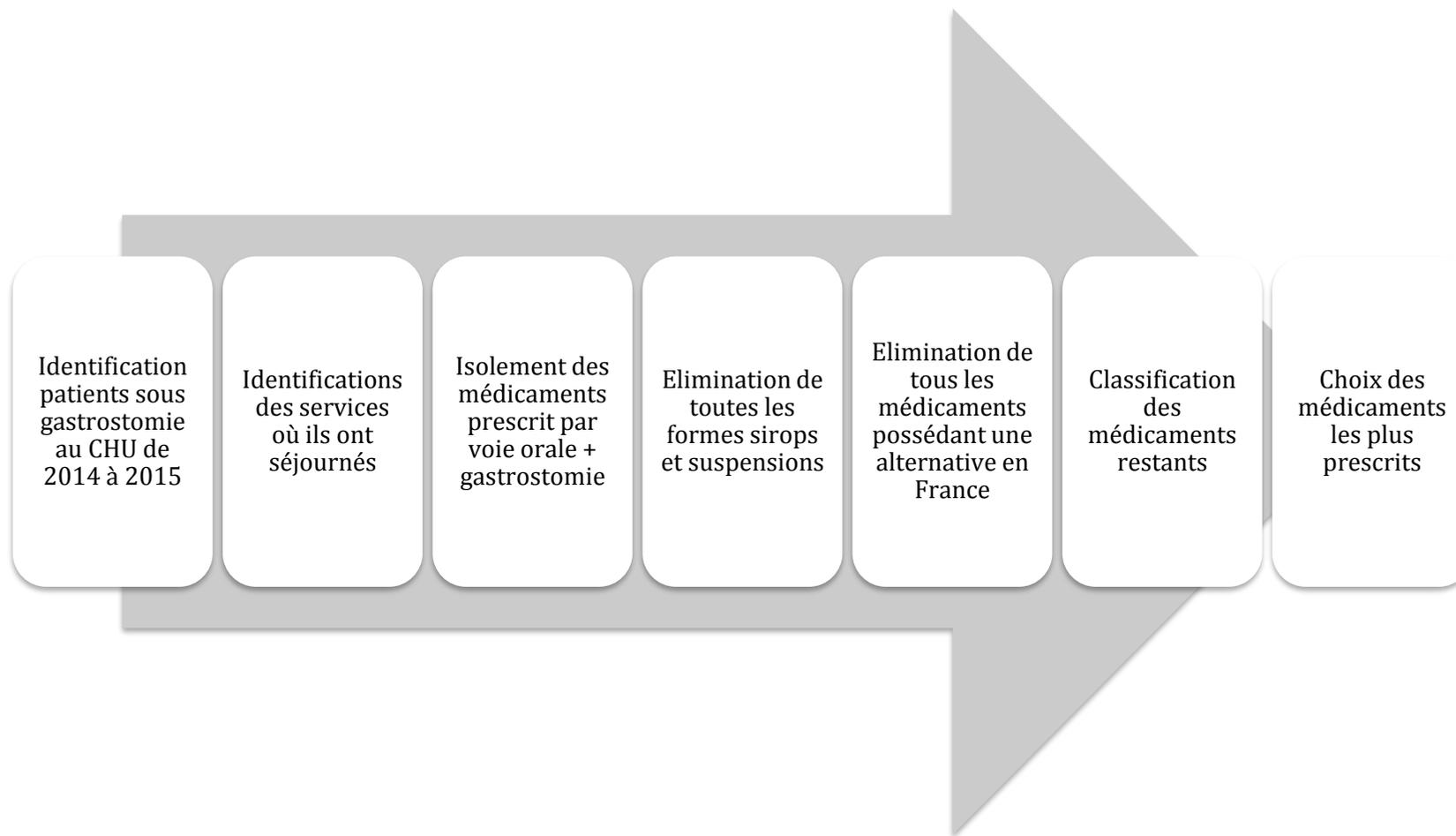


Figure 4-4 Résumé de la méthodologie de sélection utilisé dans ce travail de thèse

### 4.3 Résultats et Discussion

A la suite de cette analyse il ressort que les patients les plus concernés par la gastrostomie sont des patients fragiles et parfois jeunes. Sur un total de 650 patients avec 2081 hospitalisations sur une année, les 6 services où ces patients ont le plus séjournés sont les services d'Unité Médico-Chirurgicale (U.M.C) secteur médical, d'ORL, de pneumologie, de chirurgie digestive et de l'urgence, de pédiatrie polyvalente et d'immunologie onco-hémato-pédiatrique.

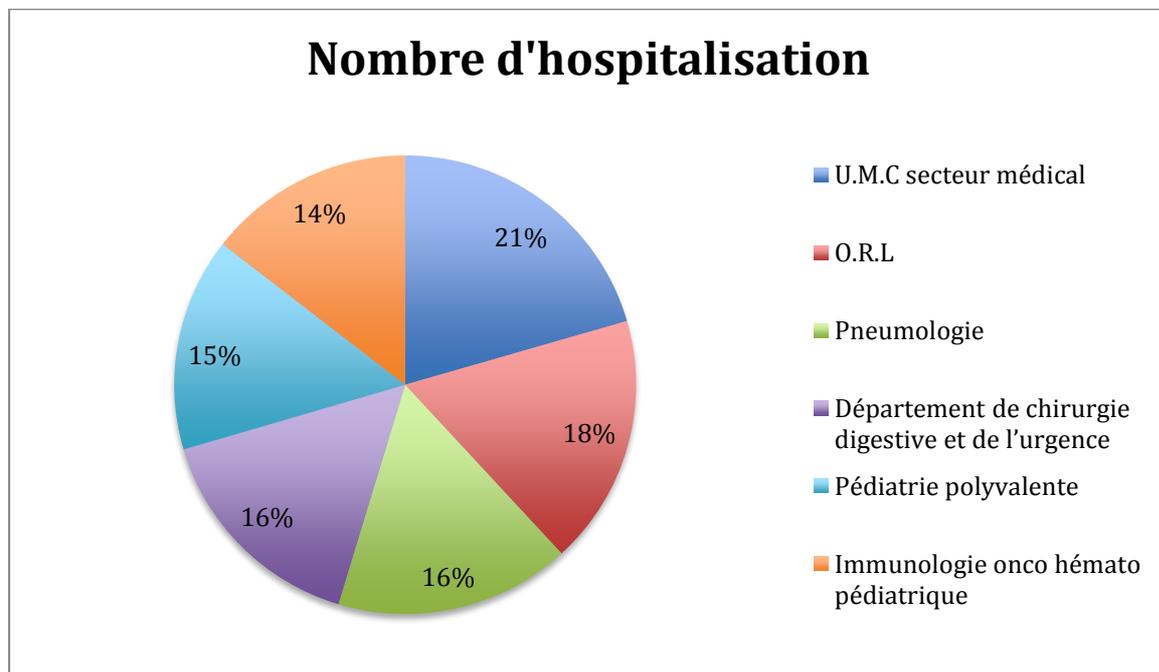


Figure 4-5 Répartition des patients gastrostomisés selon les services représentatifs

Ces 6 services représentent donc 1/3 des lieux d'hospitalisations des patients sous gastrostomie. Ce qui confirme donc le profil général que l'on se fait des patients

sous gastrostomie. Ce sont bel et bien des patients ayant des problèmes ORL, oncologique et parfois étonnamment jeunes.

Lors de leurs hospitalisations, un total de 57 405 médicaments leur ont été prescrits. Ce qui fait une moyenne de 88,3 ligne de prescriptions pour un patient sur un an et 7,4 lignes de prescriptions par mois.

Ces nombreuses prescriptions pouvaient être réduites à une liste médicamenteuse de 1440 médicaments dont certains ont été prescrits à plusieurs reprises. On peut noter par exemple le cas du Glucidion G5® qui a été prescrit 1181 fois dans l'année. C'est le médicament le plus prescrit mais il ne représente que 2,1 % des prescriptions totales. On peut donc en déduire que les prescriptions sont relativement hétérogènes. Parmi cette liste de médicament 622 étaient administrés par le biais d'une sonde de gastrostomie ce qui représente toutes voies d'administration confondues : 43,2% des médicaments prescrits.

Sur ces 622 médicaments, seulement 221 (15,35%) bénéficiaient d'une forme pharmaceutique pouvant entraîner des problèmes d'administrations c'est à dire une forme pharmaceutique solide. Parmi ces 221 médicaments, 97 (6,7%) étaient sans aucune alternative thérapeutique existante en France. Sur la base de ces 97 médicaments, a été créée une nouvelle liste dont ont été supprimés les médicaments possédant une alternative galénique en France tout à fait applicable par les équipes soignantes et plus sécuritaire pour le patient. Réduisant ainsi la liste des médicaments qui posent réellement des problèmes à 52 médicaments. Ce qui représente 3,6% des médicaments.

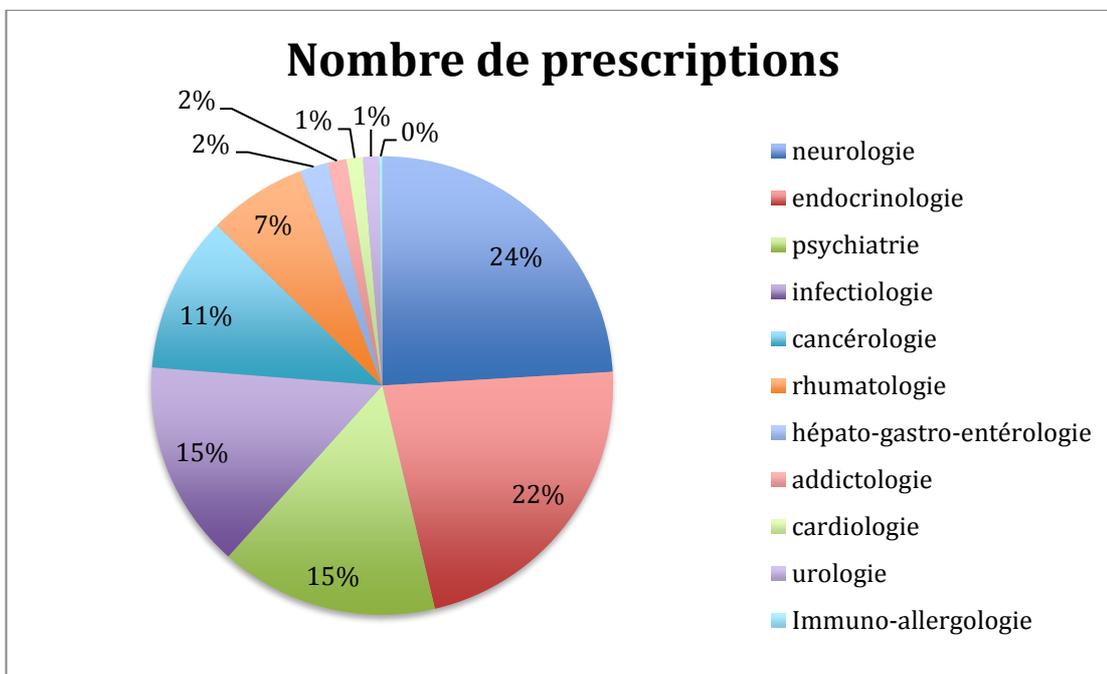


Figure 4-6 Nombre de prescriptions en fonction des sphères thérapeutiques médicamenteuses

Les 52 médicaments qui nécessiteraient une adaptation galénique appartiennent aux classes thérapeutiques suivantes :

- neurologie (24,1%)
- endocrinologie (22,3%)
- psychiatrie (15,3%)
- infectiologie (14,7%)
- cancérologie (11%)

Ils génèrent à eux seuls 969 prescriptions annuelles ce qui correspond seulement à 1,7 % des prescriptions.

Parmi eux 8 médicaments sont plus prescrits que les autres :

- Circadin® (mélatonine)
- Effexor® (venlafaxine)
- Emend® (aprépitant)
- Oflocet® (ofloxacine)
- Optruma® (raloxifène)
- Princi B® (thiamine/pyridoxine)
- Pyostacine® (pristinamycine)
- Urbanyl® (clobazam)

Tableau 3 Récapitulatif des 8 médicaments sélectionnés

<b>Nom de spécialité</b>	<b>Principe Actif</b>	<b>Indications</b>	<b>Forme pharmaceutique (56)</b>
<b>Circadin</b> ®	Mélatonine	Insomnie chez le patient ≥ 55 ans	Comprimé à libération prolongé
<b>Effexor</b> ®	Venlafaxine	Episodes dépressifs majeurs troubles de l'anxiété	Gélule à libération prolongée
<b>Emend</b> ®	Aprépitant	Prévention des nausées et vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses	gélule
<b>Oflocet</b> ®	Ofloxacin	Traitement des infections	Comprimé pelliculé
<b>Optruma</b> ®	Raloxifène	Traitement et prévention de l'ostéoporose	Comprimé pelliculé
<b>Princi B</b> ®	Thiamine/pyridoxine	Asthénie et carences	Comprimé pelliculé
<b>Pyostacine</b> ®	Pristinamycine	Traitement des infection	Comprimé pelliculé
<b>Urbanyl</b> ®	clobazam	Anxiété Délirium Tremens Epilepsie	Gélule, comprimé ou comprimé sécable

Ces 8 médicaments génèrent à eux seuls 635 prescriptions ce qui représente 65% des prescriptions problématiques et 1,11% des prescriptions totales. Ils se regroupent en 4 classes thérapeutiques : l'infectiologie, la psychiatrie, la rhumatologie, la cancérologie et l'endocrinologie.

Parmi ces médicaments, la psychiatrie est la classe la plus représentée (37,5%) suivie par l'infectiologie (25 %) et les autres classes (12,5% chacune).

