



HAL
open science

Développement et caractérisation de suppositoires de pentobarbital à dissolution rapide pour la sédation pédiatrique

Aurélien Freisz

► To cite this version:

Aurélien Freisz. Développement et caractérisation de suppositoires de pentobarbital à dissolution rapide pour la sédation pédiatrique. Sciences pharmaceutiques. 2024. <dumas-04809545>

HAL Id: dumas-04809545

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04809545v1>

Submitted on 28 Nov 2024

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.



HAL Authorization



UFR DE PHARMACIE
Université Clermont Auvergne

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2024

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 20 Septembre 2024
par
FREISZ Aurélien

DEVELOPPEMENT ET CARACTERISATION DE SUPPOSITOIRES DE PENTOBARBITAL A DISSOLUTION RAPIDE POUR LA SEDATION PEDIATRIQUE

Directeur de thèse : **M. BOUATTOUR Yassine**

Jury

Président :	Mme. SAUTOU Valérie	Professeur des universités – Praticien hospitalier, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Membres :	M. BEYSSAC Eric	Professeur des universités, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	M. BOUATTOUR Yassine	Praticien hospitalier, CHU Clermont-Ferrand- Pôle pharmacie
	M. CHENNEL Philip	Maître de conférences- Praticien hospitalier, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	Mme. JOUANNET Mireille	Praticien hospitalier, CHU Clermont-Ferrand- Pôle pharmacie



THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 20 Septembre 2024
par
FREISZ Aurélien

**DEVELOPPEMENT ET CARACTERISATION DE
SUPPOSITOIRES DE PENTOBARBITAL A
DISSOLUTION RAPIDE POUR LA SEDATION
PEDIATRIQUE**

Directeur de thèse : **M. BOUATTOUR Yassine**

Jury

Président :	Mme. SAUTOU Valérie	Professeur des universités – Praticien hospitalier, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Membres :	M. BEYSSAC Eric	Professeur des universités, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	M. BOUATTOUR Yassine	Praticien hospitalier, CHU Clermont-Ferrand- Pôle pharmacie
	M. CHENNELL Philip	Maître de conférences- Praticien hospitalier, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	Mme. JOUANNET Mireille	Praticien hospitalier, CHU Clermont-Ferrand- Pôle pharmacie

PROFESSEURS des UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (HDR)

M. BALAYSSAC David (pharmacien)
Mme SAUTOU Valérie (pharmacien)

M. WALRAND Stéphane

PROFESSEURS des UNIVERSITES (HDR)

M. BEYSSAC Éric (pharmacien)
Mme BLANQUET-DIOT Stéphanie
Mme CALDEFIE-CHEZET Florence (pharmacien)
M. CHAVIGNON Olivier
M. CHEZAL Jean-Michel
M. COUDERT Pascal (pharmacien)
Mme COURTEIX Christine
Mme FORESTIER Christiane (pharmacien)

M. GARRAIT Ghislain
M. GAUMET Vincent
Mme GUEIRARD Pascale (pharmacien)
Mme LIVRELLI Valérie (pharmacien)
M. MAUNIT Benoît
Mme RANCHON-COLE Isabelle (pharmacien)
Mme SAUVANT-ROCHAT Marie-Pierre (pharmacien)
Mme TERRAIL Laurence (pharmacie)

MAITRES DE CONFERENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ARCHIMBAUD Christine (HDR) (pharmacien)
Mme BERNARD Lise (HDR) (pharmacien)
Mme BOYER Anne (pharmacien)

M. CHENNEL Philip (pharmacien)
Mme HENNEQUIN-ROBIN Claire (pharmacien)
M. ROUZAIRE Paul (HDR) (pharmacien)

MAITRES DE CONFERENCES

Mme ALBA DELGADO Cristina (HDR)
M. AUZELOUX Philippe (pharmacien)
M. BALESTRINO Damien (HDR)
Mme BEGOU Méline (pharmacien)
M. CIA David (HDR)
Mme CIVIALE Marie-Ange (HDR) (pharmacien)
Mme COLLIN Aurore (pharmacien)
Mme COUDERT Catherine (HDR) (pharmacien)
M. DEBITON Éric
Mme DECOMBAT Caroline (pharmacien)
Mme DELORT Laetitia (HDR)
M. DOLY Stéphane (HDR)
Mme FARGES Marie-Chantal
Mme FELGINES Catherine (HDR) (pharmacien)
M. GONCALVES-MENDES Nicolas
Mme LAGARDE Aurélie
Mme LAINE Emmanuelle

M
Mme MAISONIAL Aurélie (HDR)
M. MALLET Christophe
Mme MIQUEL Sylvie
M. MOREAU Emmanuel (HDR)
Mme PEYRODE Caroline (pharmacien)
Mme QUINTANA DA INES Mercedes
M. ROMOND Pierre-Charles (pharmacien)
M. ROSSARY Adrien (HDR) (pharmacien)
Mme SAPIN Anne-Françoise (HDR) (pharmacien)
Mme SAVANOVITCH Chantal
M. SION Benoit (pharmacien)
M. TALVAS Jérémie (HDR)
Mme TY Nancy (pharmacien)
Mme VAREILLE Marjolaine
Mme VIVIER Magali (pharmacien)
Mme WEBER Valérie (HDR)
M. WERSINGER Éric

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme BEDHOMME Sabrina (pharmacien)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIES

Mm
Mme LAFARGE Elodie (pharmacien)
Mme MARTINET Elodie (pharmacien)
Mme PERETON Bénédicte (pharmacien)
Mme VAN LANDER Axelle (HDR)

Remerciements

Aux membres du jury :

Mme le Pr. V Sautou : Je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse et de pouvoir juger ce travail. Je vous remercie aussi pour votre bienveillance et votre accompagnement tout au long de mon internat, de m'avoir écouté et conseillé sur mon projet professionnel.