*{Le laboratoire français Sanofi-pasteur est le plus concerné avec 37,5% des médicaments de cette liste.}*

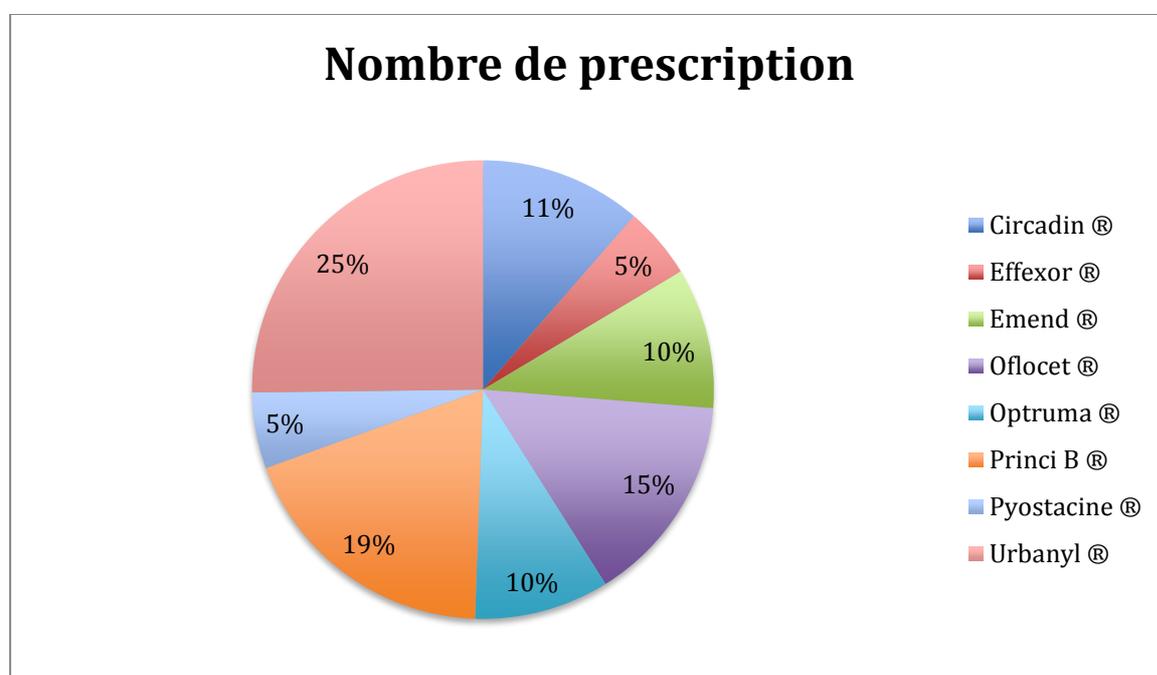


Figure 4-7 Nombre de prescriptions pour les 8 médicaments sélectionnés

Parmi ces 8 médicaments, L'Urbanyl® (25%), le Princi B® (19%) et l'Oflocet (15%) sont les plus prescrits.

Pour pouvoir administrer un médicament à travers une sonde de gastrostomie, il doit répondre à des critères physico-chimiques prédictifs de sa bonne biodisponibilité orale. Le principe actif doit être soluble et perméable. Pour une bonne biodisponibilité

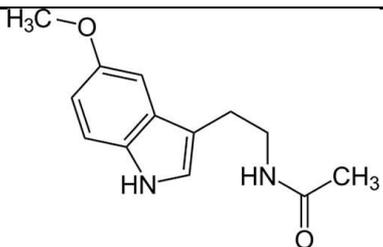
orale le logP doit être compris entre 0 et 3. Le logP est un coefficient de partage entre l'octanol et l'eau. C'est une mesure de la solubilité différentielle d'une substance dans deux solvants. Avec un logP en dessous de 0, la forme injectable est plus adaptée, entre 3 et 4 c'est la forme transdermique et entre 4 et 7 il y a risque de toxicité par accumulation du principe actif dans les tissus adipeux (57,58).

La substance active doit également être de faible poids moléculaire (<400 g/mol) pour permettre un passage facilité à travers la muqueuse et être sous forme non-ionisée améliorera grandement son absorption.

La forme galénique la plus adaptée au principe actif sera choisie en fonction de sa solubilité ainsi que de sa stabilité. S'il est soluble, on pourra le mettre en solution, s'il ne l'est pas il faudra le mettre en suspension buvable, sous forme de poudre à reconstituer par exemple ou même sous forme d'émulsion pour pouvoir l'administrer.

Ainsi, pour obtenir une résorption digestive du principe actif, ce dernier doit avoir un poids moléculaire <400 g/mol, doit avoir un logP compris entre 0 et 3, son pKa doit être supérieur au pH de l'estomac (=2) et/ou de l'intestin (=6) pour pouvoir y être résorbé.

Les médicaments retenus étant destinés à la voie orale, les pharmacologues ont dû précédemment prendre ces considérations en compte. Par conséquent, les difficultés rencontrées lors de l'administration de ces médicaments par le biais de la gastrostomie seront donc dues soit à sa formulation (aux excipients choisis pour mettre en forme le médicament) soit aux propriétés du PA (soluble/insoluble) et dans ce cas il sera bon d'étudier de près la stabilité de cette substance en solution.

<b>Médicament</b>		<b>Circadin®</b>		
<b>Classe</b>	Agoniste des récepteurs de la mélatonine			
<b>Principe Actif</b>	Mélatonine			
	Structure			
<b>Propriétés chimiques</b>	<b>physico-</b>	Formule brute	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	
		Masse moléculaire	232,28 g/mol	
		Solubilité	Légèrement soluble dans l'eau et le benzène, très légèrement soluble dans l'éther et soluble dans l'éthanol à au moins 50mg/ml	
			0,143 mg/ml (eau)	
		logP	1,42	
		pKa	15,8	
		Description	Poudre cristalline blanche crème à jaune	
		Point de fusion	117°C	
<b>Pharmacodynamie</b>	Hormone naturelle produite par la glande pinéale. Elle participe au contrôle des rythmes circadiens et à la régulation du rythme jour-nuit. Elle est aussi associée à un effet hypnotique et à une propension accrue au sommeil			
<b>Formes pharmaceutiques (France)</b>	Comprimé à libération prolongé (LP)			

<b>Problème</b>	Seul la forme comprimé LP est commercialisé
<b>Prix</b>	1,9 €/mg (59) – 2,09 €/mg (60))

Figure 4-8 Monographie du Circadin ® (61,62)

Laboratoire	Dosage & forme	Composition	Fonctions
<b>Biocodex</b>	2 mg - comprimé	<b>Mélatonine</b>	Principe actif
		Copolymère d'ammonio-méthacrylate type B	Excipient permettant la libération prolongée du principe actif
		Hydrogénophosphate de calcium dihydraté	diluant
		Lactose monohydraté *	liant
		Silice colloïdale anhydre	délitant
		talc	Lubrifiant
		Stéarate de magnésium	lubrifiant

Figure 4-9 Composition qualitative du Circadin ® (56,63)

\* = excipients à effets notoires

La mélatonine est de faible poids moléculaire, son logP est de 1,42 et son pKa est égal à 15,8. Donc la mélatonine, lipophile, de faible poids, n'étant pas sous forme ionisée passera facilement la barrière gastro-intestinale pour y être résorbé. De plus la mélatonine est légèrement soluble donc il sera possible de la mettre en solution pour obtenir un effet immédiat selon la dose souhaitée.

Le pharmacien réalisera donc pour le patient une préparation de mélatonine sous forme de solution buvable. Préparation qu'il réalisera à partir de mélatonine en vrac achetée chez un fournisseur agréé.

La préparation de mélatonine à libération immédiate en solution est courante dans le milieu pharmaceutique, par contre la reproduction de la forme à libération prolongée de la mélatonine n'a à ce jour pas encore été réalisée. L'enjeu ici sera donc de mettre au point une forme à libération prolongée.

Le Circadin® est un comprimé à libération prolongée à base d'une matrice non érodable. On retrouve ici le copolymère d'ammonio-méthacrylate type B qui est un agent matriciel. Il retient le principe actif et le libère progressivement selon une cinétique de libération prolongée. Ainsi que les excipients habituels du comprimé. Le diluant (qui permet d'avoir assez de masse de poudre pour pouvoir faire une forme comprimé), le liant (qui permet une bonne adhésion entre le principe actif et le diluant), le lubrifiant (qui permet une bonne coulabilité du mélange de poudre) et le délitant (qui permet à la forme galénique de se désagréger une fois dans l'organisme pour libérer les particules de principes actifs afin qu'elles se solubilisent pour pouvoir ensuite être résorbé).

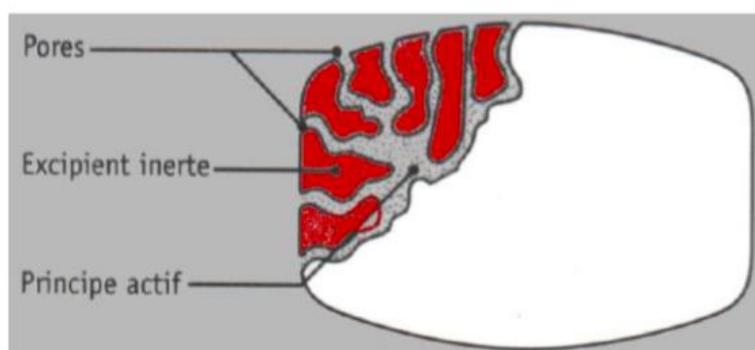
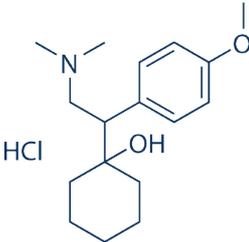


Figure 4-10 Schéma comprimé matrice inerte

Le comprimé est obtenu par compression d'un mélange de PA avec un polymère plastique insoluble dans les sucs digestifs (mélatonine & copolymère d'ammonio-méthacrylate type B). La libération du PA se fait par diffusion et la matrice reste inerte/intacte. (32) La matrice sera éliminée dans les selles.

<b>Médicament</b>		<b>Effexor®</b>	
<b>Classe</b>	Antidépresseur (Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline)		
<b>Principe Actif</b>	(chlorhydrate de) Venlafaxine		
<b>Propriétés physico-chimique</b>	<b>Structure</b>		
	Formule brute	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub> HCl	
	Masse moléculaire	313,87 g/mol	
	Solubilité	548 mg/ml (eau)	
		91,7 mg/ml (éthanol)	
		200 mg/ml (propylène glycol)	
		115 mg/ml (glycérol)	
	logP	2,9	
	pKa	9,4	
	Description	Solide cristallin blanc à blanc cassé	
	Point de fusion	215-217°C	

<b>Pharmacodynamie</b>	Avec son métabolite actif (O-déméthylvenlafaxine) il potentialise l'activité des neurotransmetteurs au niveau du système nerveux central (c'est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)
<b>Formes pharmaceutiques (France &amp; Etranger)</b>	Gélules LP, comprimés LP et comprimé à libération immédiate
<b>Problème rencontré</b>	Les microgranules sont trop grosses pour les sondes ≤ 14-16 Fr
<b>Prix</b>	3 €/mg (59) – 2,38 €/mg (60)

Figure 4-11 Monographie de l'Effexor © (61,62)

Labo	Composition	Fonctions	Propriétés
	<b>Chlorhydrate de venlafaxine</b>	Principe actif	Facilement soluble dans l'eau (31)
	Cellulose microcristalline	diluant	Hydrophobe et hygroscopique
	Ethylcellulose	Micro encapsulation	Légèrement hygroscopique et photosensible mais
		Excipient permettant la libération prolongée du principe actif	pratiquement insoluble dans l'eau
	Hypromellose	principe actif	Soluble dans l'eau et hygroscopique
	talc	lubrifiant	hydrophobe

Pfizer	Enveloppe de la gélule	Gélatine, Dioxyde de titane E171, Oxydes de fer rouge et jaune E172 (dosage 75mg), Gomme laque, Oxyde de fer rouge E172, Hydroxyde d'ammonium, Siméthicone, propylène glycol
		Calibrage 75 mg <span style="float: right;">N°1</span>

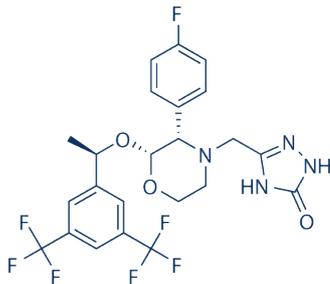
Figure 4-12 Composition qualitative de l'Effexor® (56,63)

Le chlorhydrate de venlafaxine est un principe actif de faible poids moléculaire. Son logP est de 2,9. Il passe donc la barrière hémato-encéphalique (BHE) mais a une mauvaise biodisponibilité par voie orale. Il serait plus adapté à une voie percutanée. Son pKa, lui, prédit une bonne absorption gastro-intestinale. En revanche, ce principe actif est facilement soluble dans l'eau.

La composition de l'Effexor en elle-même est tout à fait adaptée à l'administration par le biais de la sonde de gastrostomie. On retrouve ici un principe actif soluble dans l'eau. La venlafaxine étant soluble, son administration au travers d'une sonde dans une solution est aisément réalisable. Le problème réside dans la cinétique de libération. La micro encapsulation du PA par un mélange de polymères avec différentes solubilités (éthylcellulose/hypromellose) facilite la modification de la cinétique de libération du principe actif. Cette technique permet grâce à la nature du mélange de polymère de ralentir la libération du PA. On obtient ainsi une libération prolongée au lieu d'une libération immédiate. Cette formulation est donc très intéressante. Elle démontre la capacité actuelle des industriels à créer des formes à libération prolongée de petites tailles (capacité acquise grâce aux travaux des universitaires dans le domaine). Assez petites pour pouvoir être administré la plus part du temps dans les sondes de gastrostomie. Le seul inconvénient c'est donc la taille des microgranules. Elles ne passent pas dans les sondes  $\leq 14-16$  Fr (4,6-5,3

mm). Il serait donc utile de retravailler cette formulation afin d'obtenir des granules plus petites. Les granules étant composées de cellulose microcristalline c'est sur les paramètres de granulométrie de cet excipient qu'il faut travailler. Une fois cet élément résolu, il suffira de mettre en suspension les granules avant de les administrer.

En résumé, le problème de l'Effexor® est donc sa formulation et plus spécifiquement la taille de ses granules. Pour y remédier, le pharmacien doit réduire la taille des granules avant de les mettre en suspension. Car contrairement au PA, les granules sont composées d'excipients insolubles donc impossible à mettre en solution. Le pharmacien s'orientera alors vers une forme suspension buvable en prenant bien soin de surveiller la granulométrie pour que celle-ci soit adaptée au plus petit diamètre existant d'une sonde de gastrostomie (c'est à dire 3,33 mm).

Médicament		Emend®	
Classe		Antiémétique	
Principe Actif		Aprépitant	
Propriétés chimique	physico-	Structure	
			
		Formule brute	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> F <sub>7</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
		Masse moléculaire	534,43 g/mol

Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau (empirique), soluble avec parcimonie dans l'éthanol et l'acétate d'isopropyl et légèrement soluble dans l'acétonitrile (64)
	0,0194 mg/ml (hydrosolubilité prédictive)
logP	2,44
pKa	9,65
Description	Solide cristallin blanc à blanc cassé
Point de fusion	244-246°C
<b>Pharmacodynamie</b>	Antagoniste sélectif à haute affinité pour les récepteurs de la substance P neurokinine 1 (NK <sub>1</sub> ) humaine
<b>Formes pharmaceutiques (France &amp; Etranger)</b>	Gélule et suspension orale (uniquement à l'étranger) (65)
<b>Problème</b>	Pas de suspension orale commercialisé en France et PA pratiquement insoluble
<b>Prix</b>	PA : 36,3 €/mg (59) – 117 €/mg (66) – 2,71 €/mg (60) Médicament : 45,81 € les 2 gélules de 80 mg VS 312,30 € aux USA

Figure 4-13 Monographie de l'Emend © (61,62,64,66)

Labo	Dosage	Composition	Fonctions	Propriétés
MSD	Commune	<b>Aprépitant</b>	Principe actif	Peu soluble dans l'eau
		Saccharose *	Modifie la porosité de l'hydroxypropylcellulose	soluble
		Cellulose microcristalline E460	diluant	Hydrophobe et hygroscopique
		Hydroxypropylcellulose E463	Excipient modifiant la vitesse de libération du principe actif	hydrosoluble
		Laurilsulfate de sodium	Lubrifiant	hydrosoluble
Enveloppe de la gélule	Gélatine, Dioxyde de titane E171, Oxyde de fer rouge E172 (80 mg)			
Encre d'imprimerie	Gomme laque, Hydroxyde de potassium, Oxyde de fer noir E172			

Figure 4-14 Composition qualitative de l'Emend® (56,63)

\* = excipients à effets notoires

L'administration d'aprépitant à travers une sonde de gastrostomie risque d'être problématique. Car, selon les propriétés de l'aprépitant, son poids moléculaire et son logP lui prédisent une mauvaise biodisponibilité orale. Le logP idéal pour une biodisponibilité oral est de 1,8. Celui de l'aprépitant lui permet de traverser la barrière

hémato-encéphalique (ce qui est nécessaire pour atteindre son site d'action) mais le destine plutôt à la voie transdermique car proche de la valeur de logP théorique idéale de cette voie : 2,6. De plus, ce principe actif est pratiquement insoluble dans l'eau.

Dans l'Emend ® la substance active (aprépitant) est administrée aux patients à raison d'une gélule par jour et permet une couverture antiémétique de 24 h. C'est donc une forme à libération modifiée même si elle ne présente pas dans son nom de spécialité un élément pouvant l'indiquer comme le sigle LP pour libération prolongée ou LM pour libération modifiée.

S'agissant d'une forme à libération modifiée, on retrouve très logiquement un polymère dans sa composition qualitative : l'hydroxypropylcellulose. Associé au saccharose, ses propriétés se retrouvent modifiées. Le saccharose modifie sa porosité et le laurilsulfate de sodium (lubrifiant anionique) augmente sa viscosité entraînant ainsi la diminution de la vitesse de libération du principe actif.

Or, le saccharose et le laurilsulfate de sodium sont hydrosolubles, donc il sera recommandé aux équipes soignantes de ne pas ouvrir la gélule au risque de modifier la cinétique de libération du principe actif. Le pharmacien devra alors proposer une autre forme galénique pour l'administration de ce médicament : la suspension buvable est une bonne alternative car l'aprépitant étant peu soluble dans l'eau il sera compliqué à mettre en solution.

Pendant la rédaction de ce travail, la Food and Drug Administration (FDA) a autorisé la commercialisation d'une forme suspension buvable de l'EMEND. Celle-ci n'a malheureusement pas été proposée à ce jour sur le marché français pour des raisons économiques.

Médicament	Oflocet ®
<b>Classe</b>	Antibiotique (Fluoroquinolones)
<b>Principe Actif</b>	Ofloxacin
<b>Propriétés physico-chimique</b>	Structure <div style="text-align: center;"> </div>
	Formule brute C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
	Masse moléculaire 361,37 g/mol
	Solubilité peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acide acétique glacial, peu soluble à soluble dans le chlorure de méthylène et peu soluble dans le méthanol
	1,44 mg/ml (eau)
	logP -0,02
	pKa 5,45
	Description Poudre cristalline, jaune pâle à jaune vif
	Point de fusion 254°C
<b>Pharmacodynamie</b>	Antibiotique de synthèse, il inhibe l'ADN-gyrase bactérienne empêchant ainsi la synthèse de l'ADN chromosomique bactérien
<b>Formes pharmaceutiques</b>	Comprimé et solution auriculaire
<b>Problème</b>	Dispersion difficile du PA
<b>Prix</b>	1,9 €/mg (59) – 2,38 €/mg (60)

Figure 4-15 Monographie de l'Oflocet ® (31,61,62)

Labo	Dosage	Composition	Fonctions	Propriétés	
Sanofi Aventis	200mg	Noyau	<b>Ofloxacine</b>	Principe actif	Peu soluble dans l'eau et photosensible
			Amidon de maïs	diluant	Peu soluble dans l'eau et hygroscopique
			Carmellose	désintégrant	Insoluble dans l'eau et hygroscopique
			Hydroxypropylcellulose	agent matriciel	hydrosoluble
			Lactose monohydraté *	Liant	hydrosoluble
			Stéarate de magnésium	de lubrifiant	hydrophobe
		pelliculage	Hypromellose	Agent d'enrobage	Hydrosoluble et hygroscopique
			Dioxyde de titane	opacifiant	Pratiquement insoluble
			Macrogol 8000	plastifiant	hydrosoluble
			Talc	Lubrifiant	hydrophobe

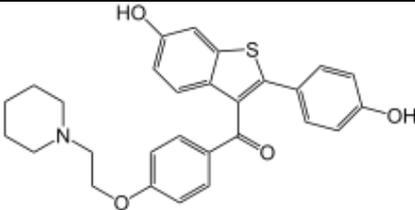
Figure 4-16 Composition qualitative de l'Oflocet ® (56,63)

\* = excipients à effets notoires

Avec un logP de -0,02 l'ofloxacine aura une mauvaise biodisponibilité par voie orale mais excellente par voie injectable. Grâce à son petit poids moléculaire et son pKa elle sera absorbée dans l'estomac sans trop de difficultés. Cependant, elle nécessitera des précautions à l'administration puisque l'ofloxacine est sensible à la lumière. Le PA se dégradera plus rapidement si il y est exposé. C'est sûrement dans le but de protéger l'ofloxacine de la lumière que le comprimé d'Oflocet ® a été pelliculé. De plus, l'ofloxacine est peu soluble. L'ofloxacine est un principe actif peu

soluble et photosensible. Par ailleurs, il est de couleur jaune. Ainsi pour protéger le principe actif fragile et cacher sa couleur aux patients, le comprimé d'Oflocet® a été pelliculé.

En raison des propriétés du principe actif, il sera quasiment impossible à mettre en solution même en ayant recours aux différentes techniques de co-solvation existante. Le pharmacien devra donc penser à formuler une suspension buvable afin d'administrer ce médicament.

<b>Médicament</b>		<b>Optruma®</b>	
<b>Classe</b>	Modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux estrogènes		
<b>Principe Actif</b>	Raloxifène		
<b>Propriétés physico-chimique</b>	Structure		
	Formule brute	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> ClNO <sub>4</sub> S	
	Masse moléculaire	510,04 g/mol	
	Solubilité	Soluble dans les solvants organiques et dans l'eau	
		0,000512 mg/ml (eau)	
	logP = 5,45	pH = 4,5	
	pKa	8,89	
	Description	Solide blanc cassé à jaune pâle qui est légèrement soluble dans l'eau	
	Point de fusion	271-272°C	
	<b>Pharmacodynamie</b>	Modulateur sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes. Il agit comme agoniste au niveau des os	
<b>Formes</b>	comprimés		

<b>pharmaceutiques</b>	
<b>Problème</b>	Comprimé difficile à mettre en solution
<b>Prix</b>	1,9 €/mg (59)8 – 1,475 €/mg (60)9

Figure 4-17 Monographie de l'Optrum ®(61,62)

Labo	Dosage	Composition	Fonctions	Propriétés	
Pierre Fabre	60mg	Noyau	Raloxifène	Principe actif	Soluble dans l'eau
			Povidone	liant	Soluble dans l'eau et l'acide Poudre hygroscopique
		Polysorbate 80	Solubilisant	Améliore la biodisponibilité du principe actif	
		Lactose anhydre*	diluant	hydrosoluble	
		Lactose monohydraté			
		Crospovidone	désintégrant	Insoluble dans l'eau mais améliore la solubilité d'un principe actif	
		Stéarate de magnésium	lubrifiant	hydrophobe	
		pelliculage	Dioxyde de titane E171 ,Polysorbate 80 ,Hypromellose ,Macrogol 400 ,Cire de carnauba		
		encre	Shellac ,Propylène glycol, Indigotine E132		

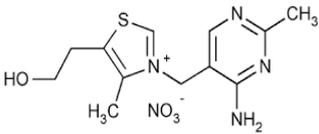
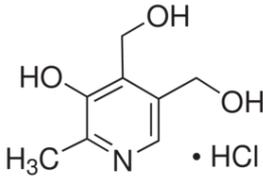
Figure 4-18 Composition qualitative de l'Optruma ® (56,63)

\* = excipients à effets notoires

Avec son logP de 5,45 le Raloxifène aura une mauvaise biodisponibilité par voie orale. La voie transdermique aurait pu être préférée seulement, la molécule de raloxifène étant grosse (poids moléculaire >400 g/mol) et son logP >4 lui prédisent une diffusion difficile dans les tissus et même un risque d'accumulation dans les tissus adipeux qui pourrait entraîner des problèmes de toxicité. Son pKa lui permet d'être résorbé sans problème dans l'estomac mais son poids moléculaire important risque de compliquer cette résorption. Néanmoins, même avec une mauvaise biodisponibilité, le PA reste soluble dans l'eau. Par conséquent, il peut seul être mis en solution. Donc ici, ce qui pose des problèmes à la pratique infirmière est la formulation du comprimé d'Optruma®.

La formule de l'Optruma est celle d'un comprimé basique. Elle ne comporte pas d'excipients spéciaux comme des agents matriciels. Mais, les excipients choisis dans cette formule permettent d'augmenter la solubilité du raloxifène ainsi que sa biodisponibilité. La mise en solution de ce comprimé est difficile pour les équipes infirmières du fait de l'insolubilité de la crospovidone. Cette dernière peut être éliminée de la formulation pour son rôle purement désintégrant.

Le pharmacien devra donc repenser le choix des excipients nécessaire pour mettre en solution le raloxifène afin de permettre et faciliter son administration.

Médicament		Princi B ®	
Classe	Vitamines		
Principe Actif	Nitrate de Thiamine	Chlorhydrate de Pyridoxine	de
Propriétés physico-chimique	Structure		
	Formule brute	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>3</sub>
	Masse moléculaire	327,36 g/mol	205,64 g/mol
	Solubilité	assez solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool et dans le méthanol, facilement soluble dans l'eau bouillante	facilement soluble dans l'eau et peu soluble dans l'alcool.
		0,0153 mg/ml (eau)	16,1 mg/ml (eau)
	logP	-2,1	-0,57
	pKa	15,5	9,4
	Description	Poudre cristalline blanche à sensiblement blanche ou petits cristaux incolores	Poudre cristalline, blanche à sensiblement blanche.
	Point de fusion	248°C	159-162°C (62) Il fond en se décomposant vers 205°C (31)
	Pharmacodynamie	Vitamines, elles participent au bon fonctionnement du métabolisme cellulaires	
Formes pharmaceutiques	Comprimé et solution injectable, Comprimé et solution injectable, Comprimé (contenant les 2 PA)		

<b>Problème</b>	PA photosensible et rapidement dégradable
<b>Prix PA</b>	1,9 €/mg chaque PA (59) – 1,475 €/mg pour la pyridoxine et 7,93 €/mg pour la thiamine (60)

Figure 4-19 Monographie du Princi B ® (31,61,62)

Labo	Dosage	Composition	Fonctions	Propriétés	
<b>SERP</b>	250mg (thiamine) / 50 mg (pyridoxine)	<b>Nitrate de Thiamine</b>	Principe Actif	Hydrosoluble	
		<b>Chlorhydrate de Pyridoxine</b>	Principe Actif	Peu soluble dans l'eau	
		Cellulose microcristalline	diluant	Hydrophobe et hygroscopique	
		Silice colloïdale anhydre (Aérosil 200)	Désintégrant	Pratiquement insoluble dans l'eau	
		Acide stéarique	Liant	Légère odeur et gout désagréable Insoluble dans l'eau mais soluble dans les solvants organiques	
		Stéarate de magnésium	lubrifiant	Incompatibles avec acides forts et certaines vitamines et insoluble	
		Pelliculage	Hypromellose (Pharmacoat 606)		
			Laque aluminique de rouge cochenille A (E124)		
			Dioxyde de titane (E 171)		
			glycérol		
Cire de carnauba					

Figure -4-20 Composition qualitative du Princi B ® (56,63)

Leur poids moléculaire étant faible et leur pKa supérieur au pH de l'estomac et de l'intestin, les PA seront facilement résorbés dans l'estomac. Par contre, leur logP présage d'une mauvaise biodisponibilité par voie orale. Ces vitamines sont plus adaptées à la voie injectable qu'à la voie orale. A cela, il faut rajouter les problèmes de solubilité de la pyridoxine, son goût amer et sa photosensibilité. La thiamine, elle, est relativement stable à la lumière et dans des solutions acides mais se dégrade dans des solutions neutres et alcalines (62,67).

La formule du Princi B® contenant beaucoup d'excipients insolubles (notamment la cellulose microcristalline), il sera difficile voir impossible pour les équipes soignantes de mettre le comprimé en solution.

Il sera donc impératif ici de reformuler le Princi B®. Seulement, les 2 principes actifs du Princi B® n'ont pas les mêmes propriétés. L'un est facilement soluble et l'autre non. L'un est photostable et l'autre non. Il sera donc plus adapté de s'orienter vers une forme suspension permettant d'encapsuler la pyridoxine qui est difficilement soluble et photosensible. La fragilité de la pyridoxine est sûrement une des raisons qui a poussé l'industriel à réaliser un pelliculage du comprimé.

Pour pouvoir administrer le Princi B® par le biais d'une sonde de gastrostomie, le pharmacien pourra avoir recours à des techniques de micro encapsulation. La difficulté sera de garantir une répartition des PA homogène afin de garantir l'administration répétée de la même dose aux patients.