Mme le Dr M Jouannet : Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse, de m'avoir ouvert les portes de ce secteur qu'est la pharmacotechnie et de m'avoir donné goût à y rester.

Mr le Dr P Chennell : Merci d'avoir accepté de juger ce travail, mais surtout d'offrir une pédagogie et un sens de la réflexion qui, j'en suis sûr, me seras très utile pour la suite de mon parcours. Ton envie de transmettre tes connaissances et ton travail (qui comme tu me l'as dit : « ce n'est pas un travail, mais une passion ») est très appréciable. Merci de m'avoir encadré dès mon externat et donc de m'avoir partagé ta passion.

Mr le Pr. E Beyssac : Je vous remercie de me faire l'honneur d'être membre de mon jury. Merci pour vos enseignements à la faculté et merci de m'avoir ouvert chaleureusement les portes de votre quartier général, me permettant de mener à bien ce travail.

Mr le Dr Y Bouattour : Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, de m'avoir encadré sur ce projet, de m'avoir accompagné, guidé et permis de mener à bien ce travail. Merci d'avoir fait en sorte que cette publication soit soumise dans les temps, que cette thèse soit finalisée à temps, et que ces petits suppositoires aient pu voir le jour. Je ne te l'ai jamais dit, mais tu es pour moi une machine de guerre. Encore merci.

A la pharmacie clermontoise :

Ô grand Dr M Wasiak, je te remercie de m'avoir permis de découvrir le secteur de la Pharmacotechnie alors que je n'étais qu'un simple FFI médiocre, pour qui les mots « nul, nul, nul » sonnaient comme une chanson passant en boucle à la radio. Tu m'as permis de découvrir ma voie, non pas une, mais deux fois lors de mon arrivée par la suite à l'UPAC. J'ai le plus grand respect pour ton humour, mais aussi pour la personne que tu es. J'espère pouvoir t'égaliser un jour, tant au niveau professionnel qu'au niveau capillaire.

Merci à toi Mouloud, de m'avoir transmis ta passion durant mon internat et de t'être rendu disponible à chaque fois que j'en avais besoin. Merci pour ces pauses parfois nécessaires, ta sympathie et ta gentillesse ont été d'une grande aide.

A l'équipe du LCD, Laura Lee, Amandine, Marie, merci à vous d'être des personnes formidables et toujours souriantes. Merci aussi de m'avoir fait un peu de place afin que je puisse mener à bien mes projets et de m'avoir aidé lorsque j'en avais besoin.

Merci au Dr Claire Chatron, de m'avoir recueilli en tant que premier semestre, de m'avoir prouvé que même à deux dans un secteur, en temps de COVID, il était possible de tenir la barre et de faire avancer le navire ! Et puis après tout, il paraît que je suis « le meilleur interne de France ».

Merci Imen pour tes précieux conseils et ta disponibilité. Tu as pris beaucoup de temps pour moi et je t'en remercie sincèrement.

Je ne peux pas écrire ces remerciements sans saluer la meilleure des navettes de France et de Navarre : José, merci pour ta bonne humeur, ta gentillesse qui m'aura permis de passer des gardes bien plus agréables.

A la famille

Papa, je ne te remercierai jamais assez de m'avoir permis d'en arriver là. Si je présente une thèse aujourd'hui, c'est grâce à toi. Merci de t'être battu afin que je puisse avoir une vie épanouie, rempli de moment extraordinaire. Conscient de tous les sacrifices que tu as faits, j'espère avoir réussi à te rendre fier.

Mami, merci d'avoir veillé sur nous toutes ces années et de m'avoir toujours soutenu dans mon parcours, tant personnel que professionnel. Je te suis reconnaissant de m'avoir fait découvrir l'Auvergne et ses environs, de m'avoir initié à l'astronomie, et d'avoir organisé tous ces repas de famille qui m'ont laissé des souvenirs inoubliables. Il y a tant à dire, mais je vais éviter de faire plus long que la thèse elle-même.

Papi, merci pour ta patience et ton calme inébranlable. Tu m'as enseigné que dans la vie, rien ne s'obtient sans travail et que la persévérance mène à la réussite. Ton humour et ta présence laissent un vide irremplaçable. J'espère que tu es fier de ton petit-fils.

Je ne peux pas écrire ses remerciements sans avoir une pensée pour toi grand frère, chaque jour passe sans que je ne pense à toi, à nos engueulades, nos petites bagarres, qui au fond ne représentaient que l'amour que l'on se portait l'un envers l'autre. Merci d'avoir été là dans les moments difficiles et d'avoir pris soin de moi, tu fais parti de l'édifice m'ayant permis d'arriver jusqu'ici. On se reverra <3.

Merci a vous les cousines, d'avoir répondu présent à cette thèse, j'espère que nous pourrons chanter comme nous le faisons lors de nos road trip : « Ah les crococo... ». Loin des yeux mais très près du cœur.