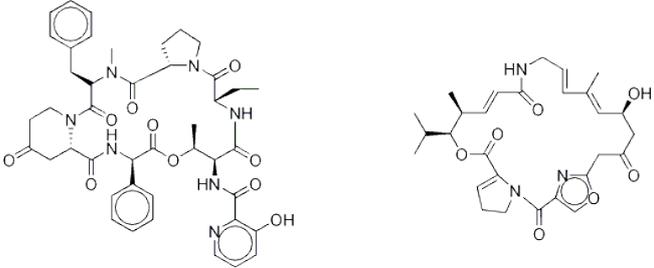
<b>Médicament</b>		<b>Pyostacine®</b>	
<b>Classe</b>	Antibiotiques (Streptogramines)		
<b>Principe Actif</b>	Pristinamycine		
<b>Propriétés physico-chimique</b>	<b>Structure</b>		
	<b>Formule brute</b>	C <sub>71</sub> H <sub>84</sub> N <sub>10</sub> O <sub>17</sub>	
	<b>Masse moléculaire</b>	1349,48 g/mol	
	<b>Solubilité</b>	Peu soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, l'éthanol et le chloroforme. Pratiquement insoluble dans l'hexane et l'éther.	
		0,0601 mg/ml	
	<b>logP</b>	4,99	
	<b>pKa</b>	11,38 ?	
	<b>Description</b>	Poudre jaune rouge	
	<b>Point de fusion</b>	115-120°C	
	<b>Formes pharmaceutiques (France)</b>	Comprimés	
<b>Problème rencontré</b>	Solubilité PA		
<b>Prix</b>	8, 88 €/mg (59)– 113 €/mg (60)		

Figure 4-21 Monographie de la Pyostacine® (61,62)

Labo	Composition	Fonctions	Propriétés	
Sanofi-aventis	Noyau	<b>pristinamycine</b>	Principe Actif	Peu soluble
		Amidon de blé	désintégrant	Hygroscopique, stable à tout pH, pratiquement insoluble
		Silice colloïdale hydratée	Agent d'écoulement	Pratiquement insoluble dans l'eau
		Dextrine blanche	Diluant	Pratiquement insoluble dans les solvants organiques mais légèrement soluble dans l'eau
		Stéarate de magnésium	lubrifiant	Incompatibles avec acides forts et certaines vitamines et insoluble
	Gélatine	Liant	Soluble dans l'eau mais pas dans les solvants organiques mais précipite dans les milieux acides	
	pelliculage	Hypromellose ,Dioxyde de titane ,Macrogol 6000		

Figure 4-22 Composition qualitative de la Pyostacine ® (56,63)

La pristinamycine est difficilement résorbée dans l'estomac. Même si elle se trouve sous sa forme ionisée dans le tube digestif, il s'agit d'une grosse molécule avec un logP élevé qui la prédestine plus à la voie transdermique que la voie orale. Selon ce même critère du logP, la pristinamycine aurait tendance à s'accumuler dans les tissus adipeux entraînant potentiellement une toxicité clinique et posséderait donc une mauvaise biodisponibilité orale. De plus, le principe actif est peu soluble et a une

couleur jaune rouge qui pourrait déplaire aux patients. Il sera donc difficile de mettre la pristinamycine en solution.

On retrouve ici en plus des excipients habituels la présence d'un agent d'écoulement. Cet excipient a pour but de permettre comme son nom l'indique une meilleure écoulabilité des poudres nécessaires dans le processus de compression. Un bon écoulement de la poudre est indispensable lors du processus de fabrication d'un comprimé car cela garanti un volume de poudre constant à comprimer. En écrasant ce comprimé, on se retrouve confronté au moment de l'administration à des problèmes liés aux propriétés intrinsèques du mélange de poudre. Composé principalement d'excipients insolubles dans l'eau, son administration en sera compliquée. Le pharmacien va donc envisager de repenser complètement la formulation de la Pyostacine®. Celle-ci étant soluble dans l'éthanol, on peut envisager de la mettre en solution grâce à des techniques de co-solvatation.

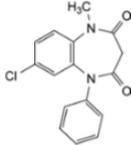
Médicament	Urbanyl ®		
<b>Classe</b>	Anxiolytique Benzodiazépine		
<b>Principe Actif</b>	Clobazam		
<b>Propriétés physico-chimique</b>	Structure		
	Formule brute	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	
	Masse moléculaire	300,7 g/mol	
	Solubilité	Légèrement soluble dans l'eau et les solvants alcooliques	
		0,164 mg/ml (eau)	
	logP	2,14	
	pKa	4,07	
	Description	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche	
	Point de fusion	180-182 °C	
	<b>Pharmacodynamie</b>	Agoniste des récepteurs BZ <sub>1</sub> et BZ <sub>2</sub> , il est : myorelaxant, anxiolytique, sédatif, hypnotique, anticonvulsivant, amnésiant	
<b>Formes pharmaceutiques (France)</b>	Comprimés et gélules	Sirop depuis 2016 (commercialisé sous le nom LIKOZAM ® en ATU de cohorte)	
<b>Problème</b>	PA peu soluble		
<b>Prix</b>	PA = 1,684 €/mg (60)	1,35 € les 30 gélules 2,68 € les 30 comprimés à 10mg - 4,09 € les 30 comprimés à 20 mg (tarifs Sécurité Sociale) (56)	Suspension : à l'étude

Figure 4-23 Monographie de l'Urbanyl ® (31,61,62,68)

Labo	Dosage	Composition	Fonctions	Propriétés
Sanofi-aventis	5mg	<b>Clobazam</b>	Principe Actif	Légèrement soluble
		Lactose *	liant	hydrosoluble
		Stéarate de magnésium	lubrifiant	Incompatibles avec acides forts et certaines vitamines et insoluble
		Talc	Diluant	Pratiquement insoluble
		Enveloppe de la gélule	Gélatine Dioxyde de titane Indigotine	
		Calibrage N°4		
		10 mg et 20 mg	<b>Clobazam</b>	Principe actif
	Amidon de maïs		Désintégrant	Hygroscopique, stable à tout pH, pratiquement insoluble
	Lactose monohydraté		liant	hydrosoluble
	Talc		Diluant	Pratiquement insoluble
	Silice colloïdale anhydre		Agent d'écoulemen t ?	Pratiquement insoluble dans l'eau
	Stéarate de magnésium		Lubrifiant	Incompatibles avec acides forts et certaines vitamines et insoluble

Figure 4-24 Composition qualitative de l'Urbanyl® (56,63)

\* = excipients à effets notoires

Le clobazam est un principe actif légèrement soluble dans l'eau. Il est de faible poids moléculaire, sous forme ionisée dans l'estomac et son logP est compris entre 0 et 3. Ses propriétés lui prédisent donc une résorption stomacale facilitée ainsi qu'une excellente biodisponibilité orale.

La formule de l'Urbanyl® contient en grande quantité un excipient insoluble : le talc. Il sera donc difficile pour les infirmiers de solubiliser le comprimé après l'avoir écraser en raison de la présence de talc mais aussi à cause de la faible solubilité du principe actif lui-même. Celui-ci peut-être reformulé sous une autre forme galénique (liquide oral) qui permettrait en jouant sur les excipients d'augmenter la solubilité du PA. Cette alternative existe depuis 2016 et est commercialisé sous le nom de LIKOZAM®. Il s'agit d'un sirop. Il bénéficie d'une ATU de cohorte donc peut facilement être dispensé aux patients hospitalisés avec gastrostomie.

#### **4.4 Conclusion**

Pour résumer :

- Le Circadin® est une forme LP qui contient un polymère insoluble. Ecraser ce polymère entraînerait la perte de son action et modifierait de manière erratique la cinétique de libération du PA. Par conséquent, le pharmacien devra envisager de préparer une suspension buvable du Circadin® pour conserver l'usage de polymères dans le but de garder une cinétique LP.

- L'Effexor est également une forme LP. Sa formulation s'adapte à l'administration par le biais d'une sonde de gastrostomie sous forme de suspension à condition de pouvoir réduire la taille de ses granules pour qu'elles puissent passer dans toutes les sondes.
- L'Emend® contient des excipients hydrophobes indispensables pour la maîtrise de sa cinétique de libération. La réponse au problème des patients sous gastrostomie existe à l'étranger sous la forme d'une suspension buvable commercialisé aux Etats-Unis.
- L'Oflocet® est difficile à disperser en raison des propriétés physico-chimique de son PA. Ce dernier est peu soluble dans l'eau. Le pharmacien devra de ce fait, trouver des moyens d'augmenter la solubilité du PA afin de le mettre en solution.
- L'Optruma® est difficile à mettre en solution à cause des propriétés de son désintégrant et de son lubrifiant tous deux hydrophobes. Le pharmacien devra soit mettre le PA seul en solution soit choisir d'autres excipients que ceux présents dans la formule actuelle.
- Le Princi B® est composé de principes actifs fragiles et peu solubles et d'un excipient insoluble : la cellulose microcristalline. Le Princi B® présente deux problèmes : en raison d'une part des propriétés de ses principes actifs et d'autre part de sa formulation. Le pharmacien est dans l'obligation de reformuler ce médicament de manière à traiter les deux problèmes. Une des solutions pourrait être d'encapsuler les PA avant de les mettre en suspension.
- La Pyostacine® a elle aussi une problématique double. Il faudra sûrement songer à utiliser des techniques de co-solvation pour mettre le PA en solution avant son administration.

- L'Urbanyl® a un PA peu soluble mais bénéficie d'une forme suspension buvable disponible en ATU. Le problème a donc été réglé.

On remarque aisément, que des solutions sont envisageables pour chacun des médicaments qui nous posent des problèmes. Certaines ont été apportées par les pharmaciens hospitaliers et officinaux comme par exemple pour la préparation de mélatonine à libération immédiate sous forme liquide et d'autre part par les pharmaciens industriels eux-mêmes. Or, comme nous l'avons souligné précédemment, les médicaments posant des problèmes ne représentent que 3,6 % des médicaments prescrits à notre type de population. Le marché est donc trop faible pour les industriels.

Pour des raisons économiques, le développement de telles solutions à l'échelle industrielle n'est donc pour l'instant pas réalisable.

Par conséquent, l'on comprend bien que pour le pharmacien bien formé, l'adaptation de la forme pharmaceutique de ces médicaments ne pose pas de problème majeur. Le réel enjeu de cette question est le coût engendré par ces adaptations. Or l'hôpital n'échappe pas à ces problèmes économiques.

Face à un vide laissé par les industriels et le prix parfois exorbitant de la matière première le moment est donc venu de créer des unités de productions externalisés où des pharmaciens formés à la formulation en lien avec les pharmaciens cliniciens pourrions optimiser les traitements des patients hospitalisés de telle sorte que chaque médicament soit administré avec la forme pharmaceutique approprié à la situation du patient. En se basant sur le modèle anglo-saxon, l'unité de production externalisé pourrait suivre les règles de la préparation hospitalière et achalander plusieurs hôpitaux. Cela permettrait ainsi de réduire les coûts pour chaque hôpital en les mutualisant.

Tableau 4 récapitulatif des médicaments étudiés

Nom spécialité	Principe Actif	Problème identifié	Type de problème	Solution proposée
<b>Circadin</b> ®	Mélatonine	contient un polymère insoluble à ne pas écraser pour ne pas modifier la cinétique de libération du PA	Formulation	préparation d'une suspension à libération prolongée
<b>Effexor</b> ®	Chlorhydrate de venlafaxine	Taille des microgranules insolubles (trop grosses pour les sondes ≤ 14-16 Fr)	Formulation	Préparer une suspension à libération prolongée
<b>Emend</b> ®	Aprépitant	Forme à libération modifiée déguisée et excipients hydrophobe	Formule et propriétés PA	Formuler une suspension en se basant sur la formule de la suspension commercialisée à l'étranger
<b>Oflocet</b> ®	Ofloxacine	Dispersion difficile car le PA est peu soluble dans l'eau	Solubilité PA	Essai de mise en solution du PA grâce à des techniques de co-solvatation. Si échec de la technique => s'orienter vers la suspension buvable.
<b>Optruma</b> ®	Raloxifène	Difficile à solubiliser an raison de l'insolubilité du désintégrant et lubrifiant	Formulation	Reformuler avec d'autres excipients ou PA seul à mettre en solution

<b>Princi B</b> ®	Nitrate de Thiamine / Chlorhydrate de pyridoxine	PA photosensible et rapidement dégradable	Formulation et propriété PA
<b>Pyostacine</b> ®	Pristinamycine	PA peu soluble	Formulation et propriété PA S'orienter sur des techniques de co-solvation comme pour l'Optruma®
<b>Urbanyl</b> ®	Clobazam	PA peu soluble	Le mieux est de se procurer la suspension buvable selon les règles de l'ATU de cohorte. Cependant au vu de la composition du LIKOZAM® (68,69) la dilution du médicament sera nécessaire avant administration et la présence de mannitol devra être pris en compte en raison de son léger effet laxatif.

Somme toute, il serait intéressant de développer d'après nous les médicaments suivants : le Circadin®, l'Effexor® et le Princi B®.

Tableau 5 Choix des médicaments à reformuler

Nom spécialité	% de prescriptions	Décision	Justificatif
<b>Circadin®</b>	7,4	<b>Retenu</b>	Forme LP intéressante à traiter + forme à libération immédiate déjà réalisé donc existence de bibliographie, étude de stabilité
<b>Effexor®</b>	3,3	<b>Retenu</b>	Forme LP en microgranules. Appartient à la classe des médicaments psychiatrique donc la classe la plus représentée chez ces patients
<b>Emend®</b>	6,5	Éliminé	Alternative existante aux USA
<b>Oflocet®</b>	9,7	Éliminé	Forme non LP
<b>Optruma®</b>	6,2	Éliminé	Forme non LP
<b>Princi B®</b>	12,4	<b>Retenu</b>	Problématique double : les propriétés des principes actifs et le formulation du médicament pose problème
<b>Pyostacine®</b>	3,5	Éliminé	Peu prescrit
<b>Urbanyl®</b>	16,5	Éliminé	Alternative existante en ATU

En conséquence, nous avons choisi de proposer une formule qualitative de venlafaxine en suspension buvable à libération prolongée. Selon nous, le réel enjeu de ce genre de reformulations est d'octroyer aux patients sous gastrostomie le bénéfice des formes à libération modifiée notamment la fameuse libération prolongée.

De tous les médicaments LP retenus, l'Effexor® est le seul à appartenir à une classe médicamenteuse très représentée (la sphère psychiatrique) par conséquent, il est évident que dans ce travail de thèse notre choix de médicament à reformuler s'est porté sur l'Effexor®.

## **5 Proposition de formulation qualitative de la Venlafaxine LP en suspension buvable**

La venlafaxine à libération prolongée actuellement disponible sur le marché français occasionne des problèmes en raison de la taille de ses microgranules. La venlafaxine étant soluble on pourrait aisément la mettre en solution mais on perdrait l'effet de libération prolongée souhaitée. Il est donc nécessaire de reformuler ce médicament afin de pouvoir l'administrer dans les sondes de toutes tailles tout en conservant cette propriété de libération prolongée. De plus le procédé de libération prolongée existant déjà, partir de la formule de l'Effexor® facilite le travail de reformulation et donne accès à de nombreuses études de stabilité prouvant le bon fonctionnement de cette technique permettant de modifier la cinétique de libération.

### **5.1 Propriété du Principe Actif : la venlafaxine**

Dans le but d'étudier la possibilité de réaliser une préparation liquide de venlafaxine à libération prolongée, les propriétés du PA seront présentées dans ce chapitre.

#### **5.1.1 Propriétés pharmacologique et thérapeutique**

La venlafaxine est un antidépresseur dont l'action semble être associée à la potentialisation de l'activité des neurotransmetteurs au niveau du système nerveux central. Les études précliniques ont montré que la venlafaxine et son principal métabolite, la O-déméthylvenlafaxine (ODV), sont des inhibiteurs de la recapture de

la sérotonine et de la noradrénaline. La venlafaxine est également un inhibiteur faible de la recapture de la dopamine. La venlafaxine et son métabolite actif réduisent la sensibilité  $\beta$ -adrénergique après administration aiguë (dose unique) et chronique. En ce qui concerne l'action globale sur la recapture de neurotransmetteurs et la liaison aux récepteurs, la venlafaxine et l'ODV sont très similaires (56,70).

#### **5.1.1.1 Absorption**

Après administration de gélules à libération prolongée de venlafaxine, les concentrations plasmatiques maximales de venlafaxine et d'ODV sont atteintes dans les 5,5 heures et 9 heures, respectivement. Quand des posologies quotidiennes équivalentes de venlafaxine sont administrées en comprimé à libération immédiate ou en gélule à libération prolongée, la gélule à libération prolongée présente un taux d'absorption plus lent mais le même niveau final d'absorption que le comprimé à libération immédiate. Les aliments n'affectent pas la biodisponibilité de la venlafaxine et de l'ODV (56).

#### **5.1.1.2 Distribution :**

Aux concentrations thérapeutiques, la venlafaxine et l'ODV sont à peine liées aux protéines plasmatiques humaines (respectivement 27 % et 30 %). Le volume de distribution de la venlafaxine à l'état d'équilibre est de  $4,4 \pm 1,6$  L/kg après administration par voie intraveineuse (56).

### **5.1.1.3 Biotransformation :**

La venlafaxine subit un important métabolisme hépatique. Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la venlafaxine est métabolisée par le CYP 2D6 en son principal métabolite actif, l'ODV. Des études *in vitro* et *in vivo* montrent que la venlafaxine est métabolisée en un métabolite mineur moins actif, la N-déméthylvenlafaxine, par le CYP 3A4. Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la venlafaxine est un faible inhibiteur du CYP 2D6. La venlafaxine n'inhibe pas le CYP 1A2, le CYP 2C9, ni le CYP 3A4 (56).

### **5.1.1.4 Élimination :**

La venlafaxine et ses métabolites sont essentiellement éliminés par voie rénale. Environ 87 % d'une dose de venlafaxine est retrouvée dans les urines en 48 heures sous forme inchangée (5 %), d'ODV non conjugué (29 %), d'ODV conjugué (26 %), ou d'autres métabolites inactifs mineurs (27 %).

Les clairances plasmatiques moyennes  $\pm$  Écart Type à l'état d'équilibre de la venlafaxine et de l'ODV sont respectivement de  $1,3 \pm 0,6$  L/h/kg, et  $0,4 \pm 0,2$  L/h/kg (56).

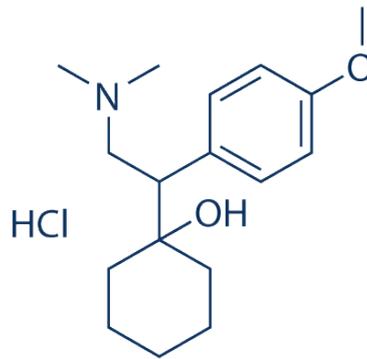
### **5.1.1.5 Variations physiopathologiques:**

L'âge et le sexe du sujet n'ont pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la venlafaxine et de l'ODV (56).

### 5.1.2 Propriété physico-chimique

Les propriétés déjà décrites précédemment ne seront pas revues dans ce chapitre.

Nous rappelons toutefois les principales caractéristiques de la venlafaxine.



Dénomination commune : Chlorhydrate de venlafaxine

Nom chimique : Chlorhydrate de (R/S)-1-[2-diméthylamino)-1-(4-méthoxyphényl) éthyl] cyclohexanol; ou chlorhydrate de (±)-1-[α[(diméthylamino)méthyl]-p-méthoxy-benzyl] cyclohexanol

Formule et masse moléculaires : C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>·HCl; 313,87

Aspect physique : Solide cristallin de couleur blanche à blanc cassé

Solubilité :

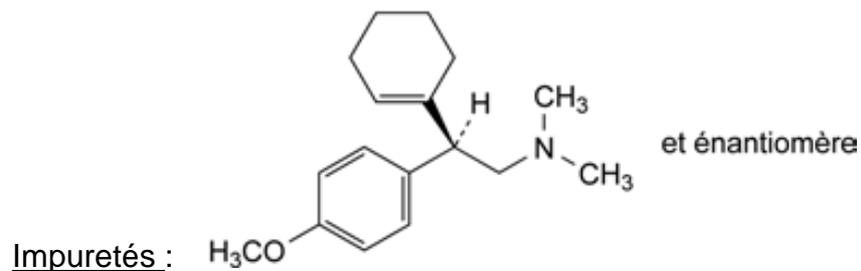
Dans l'eau : 540, 542, 501 et 21,6 mg/mL à un pH de 1,0, 5,38, 7,09 et 7,97

Dans l'éthanol : 91,7 mg/mL

Dans le propylèneglycol : 200 mg/mL

Dans la glycérine : 115 mg/mL

Valeur de pKa : 9,4 (71)



Selon la pharmacopée européenne, il y a une impureté spécifique : le (2*RS*)-2-(cyclohex-1-ényl)-2-(4-méthoxyphényl)-*N,N*-diméthyléthylamine L'identification des autres impuretés n'est pas nécessaire pour démontrer la conformité de la substance (31).

## 5.2 Forme pharmaceutique existant sur le marché français de référence : l'Effexor® LP

L'Effexor® (venlafaxine) est une gélule à libération prolongée. La libération du PA est contrôlée par diffusion à travers l'enrobage des microgranules de PA et ne dépend pas du pH. Les excipients utilisés pour la réalisation de ces microgranules encapsulés est la cellulose microcristalline, l'éthylcellulose et l'hypromellose.

### 5.2.1 Technique de modification de la cinétique de libération

Afin de maîtriser la libération du principe actif, on fait appel à des polymères connus pour altérer les cinétiques de libération de PA. L'hypromellose, en formant un gel va

modifier les propriétés du milieu en gênant la libération du PA qui devra diffuser à travers le réseau d'hypermellose gélifié. Quant à l'éthylcellulose, son érosion sera indispensable à la diffusion du PA qui pourra diffuser au travers de ses pores.

On retrouve donc initialement un granule de cellulose microcristalline insoluble recouverte de PA (venlafaxine) par pulvérisation enrobé par un mélange de polymère : éthylcellulose/hypermellose. Le copolymère empêche la libération immédiate du PA et lui fait suivre une cinétique de libération prolongée. Le PA sera donc libéré suite à l'érosion de la matrice de copolymère. Et il diffusera à travers le gel d'hypermellose (72,73).

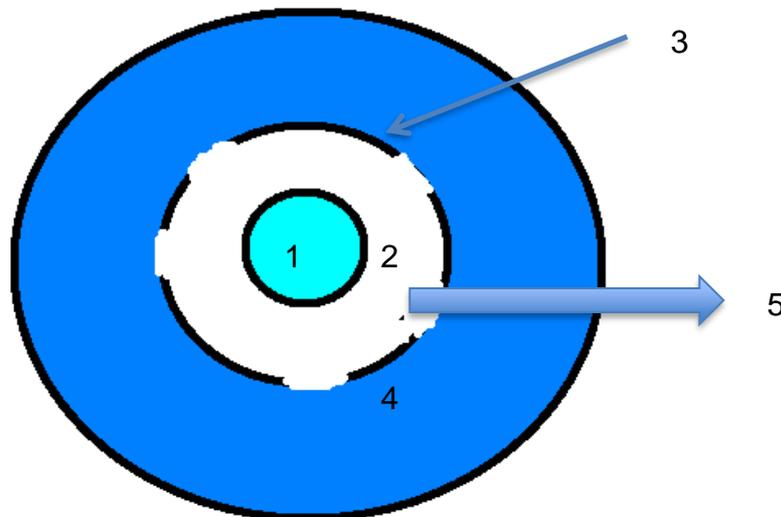


Figure 5-1 schéma diffusion PA dans microgranules

- 1 - granule de cellulose microcristalline
- 2 - PA
- 3 - copolymère éthylcellulose/hypermellose perforé car hypermellose a commencé à se gélifier
- 4- Hypermellose gélifiée
- 5 - gradient de diffusion du PA

## **5.2.2 Description des excipients**

### **5.2.2.1 Cellulose microcristalline**

Poudre blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, l'acétone, l'éthanol anhydre, le toluène, les acides dilués et une solution d'hydroxyde de sodium à 50 g/l (31).

### **5.2.2.2 Ethylcellulose**

Poudre blanche insipide, pratiquement insoluble dans la glycérine, le propylène glycol et l'eau. Son écoulement est libre et sa principale utilisation est en tant qu'agent d'enrobage hydrophobe pour comprimé ou granule. Des formes à viscosité élevée sont utilisées dans le cadre de la micro-encapsulation (63).

### **5.2.2.3 Hypromellose**

Poudre granuleuse blanc/blanc-crème, soluble dans l'eau froide, pratiquement insoluble dans le chloroforme, l'éthanol et l'éther mais soluble dans les mélanges méthanol/dichlorométhane ou alcool/eau. Sa principale utilisation dans la voie orale est comme liant, agent d'enrobage ou agent matriciel dans le but de modifier les propriétés de libération d'un principe actif (63).

### 5.2.3 Rappel formule qualitative de l'Effexor® LP

Tableau 6 Formule qualitative des microgranules de l'Effexor® (74)

Composant	Quantité (63,74)
Venlafaxine	30-60%
Cellulose microcristalline	30-60%
Ethylcellulose	2-15%
Hypromellose	0,5-10%
Talc	1-10%

Labo	Composition	Fonctions	Propriétés
Pfizer	Chlorhydrate de venlafaxine	Principe actif	Facilement soluble dans l'eau (31)
	Cellulose microcristalline	diluant	Hydrophobe et hygroscopique
	Ethylcellulose	Micro encapsulation	Légèrement hygroscopique et photosensible mais pratiquement insoluble dans l'eau
	Hypromellose	Excipient permettant la libération prolongée du principe actif	Soluble dans l'eau et hygroscopique
	talc	lubrifiant	hydrophobe
	Enveloppe de la gélule	Gélatine	
	Dioxyde de titane E171		
	Oxydes de fer rouge et jaune E172 (dosage 75mg)		
	Oxyde de fer noir E172 (dosage 37,5mg)		
	Gomme laque		

Figure 5-2 Composition qualitative de l'Effexor® (56,63)

### 5.3 Choix de la forme pharmaceutique : suspension buvable

La venlafaxine étant soluble dans l'eau, les formes liquides permettant sa mise en solution rapide sont à éviter. Pour obtenir une libération prolongée du principe actif il serait donc plus adapté de se tourner vers une forme suspension buvable.

En mettant la venlafaxine sous forme solide, on peut en l'encapsulant maîtriser sa cinétique de libération comme vu dans la formule de l'Effexor® (70,72).

Comme expliqué dans les chapitres précédents, une suspension est la dispersion d'un solide insoluble ou pratiquement insoluble dans un milieu liquide. Elle permet d'améliorer la stabilité de certains principes actifs comme les antibiotiques et bénéficie d'une absorption généralement plus rapide que la forme comprimée. En revanche, l'objectif étant de maintenir les particules en suspension permanente, c'est une forme difficile à réaliser. En raison des multiples facteurs qui régissent sa stabilité, la suspension finit toujours par précipité. Si le précipité qui se forme a un aspect floconneux c'est à dire qu'il est dispersible après agitation, alors la suspension est dite floculée. C'est l'alternative que l'on préfère. Le problème c'est quand le précipité forme un amas compacte au fond du flacon. A ce moment là, même une agitation ne suffit pas à remettre les particules en suspension. On perd donc une grande partie de la dose lors de l'administration.

C'est pourquoi le choix des excipients est ici primordial. La suspension doit avoir une vitesse de sédimentation assez lente. Il faut donc que le précipité formé soit, facilement dispersible après agitation et que sa viscosité soit relativement faible pour pouvoir rester liquide (75). Pour baisser la vitesse de sédimentation il faut soit baisser la taille des particules en suspension soit augmenter la densité ou viscosité du liquide (76).

## 5.3.1 Composants de la suspension

### 5.3.1.1 Formule qualitative

Tableau 7 Composition qualitative d'une suspension buvable

Composant	Rôle
Principe Actif	Molécule responsable de l'action thérapeutique du médicament
Phase liquide	Milieu dispersant
Tensioactif	mouille les particules et stabilise les interfaces entre deux milieux
Edulcorants	Modifie/masque le goût d'un médicament
Epaississant	Augmenter la viscosité du milieu

A cela s'ajoute une difficulté supplémentaire, les particules à mettre en suspension ici sont des particules dont la libération doit être prolongée.

### 5.3.1.2 Emballage

L'emballage retenu pour la suspension sera une bouteille de verre avec fermeture sécurisée.

### 5.3.1.3 Etiquette

L'étiquetage de la suspension comportera les mentions suivantes :

- dosage
- composition
- posologie
- date de péremption

- validité après ouverture
- agiter légèrement avant administration

### 5.3.2 Contrôle sur la préparation finie

D'après la pharmacopée (31), de nombreux essais doivent être réalisés sur la préparation finie :

- La qualité microbienne de la préparation doit être testée et la propreté microbiologique démontrée.
- L'homogénéité de son principe actif doit être prouvé par dosage en utilisant des méthodes appropriées et validées (77).
- la taille de ses particules doivent être contrôlées et uniformes. Ici l'objectif est de 3-6 mm de diamètre (72)
- Si un conservateur antimicrobien est ajouté dans la préparation alors sa nécessité et son efficacité doivent être démontrés

Par ailleurs, les propriétés physico-chimiques de chaque composant de la préparation doivent être conforme à la pharmacopée (31).

Et le profil de dissolution de la préparation doit être semblable à celle de l'Effexor® pour obtenir une bioéquivalence (78,79).

Le profil de dissolution de la préparation doit répondre aux critères suivant (72,77) :

- au moins 46,2 % de la venlafaxine doit être libérée après 8 heures
- au moins 60% de la venlafaxine doit être libérée après 12 heures
- au moins 81,9% de la venlafaxine doit être libérée après 24 heures
- 

La préparation devra également être soumise à une étude de stabilité :

La stabilité d'une préparation c'est l'aptitude « à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité»(50,80).

Sa stabilité physico-chimique sera étudiée et validée si elle répond aux critères suivants :

- sa concentration en principe actif se maintient à plus de 90% par rapport à la concentration initiale (31,50,77,80)
- son pH reste stable dans le temps.
- la stabilité de son osmolarité signifie que la contribution de chaque soluté à la préparation (50) reste identique sur la durée donc qu'il n'y pas de dégradation à noter.

En outre, il sera bon de réaliser des contrôles visuels et organoleptiques de la préparation finie afin de vérifier qu'il n'y ait pas de changement d'aspect, de coloration et d'odeur avant et après agitation qui serait signe de dégradation de la préparation étudiée. Dans notre cas, nous pourrions nous baser partiellement sur les différentes études de stabilité existantes réalisées sur des suspensions de venlafaxine à libération immédiate et à libération prolongée car le changement d'excipients modifie la stabilité du PA (80–83).

#### **5.4 Exemple de formule qualitative**

La formule hypothétique citée ci-après n'a pas été testée en condition expérimentale. Elle ne sera donc pas étayée dans ce travail. Sa présentation ainsi que son éventuel protocole opératoire sera faite dans les chapitres suivants.