Merci, Ninou et Barbapou, d'avoir répondu présent, cela me touche beaucoup. Un petit week-end au bord de la piscine s'imposera pour décompresser.

Ô Copains

Joëlle (aka poypoye), Kevin (aka Kéké), Marion et Nono (aka naine 1 et naine 2), je suis heureux d'avoir pu croiser votre chemin, les randos, les week-ends, les soirées jeux avec le UNO où vous êtes tous éclatés, le ski, et j'en passe.... Je suis fier de pouvoir vous compter parmi mes amis. Une amitié qui durera, je le souhaite <3

Pompom et Moumoune, je pense que je n'ai pas besoin de dire ce que je pense de vous, vous le savez. Des amis comme vous, ça se perd pas. Je suis fier du chemin qu'on a parcouru tous les 3. Merci pour tous ces petits moments <3

Greg, merci d'être là depuis le début, les gens ne comprennent pas l'intérêt de geeker, mais tant qu'il comprend que je suis meilleur que toi, ça me va.

Aux quatre fantastiques (Babath, Fab, Pompom), merci d'avoir rendu ces années de Pharmacie merveilleuses. Toutes ces beuveries n'auront pas eu raison de mon foie, mais auront su développer une amitié avec des gens formidables.

A la TEAM Pharmasisi, Adrien, Greg, Matthias, Julie, Clément, Youf, Sof, Bob, Alexandre x2
Merci pour tous ces moments de folie qui ont contribués à rendre ces années intenses.

Merci à toutes les personnes qui ont contribués à rendre mon internat meilleur, Manon, Vaïk, Ali, Léa, Romane, Louis, Moranne, Thaïs et j'en oublie !

Lisa, merci d'avoir relu 6 fois cette thèse, je n'ai pas besoin de dire ce que je pense de toi, tu le sais. Merci de m'accompagner au quotidien et d'avoir mis des paillettes dans ma vie.

LISTE DES FIGURES.....	9
LISTE DES TABLEAUX.....	10
LISTE DES ANNEXES	10
LISTE DES ABREVIATIONS.....	11
PARTIE I : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	12
1. LA SEDATION PEDIATRIQUE AVANT IMAGERIE	12
1.1 <i>Niveaux de sédation</i>	12
1.2 <i>Stratégies thérapeutiques</i>	15
1.2.1 Méthodes non pharmacologiques.....	15
1.2.2 Méthodes pharmacologiques par voie parentérale	16
1.2.3 Méthodes pharmacologiques hors voie parentérale.....	18
1.2.4 Choix du sédatif en imagerie pédiatrique.....	20
2. LE PENTOBARBITAL SODIQUE	22
2.1 <i>Propriétés physico-chimiques</i>	22
2.2 <i>Mécanismes d'action</i>	22
2.3 <i>Propriétés pharmacocinétiques</i>	23
3. LA VOIE RECTALE	25
4. LES SUPPOSITOIRES	27
4.1 <i>Matières premières utilisées pour la fabrication de suppositoires</i>	27
4.1.1 Principaux excipients pour suppositoires lipophiles	28
4.1.1.1 Beurre de cacao.....	28
4.1.1.2 Glycérides hémi-synthétiques	29
4.1.2 Principaux excipients pour suppositoires hydrophiles.....	30
4.1.2.1 La glycérine.	30
4.1.2.2 La gélatine	30
4.1.2.3 Le polyéthylène glycol	32
4.2 <i>Fabrication des suppositoires à l'échelle hospitalière</i>	33
5. REGLEMENTATION DES PREPARATIONS REALISEES A L'HOPITAL.....	34
5.1 <i>Pharmacie à usage intérieur</i>	34
5.2 <i>Réglementation française</i>	34
5.2.1 Les préparations magistrales	34
5.2.2 Les préparations hospitalières.....	35
5.3 <i>Référentiels</i>	35
5.3.1 Les Bonnes Pratiques de Préparation	35
5.3.2 Pharmacopée européenne	36
PARTIE 2 : TRAVAIL EXPERIMENTAL.....	38
1. PREPARATIONS DES SUPPOSITOIRES DE PENTOBARBITAL AU CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE CLERMONT-FERRAND : CONTEXTE DE L'ETUDE	38
1.1 <i>Problématiques pharmacotechniques</i>	39
1.2 <i>Problématique de contrôle qualité</i>	40
1.3 <i>Problématique clinique</i>	41
1.4 <i>Objectifs du travail expérimental</i>	41
2. MATERIELS ET METHODES	42
2.1 <i>Produits utilisés</i>	42
2.2 <i>Conception de l'étude</i>	42
2.3 <i>Méthode de quantification et détermination de la solubilité instantanée du pentobarbital sodique</i>	44
2.4 <i>Composition et préparation des suppositoires</i>	45
2.4.1 Composition.....	45
2.4.2 Préparation	46