### **5.4.1 Choix des excipients**

Afin d'assurer une dispersion stable et uniforme du principe actif (venlafaxine) on peut avoir recours aux excipients utilisés dans l'Effexor® (cellulose microcristalline, éthylcellulose et hypromellose). De ce fait, nous pouvons assurer la libération prolongée du PA (venlafaxine). Outre cela, il ne sera pas nécessaire d'ajouter un épaississant ou un tensioactif à la formule car l'éthylcellulose de par ses propriétés chimiques remplit déjà ce rôle. Cependant, pour mettre en suspension les microgranules il faut un milieu dispersant compatible avec le copolymère éthylcellulose/hypromellose. La piste du sorbitol, couramment utilisé dans les suspensions buvables est donc utilisée couplé à de l'eau purifiée. Une attention particulière devra tout de même être prise vis à vis de la concentration en sorbitol pour ne pas entraîner des troubles digestifs chez les patients. Son rôle ici est seulement d'augmenter la viscosité du milieu.

L'hypromellose étant soluble dans l'eau froide, le milieu dispersant choisi doit contenir une faible proportion d'eau purifiée afin de ne pas entraver la gélification de l'hypromellose et modifier ainsi la cinétique de libération prolongée que l'on souhaite conserver à tout prix. On ajoutera à cette préparation un conservateur antimicrobien afin d'en garantir la propreté microbiologique.

#### **5.4.1.1 Description des excipients**

##### Le sorbitol :

Poudre blanche cristalline hygroscopique très soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96% V/V. Il est utilisé dans les préparations liquide comme véhicule et stabilisant (31,63).

### Le benzoate de sodium :

Poudre blanche cristalline légèrement hygroscopique facilement soluble dans l'eau et assez soluble dans l'éthanol à 90% V/V (31). Son efficacité est limitée à un certain intervalle de pH. Le benzoate de sodium est inactif pour des valeurs de pH supérieur à 5 (63).

#### 5.4.2 Proposition de formule qualitative :

Tableau 8 Composition qualitative de la venlafaxine LP en suspension buvable

Excipients	Rôle	Propriétés (63)	Quantité(63)
<b>Cellulose microcristalline</b>	Formation granule	Insoluble dans l'eau	
<b>Ethylcellulose</b>	Polymère	épaississant	Microencapsulation
<b>Hypromellose</b>	Polymère	épaississant	permettant modification de la cinétique de libération
<b>Eau purifiée</b>	dispersant		29,5%
<b>Sorbitol</b>	Edulcorant	Augmente la densité pour retarder la floculation	70%
<b>Benzoate de sodium</b>	conservateur antimicrobien	Eviter la contamination microbienne de la suspension	0,5%

##### 5.4.2.1 Procédé de fabrication

- 1) préparation de granulé de cellulose microcristalline.

- 2) Lubrification des granulés secs avec du talc et compression en granules de petit calibre. L'objectif étant d'obtenir des granules de 3 mm de diamètre pour que cela puisse être administré même dans les plus petites sondes.
- 3) Enrobage des granulés sec avec un mélange de polymère (éthylcellulose/hypromellose) (74)
- 4) Préparation du milieu dispersant : mélange du sorbitol avec de l'eau purifiée et du benzoate de sodium
- 5) Mise en suspension des microgranules dans le milieu dispersant

## **5.5 Suite à donner**

Cette proposition de formule se basant essentiellement sur une étude bibliographique, ce travail est amené à être continué. La formule qualitative proposée devra être testée en condition expérimentale avant d'en envisager un éventuel développement. Il sera notamment proposé comme projet aux étudiants du Master 2 Ingénierie de la santé parcours Pharmacie Industrielle : Formulation, Procédés et Production.

Ce travail a pour but d'ouvrir la voie à de nombreux travaux en la matière afin de pouvoir proposer une solution médicamenteuse adaptée aux spécificités de chaque patient. L'idéal serait à terme de pouvoir reformuler certains médicaments de telle sorte qu'ils puissent non seulement être administrable par le biais de la sonde de gastrostomie mais également être administré au même moment que l'alimentation entérale. Cela permettrait de faciliter encore plus le quotidien des patients ainsi que le travail des équipes qui les entourent en minimisant le nombre de manipulations indispensables.

## 6 Conclusion

**THESE SOUTENUE PAR :** Diane ZOLA

**TITRE :** ANALYSE DES DIFFICULTES LIEES A L'ADMINISTRATION DE FORMES PHARMACEUTIQUES PAR SONDE DE NUTRITION ENTERALE DANS LE CAS DE LA GASTROSTOMIE ET PROPOSITION DE PREPARATION HOSPITALIERE

### **CONCLUSION :**

Le recours à la forme à libération prolongée, souvent privilégiée par les patients pour son confort indéniable est exclu chez les patients sous gastrostomie. Les formes à libération modifiées ne pouvant être altérées avant administration par le biais des sondes sous peine d'entraîner des effets indésirables ne sont pas prescrites par le personnel médical. Or chez ces patients polymédiqués dont la vie est souvent rythmée par leur nutrition, le recours à la forme prolongée permettrait non seulement un confort du patient mais aussi un gain de temps pour les équipes soignantes en réduisant le nombre de prises journalières nécessaires et de manipulations. Cependant, comme mis en relief dans cette thèse, il est pour l'instant difficile de faire bénéficier les patients sous gastrostomie des formes à libération modifiée. Malgré la présence de structures de productions performantes au sein des hôpitaux, les équipes manquent de ressources essentielles pour combler le vide laissé par les industriels dans le cadre de la gastrostomie. Pour y remédier, faire appel au savoir faire des universitaires permettrait de combler le manque de données dont souffre l'hôpital pour pouvoir réaliser des préparations à libération

modifiée adaptées aux sondes de gastrostomie. Faire appel aux universitaires rendrait possible la réalisation de recherches primordiales à la préformulation et la formulation de préparations adaptées à cette voie d'administration. Suivant les travaux des universitaires l'hôpital pourrait produire en grande quantité pour ces patients les formules développées en se basant sur le modèle déjà utilisé pour la préparation de dose standardisée en oncologie. Grâce à cette alliance de savoir-faire entre le milieu hospitalier et universitaire, une meilleure prise en charge générale des patients hospitalisés serait envisageable.

De plus, les patients sous gastrostomie n'étant pas les seuls à être pénalisés par ce vide industriel, cette collaboration permettrait nous en sommes persuadés de bénéficier à bien plus de patients que ceux cités en exemple dans cette thèse et à terme de mettre en place une médecine semi-personnalisée qui s'adapte aux besoins de chaque patient.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 20/09/16

**LE DOYEN**

**Pr. Michel SEVE**

Pour la Présidence  
et par délégation  
Le Doyen de Pharmacie  
Pr. Michel SEVE

**LE PRESIDENT DE LA THESE**

**Pr. Aziz BAKRI**

## 7 Bibliographie

1. Lescut D, Dauchet L, Leroy M, Danel N, Alix E, Bertin É, et al. Incidence et prévalence de la nutrition entérale à domicile en France. *Nutr Clin Métabolisme*. 2013 Dec;27(4):171–7.
2. Gilbar PJ. A guide to enteral drug administration in palliative care. *J Pain Symptom Manage*. 1999 Mar;17(3):197–207.
3. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, et al. A.S.P.E.N. Enteral Nutrition Practice Recommendations. *J Parenter Enter Nutr*. 2009 Mar 1;33(2):122–67.
4. Stroud M, Duncan H, Nightingale J, British Society of Gastroenterology. Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *Gut*. 2003 Dec;52 Suppl 7:vii1–12.
5. White R, Bradnam V. Handbook of drug administration via enteral feeding tubes. Third edition. London, UK: (PhP), Pharmaceutical Press; 2015. 732 p.
6. Liste régionale - OMÉDIT (couper/écraser) [Internet]. [cited 2016 Mar 20]. Available from: [https://omedit.esante-poitou-charentes.fr/portail/travaux-omedit/gallery\\_files/site/80/532/993/1018/2093.pdf](https://omedit.esante-poitou-charentes.fr/portail/travaux-omedit/gallery_files/site/80/532/993/1018/2093.pdf)

7. Accueil OMÉDIT [Internet]. [cited 2016 Sep 4]. Available from:  
[http://www.omedit-hautenormandie.fr/accueil\\_033.htm](http://www.omedit-hautenormandie.fr/accueil_033.htm)
  
8. Dr BOUDEWEEL (Pharmacien, CHI Elbeuf-Louviers), Dr DELPLANQUE (Pharmacien, GHH), Dr BOULET (Pharmacien, CHI EUre-Seine), Dr RIVALAIN (Pharmacien, CH Barentin), Dr PHILIPPE (Pharmacien, CHU Rouen), Dr FLAHAUT (Pharmacien, Clinique de l'Europe), et al. Liste des médicaments dont la galénique est modifiable. Omedit de haute-Normandie;
  
9. Liste nationale sur les médicaments per os concernant l'écrasement des comprimés et l'ouverture des gélules: Bonnes pratiques [Internet]. [cited 2016 Sep 4]. Available from: <http://sfpc.eu/fr/comite-scientifique/303-mise-a-disposition-d-une-liste-natiionale-sur-les-medicaments-per-os-concernnat-l-ecrasement-des-comprimes-et-l-ouverture-des-gelules-bpratiques.html>
  
10. Lourenço R. Enteral feeding: drug/nutrient interaction. Clin Nutr Edinb Scotl. 2001 Apr;20(2):187–93.
  
11. Utilisation des antisécrétoires gastriques et autres médicaments antiulcéreux dans le Département de Gériatrie des Hôpitaux Universitaires Genevois - cappinfo54.pdf [Internet]. [cited 2016 Sep 5]. Available from: <http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/cappinfo/cappinfo54.pdf>

12. L'administration des médicaments par les sondes d'alimentation entérale : problème ou défi? - 159-163.pdf [Internet]. [cited 2015 Apr 6]. Available from: <http://www.pharmactuel.com/sommaires/200011/159-163.pdf>
  
13. Texte final Dénutrition - Recommandations.doc - denutrition\_recos\_2006\_09\_25\_\_14\_20\_46\_375.pdf [Internet]. [cited 2016 Mar 20]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/denutrition\\_recos\\_2006\\_09\\_25\\_\\_14\\_20\\_46\\_375.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/denutrition_recos_2006_09_25__14_20_46_375.pdf)
  
14. Actualité de la SFNEP [Internet]. [cited 2016 Aug 28]. Available from: <http://www.sfnep.org/>
  
15. Référentiels [Internet]. [cited 2016 Aug 28]. Available from: <http://www.sfnep.org/pratiques-cliniques-et-recommandations/pratiques-et-recommandations/referentiels>
  
16. Genton Graf, L, Bertolini D. Nutrition entérale par gastrostomie per-cutanée (PEG) à domicile: modalités, suivi - 16-presentation-genton-bertolini2011.pdf [Internet]. [cited 2016 Mar 20]. Available from: <http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pneumologie/documents/16-presentation-genton-bertolini2011.pdf>

17. VIGNON G. Nutrition entérale - Nutrition\_enterale.pdf [Internet]. [cited 2016 Mar 20]. Available from:  
[http://www.oncovannes.org/bases/article/pdf3/51/Nutrition\\_enterale.pdf](http://www.oncovannes.org/bases/article/pdf3/51/Nutrition_enterale.pdf)
  
18. Joncas M. L'administration des médicaments par les sondes d'alimentation entérale : problème ou défi ? 2000;
  
19. Layec S, Stefanescu C, Corcos O, Amiot A, Pinget I, Messing B, et al. Les vraies indications de la nutrition parentérale. Nutr Clin Métabolisme. 2011 Sep;25(3):164–71.
  
20. La nutrition entérale avec Home air [Internet]. Home air. 2014 [cited 2016 Aug 28]. Available from: <http://www.home-air.fr/nosprestations/perfusion-nutrition-insuline/nutrition-enterale/>
  
21. Sondes de gastrostomie - Cobra Medical [Internet]. [cited 2016 May 5]. Available from: [http://www.gastrotube.be/produits/nutrition-enterale/sondes-de-gastrostomie/970\\_sondes-de-gastrostomie](http://www.gastrotube.be/produits/nutrition-enterale/sondes-de-gastrostomie/970_sondes-de-gastrostomie)
  
22. GASTROSTOMIE PERCUTANEE ENDOSCOPIQUE (GPE) - GUIDE IDE [Internet]. [cited 2016 Aug 29]. Available from: <http://guide-ide.com/gastrostomie-percutanee-endoscopique-gpe/>

23. Microsoft Word - Sondes de drainage de l'estomac.doc - wdigest11.pdf  
[Internet]. [cited 2016 May 5]. Available from:  
<http://www.epicum.com/c/c3/wtrav11/wdigest11.pdf>
24. Malone AM. Enteral Formula Selection: A Review of Selected Product Categories. Nutrition Issues in Gastroenterology, Practical Gastroenterology. 2005;28(6):44. [Internet]. [cited 2016 May 8]. Available from:  
<https://med.virginia.edu/ginutrition/wp-content/uploads/sites/199/2015/11/MaloneArticle-June-05.pdf>
25. Koda-Kimble MA, Alldredge BK, editors. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 2519 p.
26. Microsoft Word - DCEM1 - Pharmacologie - chapitre 8 - Interactions médicamenteuses - septembre 2005.doc -  
DCEM1\_Pharmacologie\_chapitre\_8\_Interactions\_medicamenteuses\_septembre\_2005.pdf [Internet]. [cited 2016 Jun 7]. Available from: [http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/DCEM1\\_Pharmacologie\\_chapitre\\_8\\_Interactions\\_medicamenteuses\\_septembre\\_2005.pdf](http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_8_Interactions_medicamenteuses_septembre_2005.pdf)
27. Les interactions médicamenteuses - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cited 2016 Jun 7]. Available from:  
<http://eurekasante.vidal.fr/medicaments/prendre-traitement/interactions-medicamenteuses.html>

28. Gordon SS. Drug-Nutrient considerations in Patients receiving parenteral and enteral nutrition. 2004;
29. Mueller BA, Brierton DG, Abel SR, Bowman L. Effect of enteral feeding with ensure on oral bioavailabilities of ofloxacin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994 Sep;38(9):2101–5.
30. Klang M, McLymont V, Ng N. Osmolality, pH, and compatibility of selected oral liquid medications with an enteral nutrition product. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013 Sep;37(5):689–94.
31. Pharmacopée Européenne en ligne 8.8 [Internet]. [cited 2016 Jun 22]. Available from: <http://online6.edqm.eu/ep808/>
32. PrepEnPharma. galénique : chapitre 4 (complet) [Internet]. Skyrock. 2012 [cited 2016 Jun 29]. Available from: <http://prepenpharma.skyrock.com/3074571777-galenique-chapitre-4-complet.html>
33. Martin-Berret C. Troubles de la déglutition en gériatrie : optimisation de l'administration des formes orales solides - document [Internet]. [cited 2016 Sep 8]. Available from: <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00904091/document>
34. Podilsky G. Administration de médicaments par sonde d'alimentation naso-gastrique: étude in vitro et in vivo d'une médication modèle de bromazépam, oméprazole et paracétamol. 2008.

35.administration\_formes\_seches\_per\_os\_omedit\_haute\_normandie\_novembre\_2011.xls [Internet]. [cited 2016 Mar 20]. Available from: [http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/administration\\_formes\\_seches\\_per\\_os\\_omedit\\_haute\\_normandie\\_novembre\\_2011.xls](http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/administration_formes_seches_per_os_omedit_haute_normandie_novembre_2011.xls)

36. BRAND NEW TABLET CRUSHER PILL CRUSHER MEDICATION DISPENSER SYRINGE PILLCRUSHER [Internet]. eBay. [cited 2016 Sep 14]. Available from: <http://www.ebay.com/itm/BRAND-NEW-TABLET-CRUSHER-PILL-CRUSHER-MEDICATION-DISPENSER-SYRINGE-PILLCRUSHER-/142081669003>

37. Sharma VK, Vasudeva R, Howden CW. Simplified lansoprazole suspension--a liquid formulation of lansoprazole--effectively suppresses intragastric acidity when administered through a gastrostomy. *Am J Gastroenterol*. 1999 Jul;94(7):1813–7.

38. Vermersch A. GESTION DES MEDICAMENTS CHEZ LES PATIENTS SOUS NUTRITION ENTERALE: A PROPOS D'UNE ENQUETE CROISEE AUPRES DE PATIENTS ET DE PHARMACIENS D'OFFICINE DU NORD-PAS-DE-CALAIS. 2014.

39. Francos P. Elaboration de recommandations d'administration des médicaments par sonde entérale. 2004.

40. White R, Bradnam V. Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes. second edition. Pharmaceutical press;

41. 2000 TPJJ. Managing drug therapy in patients receiving enteral and parenteral

nutrition [Internet]. Pharmaceutical Journal. [cited 2016 Feb 14]. Available from:  
<http://www.pharmaceutical-journal.com/learning/learning-article/managing-drug-therapy-in-patients-receiving-enteral-and-parenteral-nutrition/11097109.article>

42. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique.

43. RESUME DU RAPPORT D'ANALYSE DES PREPARATIONS

HOSPITALIERES DECLAREES A L'AFSSAPS (période janvier 2008/ janvier 2010) -  
add4cc16c0ebc582eaa27c153e3bb163.pdf [Internet]. [cited 2015 Apr 6]. Available  
from:

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/add4cc16c0ebc582eaa27c153e3bb163.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/add4cc16c0ebc582eaa27c153e3bb163.pdf)

44. Microsoft Word - hosmag.rtf - guide-preparation-hopital.pdf [Internet]. [cited 2016  
Jul 7]. Available from: <http://www.hosmat.fr/hosmat/bonnes-pratiques/pharmacie-hospitaliere/guide-preparation-hopital.pdf>

45. Bonnes pratiques de préparation [Internet]. [cited 2016 Jul 5]. Available from:  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf)

46. catalogue\_hopital\_2014 Fagron.pdf [Internet]. [cited 2016 Jun 18]. Available  
from: [https://fr.fagron.com/sites/default/files/wysiwyg/catalogue\\_hopital\\_2014.pdf](https://fr.fagron.com/sites/default/files/wysiwyg/catalogue_hopital_2014.pdf)

47. conceptbrochure\_syrspend\_fr\_0.pdf [Internet]. [cited 2016 Jun 17]. Available from:

[https://be.fagron.com/sites/default/files/page/attachment/conceptbrochure\\_syrspend\\_fr\\_0.pdf](https://be.fagron.com/sites/default/files/page/attachment/conceptbrochure_syrspend_fr_0.pdf)

48. syrspend\_sf\_table\_de\_compatiblite.pdf [Internet]. [cited 2016 Jun 18].

Available from:

[https://fr.fagron.com/sites/default/files/wysiwyg/syrspend\\_sf\\_table\\_de\\_compatiblite.pdf](https://fr.fagron.com/sites/default/files/wysiwyg/syrspend_sf_table_de_compatiblite.pdf)

49. Inresa3voletsInOrpha.indd - InOrpha.pdf [Internet]. [cited 2016 Jun 17].

Available from: <http://www.inresa-pharma.fr/InOrpha.pdf>

50. Rousseau H. Mise au point d'une suspension buvable d'hydrochlorothiazide

[Internet]. [cited 2016 Jun 17]. Available from: [http://nuxeo.edel.univ-](http://nuxeo.edel.univ-poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/49886d5b-7d1a-42e3-9cf3-735171712f5f)

[poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/49886d5b-7d1a-42e3-9cf3-735171712f5f](http://nuxeo.edel.univ-poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/49886d5b-7d1a-42e3-9cf3-735171712f5f)

51. Faure S. Les préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à dose standardisées (concept de "Dose-Banding") : une nouvelle technique de fabrication au CHR de Metz-Thionville [Internet]. [cited 2016 Jun 17]. Available from:

[http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA\\_T\\_2010\\_FAURE\\_SIDONIE.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2010_FAURE_SIDONIE.pdf)

52. Autorisation des pharmacies à usage intérieur pour la réalisation des préparations hospitalières - conte.pdf [Internet]. [cited 2016 Jun 17]. Available from:

<http://documentation.ehesp.fr/memoires/2003/phisp/conte.pdf>

53. Préparations hospitalières - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2016 Sep 8]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Activites/Preparations-hospitalieres/Preparations-hospitalieres/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Preparations-hospitalieres/Preparations-hospitalieres/(offset)/0)
54. L'importation parallèle, même si réglementée par la Communauté Européenne en vue de la libre circulation des marchandises, n'est pas sans problème pour la sécurité des médicaments. [Internet]. [cited 2016 Sep 8]. Available from: <http://www.iracm.com/observatoire-thematique/importations-paralleles/>
55. Distribution et importations parallèles de spécialité pharmaceutique - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2016 Sep 8]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Distribution-et-importations-paralleles-de-specialite-pharmaceutique/\(offset\)/10](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Distribution-et-importations-paralleles-de-specialite-pharmaceutique/(offset)/10)
56. Vidal.fr - La base de données en ligne des prescripteurs libéraux [Internet]. [cited 2016 Jun 22]. Available from: <https://www.vidal.fr/>
57. LogP. In: Wikipédia [Internet]. 2015 [cited 2016 Sep 5]. Available from: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=LogP&oldid=121645144>
58. Guide AGRITOX [Internet]. [cited 2016 Sep 5]. Available from: <http://www.agritox.anses.fr/guides/guide-agritox.html>

59. Selleckchem.com - Inhibitor Expert (Inhibitors, Compound Libraries) [Internet]. [cited 2016 Jun 22]. Available from: <http://www.selleckchem.com/>
60. Sigma-Aldrich France [Internet]. Sigma-Aldrich. [cited 2016 Jul 12]. Available from: <http://www.sigmaaldrich.com/france.html>
61. The Merck Index Online - chemicals, drugs and biologicals [Internet]. [cited 2016 Jun 22]. Available from: <https://www.rsc.org/merck-index>
62. The PubChem Project [Internet]. [cited 2016 Jun 22]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
63. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. Handbook of pharmaceutical excipients. 5ème ed. Pharmaceutical press; 2006.
64. EMEND-PM\_E - EMEND-PM\_E.pdf [Internet]. [cited 2016 Jun 23]. Available from: [http://www.merck.ca/assets/en/pdf/products/EMEND-PM\\_E.pdf](http://www.merck.ca/assets/en/pdf/products/EMEND-PM_E.pdf)
65. Microsoft Word - crt-uspi-mk0869-mf-1512r009.doc - emend\_pi.pdf [Internet]. [cited 2016 Jun 23]. Available from: [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/e/emend/emend\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/e/emend/emend_pi.pdf)
66. Aprepitant | CAS 170729-80-3 | Santa Cruz Biotech [Internet]. [cited 2016 Jun 23]. Available from: <http://www.scbt.com/datasheet-207299-aprepitant.html>

67. DrugBank [Internet]. [cited 2016 Jul 12]. Available from:  
<http://www.drugbank.ca/>
68. Tapclob 10mg/5ml Oral Suspension; Clobazam Martindale Pharma 10mg/5ml Oral Suspension - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC) [Internet]. [cited 2016 Jun 22]. Available from:  
<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27506/spc>
69. LIKOZAM 1mg/ml, suspension buvable - ATU - 82dc61a68cc28e4db4f488b43cd95dc9.pdf [Internet]. [cited 2016 Jun 22]. Available from:  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/82dc61a68cc28e4db4f488b43cd95dc9.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/82dc61a68cc28e4db4f488b43cd95dc9.pdf)
70. FDA. Effexor®XR (venlafaxine hydrochloride) extended-release capsules [Internet]. [cited 2016 Sep 12]. Available from:  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2005/020699s059lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/020699s059lbl.pdf)
71. Pfizer. Monographie Effexor [Internet]. [cited 2016 Sep 12]. Available from:  
[http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10017036/f/201410/Effexor\\_0.pdf](http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10017036/f/201410/Effexor_0.pdf)
72. Bhattacharya S, Kshirsagar R, Joshi M, Pandita S. Extended release formulation of venlafaxine hydrochloride [Internet]. US7807195 B2, 2010 [cited 2016 Sep 12]. Available from: <http://www.google.ch/patents/US7807195>

73. Bagdiya Omprakash, Sav Ajay, tosh, Purnima Amin, Gejage San. Formulation Development of Venlafaxine Hydrochloride Extended Release Tablet and Invitro Characterizations - PT=58(1777-1784)OD12.pdf [Internet]. [cited 2016 Sep 12]. Available from: [http://sphinxesai.com/2012/oct-dec/Pharmpdf/PT=58\(1777-1784\)OD12.pdf](http://sphinxesai.com/2012/oct-dec/Pharmpdf/PT=58(1777-1784)OD12.pdf)
74. Sela Y. Extended release compositions comprising as active compound venlafaxine hydrochloride [Internet]. WO2003041692 A1, 2003 [cited 2016 Sep 13]. Available from: <http://www.google.fr/patents/WO2003041692A1>
75. Suspension (pharmacie galénique). In: Wikipédia [Internet]. 2016 [cited 2016 Sep 5]. Available from: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Suspension\\_\(pharmacie\\_gal%C3%A9nique\)&oldid=127373263](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Suspension_(pharmacie_gal%C3%A9nique)&oldid=127373263)
76. Dr. Sadeghipour F. Ecole de Pharmacie Genève - Lausanne Liquides oraux : Liquides oraux : solutions, sirops solutions, sirops et suspensions [Internet]. [cited 2016 Sep 7]. Available from: <http://pharmacie.hug-ge.ch/ens/cours/pfpq/PPPQ08-P2.pdf>
77. US pharmacopeia. monograph of venlafaxine yhydrochloride extended-release capsules.pdf [Internet]. [cited 2016 Sep 12]. Available from: [http://www.usp.org/sites/default/files/usp\\_pdf/EN/USPNF/revisions/m88082-venlafaxine\\_hydrochloride\\_extended-release\\_capsules.pdf](http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/m88082-venlafaxine_hydrochloride_extended-release_capsules.pdf)

78. FDA. Draft Guidance on Venlafaxine Hydrochloride [Internet]. [cited 2016 Sep 12]. Available from:  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm091259.pdf>
79. Rapport public d'évaluation - VENLAFAXINE BIOGARAN L.P 37.5 mg - gélule à libération prolongée - 581cfb22c60b41be8dacb6b2569aa9fa.pdf [Internet]. [cited 2016 Sep 12]. Available from:  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/581cfb22c60b41be8dacb6b2569aa9fa.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/581cfb22c60b41be8dacb6b2569aa9fa.pdf)
80. Société Française de Pharmacie Clinique. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations [Internet]. [cited 2016 Jun 18]. Available from:  
<http://www.sfpc.eu/fr/item1/finish/34-documents-sfpc-public/354-guide-sfpc-methodologie-des-etudes-de-stabilite-des-preparations/0.html>
81. Stabilis - Monographie - Venlafaxine - Monographie.pdf.php [Internet]. [cited 2016 Sep 12]. Available from:  
<http://www.stabilis.org/Monographie.pdf.php?Molecule=Venlafaxine>
82. Perrigo Pharmaceuticals. Stability Of Extemporaneously Prepared Oral Liquid Formulations – Part X [Internet]. [cited 2016 Sep 13]. Available from:  
<https://www.perrigo.com/business/pdfs/Sec%20Artem%2017.3.pdf>

83. Donnelly RF, Wong K, Goddard R, Johanson C. Stability of venlafaxine immediate-release suspensions. *Int J Pharm Compd.* 2011 Feb;15(1):81–4.

## 8 Annexes

Annexe 1 : Extrait du tableau récapitulatif des séjours d'hospitalisation des patients sous gastrostomie au CHU de Grenoble de 2014 à 2015.

Annexe 2 : Extrait du tableau récapitulatif des prescriptions médicamenteuse faite aux patients sous gastrostomie du CHU de Grenoble de 2014 à 2015

Annexe 3 : Tableau récapitulatif de la médication posant problème après analyse des tableaux en annexe 1 et 2.

Annexe 4 : Extrait de la liste OMÉDIT couper/écraser

## 8.1 Annexe 1 : Extrait du tableau récapitulatif des séjours d'hospitalisation des patients sous gastrostomie au CHU de Grenoble de 2014 à 2015.