2.5	<i>Caractérisation</i>	48
2.5.1	Inspection visuelle	48
2.5.2	Quantification et uniformité des préparations unidoses.....	48
2.5.3	Résistance à la rupture	49
2.5.4	Temps de ramollissement	49
2.5.5	Test de dissolution	50
2.5.6	Comparaison du processus analytique entre les suppositoires lipophiles et hydrophiles.....	51
3.	RESULTATS.....	53
3.1	<i>Caractérisation des formulations hydrophiles</i>	53
3.1.1	Quantification du pentobarbital sodique et détermination de la solubilité instantanée	53
3.1.2	Inspection visuelle	53
3.1.3	Uniformité de dosages des préparations unidoses.....	55
3.1.4	Résistance à la rupture et temps de ramollissement.....	55
3.1.5	Tests de dissolution.....	57
3.2	<i>Comparaison avec des formulations lipophiles</i>	58
3.2.1	Test de dissolution	58
3.2.2	Comparaison du processus de quantification.....	59
PARTIE 3 : DISCUSSION		61
1.	CHOIX DE LA FORMULATION	61
2.	RESULTATS EXPERIMENTAUX	62
2.1	<i>Aspect visuel des suppositoires hydrophiles</i>	62
2.2	<i>Uniformité de dosage des suppositoires hydrophiles</i>	63
2.3	<i>Résistance à la rupture des suppositoires</i>	63
2.4	<i>Temps de ramollissement</i>	64
2.5	<i>Essais de dissolution des suppositoires</i>	64
2.6	<i>Processus de contrôle</i>	66
3.	PERSPECTIVES DE L'ETUDE.....	67
PARTIE 4 : CONCLUSION.....		68
BIBLIOGRAPHIE		69
ANNEXE		80
SERMENT DE GALIEN		88

Liste des figures

FIGURE 1 : STRUCTURE CHIMIQUE DU PENTOBARBITAL SODIQUE. $C_{11}H_{17}N_2NaO_3$ (80).	22
FIGURE 2 : VARIATION DU LOG D DU PENTOBARBITAL SODIQUE EN FONCTION DU PH (90).	24
FIGURE 3 : ABSORPTION DE PRINCIPES ACTIFS PAR LA VOIE RECTALE (101).	26
FIGURE 4 : STRUCTURE CHIMIQUE D'UN MONOGLYCERIDE (A), D'UN DIGLYCERIDE (B) ET D'UN TRIGLYCERIDE (C). R1, R2 ET R3 CORRESPONDENT A DIFFERENTS GROUPEMENTS D'ACIDES GRAS (111).	28
FIGURE 5 : STRUCTURE CHIMIQUE DU GLYCEROL (126).	30
FIGURE 6 : EXEMPLE DE LA STRUCTURE CHIMIQUE D'UN FRAGMENT D'UNE CHAINE A DE LA GELATINE CARACTERISE PAR UN TRIPLE (GLYCINE-X-Y), OU X ET Y SONT DIVERS ACIDES AMINES (130).	30
FIGURE 7 : STRUCTURE CHIMIQUE DU POLYETHYLENE GLYCOL. N CORRESPOND AUX NOMBRES DE MONOMERES D'ETHYLENES GLYCOLS (136).	32
FIGURE 8 : MOULES A SUPPOSITOIRES METALLIQUES (A) OU EN PLASTIQUES A USAGE UNIQUE (B).	33
FIGURE 9 : TAUX D'ECHEC DES SUPPOSITOIRES DE PENTOBARBITAL SODIQUE AU CONTROLE D'UNIFORMITE DE TENEUR PAR ANNEE. ...	39
FIGURE 10 : DIAGRAMME D'ISHIKAWA POUR L'OPTIMISATION D'UNE FORMULATION DE SUPPOSITOIRE HYDROPHILE DE PNA. CREDITS : FREISZ AURELIEN.	43
FIGURE 11 : ÉTAPES DE PREPARATION DES SUPPOSITOIRES A BASE DE GELATINE ET DE GELATINE/PEG SANS (A), ET AVEC (B) UNE SOLUTION DE NaOH 1N AINSI QUE DES SUPPOSITOIRES A BASE DE PEG 4 000 (C). CREDITS FREISZ AURELIEN.	47
FIGURE 12 : APPAREIL SBT POUR TEST DE RESISTANCE A LA RUPTURE.	49
FIGURE 13 : TEST DE RAMOLLISSEMENT DES SUPPOSITOIRES. CREDIT : FREISZ AURELIEN	50
FIGURE 14 : APPAREIL A PANIER POUR TEST DE DISSOLUTION (USP 1, SOTAX, ATS XTEND™)	50
FIGURE 15 : APPAREIL A CELLULE A FLUX CONTINU POUR TEST DE DISSOLUTION (USP 4, SOTAX, AESCH, SUISSE)	51
FIGURE 16 : ASPECT VISUEL DES DIFFERENTES FORMULATIONS A J1	54
FIGURE 17 : ASPECT VISUEL DES FORMULATIONS G3 ET GP3 A J1, J14 ET J30. FLECHE : PRECIPITATION A J30.	54
FIGURE 18 : RESISTANCE A LA RUPTURE DES FORMULATIONS A BASE DE GELATINE (G1, G2, G3), DE GELATINE/PEG (GP1, GP2, GP3) ET DE PEG 4 000 (P).	56
FIGURE 19 : TEMPS DE RAMOLLISSEMENT DES FORMULATIONS A BASE DE GELATINE (G1, G2, G3), DE GELATINE/PEG (GP1, GP2, GP3) ET DE PEG 4 000 (P).	56
FIGURE 20 : CINETIQUE DE DISSOLUTION AVEC UN APPAREIL A PANIER REPRESENTANT LA QUANTITE CUMULEE DE PRINCIPE ACTIF (EN %) LIBEREE AU COURS DU TEMPS EN FONCTION DES DIFFERENTES FORMULATIONS DANS A : GELATINE (G1, G2, G3) ET B : GELATINE/PEG (GP1, GP2, GP3) ET PEG 4 000.	57
FIGURE 21 : CINETIQUE DE DISSOLUTION REPRESENTANT LA QUANTITE CUMULEE DE PRINCIPE ACTIF (EN %) LIBEREE AU COURS DU TEMPS ET COMPARAISON ENTRE LA FORMULATION SUPPOSITOIRES DE GELATINE (G3), LA FORMULATION LIPOPHILE (F1 ET F2) ET LA FORMULATION RAPPORTEE PAR DOLUSIO ET AL.	58
FIGURE 22 : RESULTATS DU PROCESSUS DE QUANTIFICATION DE LA METHODE RGB POUR LES FORMULATIONS LIPOPHILES ET HYDROPHILES	60
FIGURE 23 : RESULTATS DE L'ANALYSE AGREE (SUR UNE ECHELLE DE 0 A 1) POUR LES SUPPOSITOIRES A : LIPOPHILES ET B : HYDROPHILES	60
FIGURE 24 : DIAGRAMME DE PREDOMINANCE DU PENTOBARBITAL.	62

Liste des tableaux

TABLEAU I : SCORE DE RAMSAY, ECHELLE A UNE DIMENSION D'ÉVALUATION DE LA CONSCIENCE DU PATIENT (13).	14
TABLEAU II : ECHELLE RICHMOND AGITATION-SEDATION SCALE, ECHELLE A DEUX DIMENSION D'ÉVALUATION DE LA CONSCIENCE DU PATIENT (15).	14
TABLEAU III : LES DIFFÉRENTES MOLECULES UTILISE EN SEDATION PEDIATRIQUE (79).	20
TABLEAU IV : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES DIFFERENTES MOLECULES UTILISEES (HORS IV) POUR LA SEDATION PEDIATRIQUE SELON LA META-ANALYSE DE DE ROVER ET AL. (43).	21
TABLEAU V : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES MOLECULES DE SEDATION UTILISEES PAR VOIE RECTALE SELON LAM ET AL. (56).	22
TABLEAU VI : COEFFICIENT DE PARTAGE (LOG P) DU PENTOBARBITAL ET DU PHENOBARBITAL.	24
TABLEAU VII : PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DU PENTOBARBITAL (92).	25
TABLEAU VIII : CATEGORIES DE WITEPSOL® ET CARACTERISTIQUES ASSOCIEES (118).	29
TABLEAU IX : DIFFERENCES ENTRE LA GELATINE DE TYPE A ET B (133).	31
TABLEAU X : FORMULES DES SUPPOSITOIRES LIPOPHILES REALISES AU CHU DE CLERMONT-FERRAND.	38
TABLEAU XI : GRADIENT UTILISE POUR LA PHASE MOBILE DE LA CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE EN POURCENTAGE (%).	44
TABLEAU XII : COMPOSITION DES FORMULATIONS HYDROPHILES (G : BASE GELATINE, GP : BASE GELATINE/PEG ET P : BASE PEG 4 000) ET LIPOPHILES (F1 ET F2, DECRITES PAR LEBRAT ET AL. (155)).	46
TABLEAU XIII : CRITERES EVALUES ET VALEURS LIMITEES POUR L'EVALUATION COLORIMETRIQUE ADDITIVE RGB	52
TABLEAU XIV : RESULTATS DE L'UNIFORMITE DES PREPARATIONS UNIDOSES DES FORMULATIONS G1, G2, G3, GP1, GP2, GP3 ET P.55	

Liste des Annexes

ANNEXE I : BIOPHARMACEUTICS CLASSIFICATION SYSTEM (BCS)	80
ANNEXE II : LETTRE D'INFORMATION DU LABORATOIRE ABBOTT® CONCERNANT L'ARRET DE COMMERCIALISATION DU NEMBUTAL® ...	81
ANNEXE III : DEMANDE DES SERVICES DE RADIOLOGIE POUR FABRICATION DES SUPPOSITOIRES	82
ANNEXE IV : RAPPORT D'ANALYSE DES GAMMES D'ETALONNAGE ET DE L'EVALUATION DE L'EFFET MATRICE.....	83
ANNEXE V : DETAIL DU COUT DES PRODUITS CHIMIQUES UTILISES POUR LE CONTROLE DE QUALITE D'UN LOT DE SUPPOSITOIRES.	85
ANNEXE VI : ASPECT DES SUPPOSITOIRES A BASE DE GELATINE/PEG 4 000 AVEC UNE PROPORTION DE 8% DE PEG. EN BAS : GELATINE, EN HAUT : PEG 4 000.	86
ANNEXE VII : ASPECT MICROSCOPIQUE DES SUPPOSITOIRES A BASE DE PEG 4000 AVEC UN GROSSISSEMENT X6 (A), X10 (B), X15 (C) ET X50 (D).	87