LIB_PAT_NOM	CD_UM	LIB_UM	CD_UM_RUM	DATE_ENTREE_RUM	DATE_SORTIE_RUM
***417	GR37	RADIOTHERAPIE MED. NUCLEAIRE	GR37	2015-07-28 09:27:00.000	2015-07-30 16:36:00.000
***417	GR70	ORL	GR70	2015-07-30 16:36:00.000	NULL
***66380	GR29	CHIRURGIE PEDIATRIQUE GENERALE	GR29	2014-01-23 16:52:00.000	2014-01-27 14:58:00.000
***66380	GR29	CHIRURGIE PEDIATRIQUE GENERALE	GR29	2014-02-17 15:11:00.000	2014-03-10 17:04:00.000
***66380	GR62	PEDIATRIE POLYVALENTE	GR62	2014-02-04 12:11:00.000	2014-02-17 15:11:00.000
***915	GR83	PNEUMOLOGIE	GR83	2014-06-30 14:57:00.000	2014-07-01 15:44:00.000
***915	UC07	RADIOTHERAPIE SOINS AMBULATOIRES	UC07	2014-07-30 08:26:00.000	2014-07-30 23:59:59.000
***915	UC07	RADIOTHERAPIE SOINS AMBULATOIRES	UC07	2014-09-09 09:03:00.000	2014-09-09 23:59:59.000
***915	UM75	MÉDECINE INTERNE 3ÈME A	UM75	2014-08-11 16:19:00.000	2014-09-03 14:30:00.000
***75398	GR29	CHIRURGIE PEDIATRIQUE GENERALE	GR29	2015-07-21 22:24:00.000	2015-07-22 18:40:00.000
***75398	GR62	PEDIATRIE POLYVALENTE	GR62	2014-04-09 16:01:00.000	2014-04-22 16:21:00.000
***75398	GR96	MEDECINE NEONATALE	GR96	2013-11-18 19:00:00.000	2013-12-17 08:00:00.000
***75398	GR96	MEDECINE NEONATALE	GR96	2013-12-17 08:00:00.000	2014-02-27 08:00:00.000
***75398	GR96	MEDECINE NEONATALE	GR96	2014-02-27 08:00:00.000	2014-02-28 18:16:00.000
***75398	GR96	MEDECINE NEONATALE	GR96	2014-02-28 18:16:00.000	2014-03-07 08:00:00.000
***75398	GR96	MEDECINE NEONATALE	GR96	2014-03-07 08:00:00.000	2014-04-09 16:01:00.000
***75398	UC29	URGENCES MEDICALES PEDIATRIQUES ET UHCD	UC29	2015-07-21 17:03:00.000	2015-07-21 22:24:00.000
***49673	GR29	CHIRURGIE PEDIATRIQUE GENERALE	GR29	2014-09-28 18:25:00.000	2014-09-29 17:04:00.000
***49673	GR29	CHIRURGIE PEDIATRIQUE GENERALE	GR29	2015-04-24 14:34:00.000	2015-04-26 10:04:00.000
***49673	GR62	PEDIATRIE POLYVALENTE	GR62	2015-06-24 01:03:00.000	2015-06-26 16:55:00.000
***49673	GR63	IMMUNOLOGIE ONCO HEMATO PEDIATRIQUE	GR63	2014-07-03 16:39:00.000	2014-07-25 16:56:00.000
***49673	GR63	IMMUNOLOGIE ONCO HEMATO PEDIATRIQUE	GR63	2014-08-01 10:10:00.000	2014-08-04 18:36:00.000
***49673	GR63	IMMUNOLOGIE ONCO HEMATO PEDIATRIQUE	GR63	2014-08-08 14:24:00.000	2014-08-10 20:29:00.000
***49673	GR63	IMMUNOLOGIE ONCO HEMATO PEDIATRIQUE	GR63	2014-08-15 11:09:00.000	2014-08-22 14:00:00.000
***49673	GR63	IMMUNOLOGIE ONCO HEMATO PEDIATRIQUE	GR63	2014-08-29 20:13:00.000	2014-09-04 17:30:00.000
***49673	GR63	IMMUNOLOGIE ONCO HEMATO PEDIATRIQUE	GR63	2014-09-07 18:00:00.000	2014-09-12 20:30:00.000

## 8.2 Annexe 2 : Extrait du tableau récapitulatif des prescriptions médicamenteuse faite aux patients sous gastrostomie du CHU de Grenoble de 2014 à 2015

Ces données ne concerne qu'un seul patient.

LIB_PAT_PRE	CD_UM	LIB_UM	CD_SPE	LIB_SPE	DTW_DOSE _PRESC_UC P	CD_VOIE	LIB_VOIE
***417	GR37	RADIOTHERAPIE MED. NUCLEAIRE	17378	CONTRAMAL 100MG/2ML SOL INJ	50	22	INTRAVEINEUSE
***417	GR70	ORL	17378	CONTRAMAL 100MG/2ML SOL INJ	50	22	INTRAVEINEUSE
***417	GR37	RADIOTHERAPIE MED. NUCLEAIRE	19516	GAVISCON SUSP BUV SACHET	6	18	ORALE
***417	GR37	RADIOTHERAPIE MED. NUCLEAIRE	19516	GAVISCON SUSP BUV SACHET	9	18	ORALE
***417	GR70	ORL	19516	GAVISCON SUSP BUV SACHET	6	18	ORALE
***417	GR70	ORL	19516	GAVISCON SUSP BUV SACHET	9	18	ORALE
***417	GR37	RADIOTHERAPIE MED. NUCLEAIRE	21525	LYSANXIA 10MG CPR	20	18	ORALE
***417	GR70	ORL	21525	LYSANXIA 10MG CPR	20	18	ORALE
***417	GR37	RADIOTHERAPIE MED. NUCLEAIRE	22134	MOTILIUM 1MG/ML SUSP BUV	400	18	ORALE
***417	GR70	ORL	22134	MOTILIUM 1MG/ML SUSP BUV	400	18	ORALE
***417	GR37	RADIOTHERAPIE MED. NUCLEAIRE	23890	PRIMPERAN 10MG CPR	20	18	ORALE
***417	GR37	RADIOTHERAPIE MED. NUCLEAIRE	23890	PRIMPERAN 10MG CPR	30	18	ORALE
***417	GR70	ORL	23890	PRIMPERAN 10MG CPR	20	18	ORALE
***417	GR70	ORL	23890	PRIMPERAN 10MG CPR	30	18	ORALE
***417	GR37	RADIOTHERAPIE MED. NUCLEAIRE	24951	SODIUM CHL 0,9% FL VERRE 1000ML	2	22	INTRAVEINEUSE
***417	GR37	RADIOTHERAPIE MED. NUCLEAIRE	24951	SODIUM CHL 0,9% FL VERRE 1000ML	3	22	INTRAVEINEUSE
***417	GR70	ORL	24951	SODIUM CHL 0,9% FL VERRE 1000ML	2	22	INTRAVEINEUSE
***417	GR70	ORL	24951	SODIUM CHL 0,9% FL VERRE 1000ML	3	22	INTRAVEINEUSE
***417	GR37	RADIOTHERAPIE MED. NUCLEAIRE	30023	INexium 20MG CPR	40	18	ORALE
***417	GR70	ORL	30023	INexium 20MG CPR	40	18	ORALE

***417	GR37	RADIOTHERAPIE MED. NUCLEAIRE	37539	SODIUM CHLORURE 950MG GELULE	1900	18	ORALE
***417	GR70	ORL	37539	SODIUM CHLORURE 950MG GELULE	1900	18	ORALE
***417	GR37	RADIOTHERAPIE MED. NUCLEAIRE	51315	PARACETAMOL 1000MG/100ML INJ	2	22	INTRAVEINEUSE
***417	GR70	ORL	51315	PARACETAMOL 1000MG/100ML INJ	2	22	INTRAVEINEUSE
***417	GR37	RADIOTHERAPIE MED. NUCLEAIRE	55072	PERIKABIVEN 1000 KCAL 1440ML	2	22	INTRAVEINEUSE
***417	GR37	RADIOTHERAPIE MED. NUCLEAIRE	55072	POCHE	3	22	INTRAVEINEUSE
***417	GR70	ORL	55072	PERIKABIVEN 1000 KCAL 1440ML	2	22	INTRAVEINEUSE
***417	GR70	ORL	55072	POCHE	3	22	INTRAVEINEUSE
***417	GR37	RADIOTHERAPIE MED. NUCLEAIRE	59502	PHLOROGLUCINOL 40MG ARW SOL INJ	40	22	INTRAVEINEUSE
***417	GR70	ORL	59502	PHLOROGLUCINOL 40MG ARW SOL INJ	40	22	INTRAVEINEUSE

### 8.3 Annexe 3 : Tableau récapitulatif de la médication posant problème après analyse des tableaux en annexe 1 et 2.

Afin de faciliter la lisibilité du tableau certaines colonnes ont été supprimées.

LIB_SPE	sphère thérapeutique	Solubilité dans l'eau (mg/mL)	solubilité dans l'éthanol	Solubilité	Réf 1 : Handbook	Réf 3 : liste omedit	Nb de prescriptions	Pourcentage de prescriptions	Prix Sigma Aldrich (€/mg)	Prix sigma selon qte PA nécessaire (€)	galénique	Type de problème	Nom Labo
URBANYL	neurologie	0,188	*			peu soluble. Pas de données	160	18,02	1,684	8,42	gélule ou comprimé sécable - sirop existe mais sous ATU de cohorte	solubilité	sanofi
PRINCI B CPR	endocrinologie	8.3.1.1.1.1	B1 : ~10 mg/mL B6 : /	Vitamine B1 : Soluble dans eau (50 mg/mL) ; Légèrement soluble dans chloroforme et alcool / Vitamine B6 : Soluble		ne pas écraser car PA sensible à la lumière	120	13,51	0,13 - 9,405	15,122 - 2034,125	cp pelliculé (chaque vitamine est enrobée)	PA photosensible	SERP

				dans eau (200 mg/mL à 20°C) ; DMSO ; méthan ol ; éthanol ; propylè ne glycol ; Insolubl e dans éther et chlorofo rme									
<b>OFLOCET 200MG CPR</b>	infectiologie	28,3	/	Soluble dans chlorofo rme et DMSO	préférer autre ATB ou voie parenté rale - dispersi on difficile	écraser mais PA sensible à l'humidi té et la lumière	94	10,59	2,38	476	cp péliculé	solubilit é et PA photose nsible (+ humidit é ?)	sanofi

<b>CIRCADI N 2MG LP CPR</b>	psychiatrie	0,1	8	?		pas de données masi cp LP donc impossible	72	8,11	2,09	4,18	cp LP	Libération prolongée	Biocodex
<b>EMEND 125MG + 80MG GELULE</b>	cancérologie	0,0194	3	Pratiquement insoluble dans l'eau ; Partiellement soluble dans éthanol ; acétate d'isopropyle ; Légèrement soluble dans acétonitrile		ne pas ouvrir la gélule ni écraser le contenu	63	7,09	2,71	216,8	gélule	solubilité	MSD
<b>OPTRUM A 60MG CPR</b>	rhumatologie	0,000512	0,1	?		dur à solubiliser	60	6,76	1,475	88,5	cp pelliculé	solubilité	Pierre Fabre

<b>PYOSTAC INE 500MG CPR</b>	infectiologie	/	*	Très faiblement soluble dans l'eau ; Soluble dans méthanol ; éthanol ; chloroforme	(oui) mais non sécable cpr pélliculé et peu soluble	écraser mais dans un peu de lait ou excipient sucré (confiture)	34	3,83	120,3	22 600	cp pelliculé	solubilité	sanofi	
<b>EFFEXOR LP</b>	psychiatrie	~25	/			prendre autre molécule	ouvrir la gélule. Attention microgr anules compati bles seuleme nt si sonde ≥ 14 ou 16 Fr	32	3,60	2,38	89,25	gélules avec microgr anules	taille microgr anules	Pfizer

#### 8.4 Annexe 4 : Extrait de la liste OMéDIT couper/écraser

Spécialité	Formes galéniques	Recommandations	Remarque, explication	Alternative	Pertinence	Commentaire labo
Abilify 10 et 15mg	Comprimé orodispersible	 D	Laisser fondre sous la langue ou dans un verre d'eau	-	3 oui/3 + labo	Possibilité de la dissoudre dans l'eau et de boire la suspension
Abilify 5mg, 10 et 15mg	Comprimé			Forme orodispersible	2 oui/4 + labo	Pas d'écrasement ni de sécabilité mentionnés dans l'AMM
Actifed rhume	Comprimé		D'après le RCP "à avaler tel quel avec une boisson (eau, lait, jus de fruit)"		1 non/1 + labo	Dans l'absolu : oui mais on ne peut pas garantir l'absence d'interactions entre le comprimé écrasé et le support dans lequel on ajoute le cp écrasé. Il n'y a pas de problème si le support utilisé est de l'eau.
Actiskenan 5mg, 10mg, 20mg et 30mg	Gélule	 O	Stupéfiants. Ne pas écraser les granules. Mélanger avec aliment semi solide (compote)	-	10 oui/10	

Actonel 5mg et 35mg	Comprimé pelliculé	 NE	Ne pas croquer. A administrer à distance des repas. Ne pas s'allonger dans les 30 min suivant la prise. Ne pas administrer le comprimé écrasé sans sonde car risque d'oesophagite	Protelos 2g, granulés pour susp buv en sachet	6 non/6	
<del>Actos 15 mg et 30 mg</del>	<del>Comprimé</del>	<del>-</del>	Retrait de commercialisation	<del>-</del>	<del>3 oui/4 + labo</del>	<del>Absence d'étude mais galénique ne s'opposant pas à ep non gastrorésistant et non LP</del>
Acuilix 20mg/12,5 mg	Comprimé pelliculé sécable			Autre IEC+ diurétique: Zestoretic comp	1 non/1 + labo	Aucune étude
Acuitel 5 et 20 mg	Comprimé enrobé sécable			Autre IEC: Zestril 20mg comp	1 non/1 + labo	Aucune étude n'a été menée pour évaluer la pharmacocinétique, la stabilité, l'efficacité ou la tolérance des cps écrasés ou pilés puis mélangés dans de l'eau ou dans d'autres diluants (compote de pomme, autres aliments). Donc pas de recommandations de la part du laboratoire.
Adalate 10mg	Capsule molle		Ne pas ouvrir, Ne pas croquer, Principe actif photosensible à Administration immédiate. Prise à distance des repas.	Nifedipine 1mg/0,4ml, sol buv en goutte	2 non/3 + labo	aucune étude pour confirmer que la pharmacocinétique serait inchangée

*Faculté de Pharmacie, Université  
Grenoble Alpes.*



# Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des  
Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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 et mes devoirs envers le  
malade et sa dignité humaine ; 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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères  
si j'y manque ».

Diane ZOLA

## **ANALYSE DES DIFFICULTES LIEES A L'ADMINISTRATION DE FORMES PHARMACEUTIQUES PAR SONDE DE NUTRITION ENTERALE DANS LE CAS DE LA GASTROSTOMIE ET PROPOSITION DE PREPARATION HOSPITALIERE**

### **RESUME :**

Objectif : Modifier la formulation d'un médicament dans le but de l'adapter à l'administration par le biais d'une sonde de gastrostomie afin de pouvoir répondre aux besoins des patients.

Méthode : Analyse des médicaments prescrits aux patients sous gastrostomie sur une période d'un an au CHU de Grenoble en se concentrant sur les médicaments administrés par le biais de la sonde de gastrostomie et dont l'administration pose problème.

Résultats : L'analyse a permis de mettre en avant une liste de 8 médicaments. Parmi ces 8 médicaments, l'Effexor® a été retenu afin d'en développer une forme suspension buvable à libération prolongée. Une proposition de formule qualitative théorique de la préparation a été proposée dans ce travail de thèse.

Conclusion : Afin de pouvoir développer ce service aux patients, la mise en place d'une collaboration étroite entre le milieu universitaire et le milieu hospitalier est primordiale. La mise en commun de leur savoir-faire et de leurs infrastructures permettra de combler le vide thérapeutique laissé par les industriels dans certain domaine pour des raisons économiques.

**LES MOTS CLES : sonde de gastrostomie / nutrition entérale / forme pharmaceutique / formulation**

ADRESSE : [Données à caractère personnel]

FILIERE : [Officine]