Liste des abréviations

AAP : Académie Américaine de Pédiatrie (*American Academy of Pediatrics*)
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMPA : α -Amino-3-hydroxy-5-Méthylisoxazol-4-Propionate
ANAP : Agence Nationale de la Performance sanitaire et médico-sociale
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ex AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé)
ARS : Agence Régionale de Santé
ASA : Société Américaine des Anesthésistes (*American Society of Anesthesiologists*)
BCS : Système de Classification Biopharmaceutique (*Biopharmaceutics Classification System*)
BPP : Bonnes Pratiques de Préparation
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer
CSP : Code de la Santé Publique
EEG : Electroencéphalogramme
EER : Examen Fonctionnel Respiratoire
Et al : « et les autres » (*et alii* en latin)
GABA : Acide Gamma-AminoButyrique
HCl : Acide chlorhydrique
HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance (*High Performance Liquid Chromatography*)
ICH : Conférence Internationale d'Harmonisation (*International Conference of Harmonization*)
IM : Intramusculaire
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IV : Intraveineuse
LAV : valeurs la moins acceptable (Least Acceptable Value)
LSV : valeurs la moins satisfaisante (Least Satisfactory Value)
NaOH : Hydroxyde de sodium
NIH : Instituts nationaux américains de la Santé (*National Institutes of Health*)
PA : Principe Actif
PEG : PolyÉthylène Glycol
PhE : Pharmacopée Européenne
PNa : Pentobarbital Sodique
PUI : Pharmacie à usage intérieur
RASS : Échelle d'Agitation-Sédation de Richmond (Richmond Agitation-Sedation Scale)
RVB : Rouge, Vert, Bleu
SD : Ecart-type (*standard deviation*)
SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SNC : Système Nerveux Central
TDM : Tomodensitométrie
VA : Valeur d'Acceptation

PARTIE I : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

1. La sédation pédiatrique avant imagerie

La sédation pédiatrique avant imagerie correspond aux diverses techniques et médications utilisées chez l'enfant de 2 mois à 6 ans afin de garantir la qualité des données recueillies lors d'un examen d'imagerie, mais aussi de diminuer l'anxiété et réduire l'inconfort du patient, tout en maintenant les réflexes essentiels à la protection des voies respiratoires, à la ventilation et à la stabilité cardio-respiratoire (1). La coopération de l'enfant obtenue par sédation, est en effet essentielle afin de limiter au maximum la création d'artefact d'imagerie, pouvant entraîner une difficulté de diagnostic, un allongement du temps de prise en charge et une mobilisation plus longue de matériels et de personnels si la réalisation d'un nouvel examen est nécessaire.

Cependant, le niveau et la durée de la sédation voulue pour chaque examen sont des paramètres importants à prendre en compte lors de l'élaboration d'une sédation chez un enfant. Les durées des différents examens sont très variables : environ 20 - 40 minutes pour une imagerie par résonance magnétique (IRM) et entre 5 -30 minutes pour un scanner ou tomodensitométrie (TDM) selon une enquête de l'Agence Nationale de la Performance sanitaire et médico-sociale (ANAP) (2). Voepel-Lewis *et al.* ont mis en évidence, au travers d'une étude rétrospective, que les échecs de la sédation étaient principalement dus au fait que l'enfant se réveillait lors de son transfert du brancard vers la table d'IRM (3). Il est donc nécessaire de trouver un moyen permettant d'obtenir une sédation convenable et adaptée à la durée de l'examen, ainsi qu'aux caractéristiques physiologiques et pharmacocinétiques des patients pédiatriques.

1.1 Niveaux de sédation

La sédation se caractérise par plusieurs niveaux basés sur la profondeur de celle-ci et de ses risques associés, notamment au travers des fonctions respiratoires (ventilation) (1,4-6) :

- Sédation minimale (aussi appelée anxiolyse) : un état contrôlé médicalement où le patient répond adéquatement aux commandes verbales ; bien que les fonctions cognitives et la coordination puissent être compromises, les fonctions respiratoires et cardiovasculaires restent autonomes.

- **Sédation modérée** : un état contrôlé médicalement induit par un ou plusieurs médicaments entraînant une dépression de la conscience et dans lequel le patient répond aux commandes verbales en ayant recours ou non à une stimulation tactile ou par la lumière. Les voies respiratoires sont généralement libres et la respiration spontanée est normalement intacte. La fonction cardiovasculaire est habituellement autonome.
- **Sédation profonde** : un état médicalement contrôlé de perte de conscience associée à une perte partielle ou totale du réflexe de protection des voies respiratoires. Le patient n'est pas facilement réveillé, mais répond aux commandes verbales après plusieurs sollicitations ou par stimulation nociceptive. La fonction cardiovasculaire est habituellement autonome.
- **Sédation dissociative** : un état de transe cataleptique induit par la kétamine, une drogue dissociative, caractérisé par une analgésie et une amnésie profonde, avec conservation des réflexes de protection des voies respiratoires, des respirations spontanées et de la stabilité cardio-pulmonaire.
- **Anesthésie générale** : état médicalement contrôlé de perte de conscience dans lequel le patient ne peut être réveillé, même avec une stimulation nociceptive. La fonction respiratoire n'est généralement plus autonome et requiert une assistance respiratoire pour dégager les voies respiratoires, une pression positive peut être nécessaire. La fonction cardiovasculaire peut défaillir.

Pour les interventions simples telles que les actes diagnostiques, la sédation minimale, modérée ou profonde peut servir comme alternative à l'anesthésie générale. En effet, cette dernière nécessite des ressources supplémentaires telles qu'une salle d'opération et un médecin-anesthésiste (7), ce qui n'est pas le cas des autres niveaux de sédation, qui peuvent être effectués par un clinicien n'étant pas anesthésiste, devant toutefois « avoir la formation, les aptitudes et compétences nécessaires afin d'entreprendre ce type de procédure » (8). Il doit en effet pouvoir réagir face aux situations d'urgences pouvant survenir, telles que l'obstruction des voies aériennes, les bradycardies, les réactions allergiques, les convulsions, jusqu'à l'arrêt cardiaque (9–11).

Le niveau de sédation peut être évalué selon 2 échelles, en fonction de la conscience du patient (12) :

- Le score de Ramsay (13) : il s'agit d'une échelle à une dimension, évaluant l'agitation et le niveau de conscience du patient selon 6 niveaux (Tableau I). C'est le score le plus fréquemment utilisé du fait de sa simplicité d'utilisation (14).
- L'échelle Agitation-Sédation de Richmond (*Richmond Agitation-Sedation Scale*) (RASS) (15) : échelle à deux dimensions, évaluant la conscience du patient au travers d'un score positif relatif à l'agitation, et son endormissement *via* un score négatif, en se basant sur l'état d'un patient calme et éveillé comme référence (Tableau II).

Tableau I : Score de RAMSAY, échelle à une dimension d'évaluation de la conscience du patient (13).

Score	Description
1	Anxieux, agité
2	Coopérant, orienté et calme
3	Répondant aux ordres
4	Endormi, mais réponse nette à la stimulation
5	Endormi, réponse faible à la stimulation
6	Pas de réponse à la stimulation

Tableau II : Echelle Richmond Agitation-Sedation Scale, échelle à deux dimension d'évaluation de la conscience du patient (15).

Score	Classification	Description
+ 4	Combatif	Combatif, danger immédiat envers l'équipe
+ 3	Très agité	Tire, arrache tuyaux ou cathéters et/ou agressif envers l'équipe
+ 2	Agité	Mouvements fréquents sans but précis et/ou désadaptation au respirateur
+ 1	Ne tiens pas en place	Anxieux ou craintif, mais mouvements orientés, peu fréquents, non vigoureux, non agressif
0	Éveillé et calme	
- 1	Somnolent	Pas complètement éveillé, mais reste éveillé avec contact visuel à l'appel (> 10s)
- 2	Diminution légère de la vigilance	Reste éveillé brièvement avec contact visuel à l'appel (< 10s)
- 3	Diminution modérée de la vigilance	N'importe quel mouvement à l'appel (ex : ouverture des yeux), mais pas de contact visuel
- 4	Diminution profonde de la vigilance	Aucun mouvement à l'appel, n'importe quel mouvement à la stimulation physique (friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)
- 5	Non réveillable	Aucun mouvement, ni à l'appel, ni à la stimulation physique (friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)

1.2 Stratégies thérapeutiques

En 1985, les *National Institutes of Health* (NIH) et l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) ont publié les premières directives relatives à la sédation et à l'analgésie procédurales pédiatriques en réponse à plusieurs cas de décès liés à la sédation (16,17). Depuis, plusieurs sociétés et organisations, dont l'AAP et l'*American Society of Anesthesiologists* (ASA), ont publié des directives actualisées pour améliorer la sécurité et l'efficacité des procédures de sédation (7,18,19). Un consortium de recherche international sur la sédation pédiatrique a été créé en 2003 afin d'améliorer les pratiques de sédation en partageant des données d'observation prospectives sur les procédures de sédation (20). En France, la société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) a publié des recommandations portant sur la sédation et l'analgésie en réanimation en 2007 (21), et la sédation et l'analgésie en structure d'urgence en 2010 (22). Cependant il n'existe actuellement aucune recommandation sur les modalités de sédation lors d'exams d'imagerie. Nous pouvons tous de même distinguer des méthodes non pharmacologiques, ainsi que des méthodes pharmacologiques nécessitant l'emploi de diverses thérapeutiques. Le choix de la méthode et de l'agent pharmacologique utilisé si nécessaire, doit prendre en compte plusieurs facteurs et est notamment en lien avec le degré de sédation souhaité, le type et la durée de l'intervention réalisée, les caractéristiques du patient et la maîtrise et les connaissances du praticien réalisant la sédation (23).

1.2.1 Méthodes non pharmacologiques

Diverses méthodes non pharmacologiques sont utilisées afin de permettre la coopération de l'enfant, de limiter ses peurs et ses angoisses. Il est important de noter que le cadre dans lequel se déroulent les actes diagnostiques doit être le plus rassurant et apaisant possible. L'attente avant examen peut être longue et la présence d'éléments de distraction tels que des jeux peut permettre à l'enfant de s'occuper et diminuer son angoisse à la vue d'un environnement inconnu. La communication avec l'enfant qu'elle soit verbale (phrases courtes et rassurantes, douceur de la voix...) ou corporelle (sourires sincères, gestes rassurants...) est aussi un outil essentiel conduisant à la coopération de ce dernier (24). L'utilisation du biberon chez les plus jeunes ou encore la privation de sommeil a montré son efficacité lorsqu'elle est associée à des molécules thérapeutiques tel que la mélatonine (25). L'hypnose est aussi décrite comme une alternative possible afin d'obtenir une attention renforcée de la part de l'enfant, réduisant son rapport avec les stimuli externes et la réalité (26).

Cependant, fournir une imagerie pédiatrique de bonne qualité est une tâche qui reste complexe du fait des différentes procédures d'imagerie utilisées. Cela peut conduire à l'adoption de diverses approches pharmacologiques.

1.2.2 Méthodes pharmacologiques par voie parentérale

Différentes molécules sont décrites dans la littérature pour leurs utilisations par voie parentérale lors des procédures de sédation pédiatriques.

Une des plus anciennes est le propofol, un agent hypnotique, sans effet analgésique, utilisé notamment dans le domaine des soins intensifs et réanimation afin d'induire une anesthésie générale rapide de courte durée notamment au bloc opératoire (27), mais aussi en perfusion continue pour des procédures plus longues dans le cadre d'IRM (28). En effet, les procédures de sédation sont en constantes évolutions et les pratiques en dehors des salles d'opérations par des personnes non-anesthésiologistes sont de plus en plus courantes et l'utilisation du propofol dans ces conditions est très controversée (29). Bien qu'un rapport du consortium de recherche sur la sédation pédiatrique a conclu à la faible probabilité de survenues d'effets indésirables graves lors de son utilisation (30), il reste important de noter qu'une étude rétrospective entreprise sur 25 433 sédations au propofol a montré un taux d'évènement indésirable graves de 2,2 %. En effet, Il a été décrit des cas de dépression hémodynamique, d'obstruction des voies respiratoires, d'apnée et de chute de la saturation en oxygène (31).

L'étomidate, hypnotique intraveineux à brève durée d'action, indiqué dans l'induction et la potentialisation d'anesthésie générale, présente une bonne tolérance hémodynamique (32). Il est notamment approuvé pour l'induction de l'anesthésie générale et l'intubation en séquence rapide (33). Sa rapidité d'action, ainsi qu'une dépression respiratoire et cardiaque minimale a suscité un intérêt dans les procédures de sédation pour imagerie. Sa comparaison au propofol et au midazolam ont démontré un temps de récupération réduit en faveur de l'étomidate par rapport au midazolam et ainsi qu'une meilleure tolérance hémodynamique par rapport au propofol (34).

Pourtant, le midazolam est le principal anxiolytique de la famille des benzodiazépines utilisé pour la sédation, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique. Burger *et al.* (35) évalue son utilisation à hauteur de 41% entre 2008 et 2017, sur 24 418 patients pédiatriques recevant un scanner crânien. Son utilisation en tant que sédatif intraveineux (IV) remonte à 1987, entraînant une sédation minimale par ses propriétés anxiolytiques, son court délai et sa courte durée d'action (36). De par son utilisation répandue, le midazolam est souvent comparé avec d'autres agents sédatifs dans la littérature. A titre d'exemple, Barends *et al.* (37) ont effectué une revue systématique de la littérature afin de comparer l'utilisation du midazolam avec la dexmedetomidine par voie IV. Il présente la dexmedetomidine comme avantageuse en terme de fiabilité et de satisfaction des patients.

La dexmedetomidine est un agoniste sélectif des récepteurs α -2-adrénergiques, ce qui lui confère des propriétés sédatives, analgésiques et anxiolytiques (38) et son administration par voie IV est utilisée en tant que sédatif chez les patients post-chirurgie en soins intensifs (39). Contrairement à d'autres thérapeutiques telles que le midazolam, elle présente l'avantage de ne pas induire de dépression respiratoire (40).

L'utilisation des barbituriques est aussi décrite dans la littérature en tant que sédatif dans le cadre de procédures d'imagerie. Deux études ont décrit son utilisation par voie IV : la première évalue le bénéfice potentiel quant à l'association du midazolam au pentobarbital IV (41), et en est conclu qu'aucun bénéfice n'est obtenu tant sur la sédation que sur le taux d'apparition d'effets indésirables. La deuxième a comparé l'efficacité de sédation du pentobarbital par voies IV et orale (42), et a conclu à une efficacité comparable, mais avec un taux d'effets indésirables significativement plus faible lors de l'utilisation par voie orale.

Bien que la voie parentérale semble la voie d'administration la plus utilisée dans les procédures de sédation lourdes (35), cette voie est néanmoins invasive avec un risque accru d'infection pouvant être contraignante plus particulièrement chez l'enfant. L'utilisation des voies d'administration moins invasives tel que la voie orale, intranasale ou encore rectale, sont en revanche possibles et plus adaptées (43).

1.2.3 Méthodes pharmacologiques hors voie parentérale

L'hydrate de chloral occupe une place notable dans l'histoire de la pharmacologie et fût le premier composé synthétique organique à être utilisé médicalement comme hypnotique (44). Jusqu'en 2001, l'hydrate de chloral oral était couramment utilisé pour les procédures de sédation pédiatrique et apportait, selon les lignes directrices de l'AAP, ce qui était considéré à l'époque comme une méthode de sédation sûre et efficace pour les enfants (45). Son utilisation, par voie orale ou rectale, s'effectue chez les enfants entre 2 mois et 5 ans à la posologie de 50 à 75 mg/kg avec une dose totale autorisée de 75 mg/kg ou 2 000 mg. Différentes études ont démontré son efficacité (46,47) et la corrèle notamment à l'âge de l'enfant avec une perte d'efficacité après 48 mois (48,49). Cependant, l'ANSM ne recommande son utilisation que dans certaines situations, telles que pour la sédation dans le cadre d'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) chez l'enfant âgé de 2 mois à 4 ans et pour la sédation dans le cadre d'IRM chez l'enfant âgé de 6 mois à 4 ans en administration unique. Cette mesure découle d'une décision du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), classant cette molécule comme « probablement cancérigène » pour l'Homme (50). De plus, sa longue durée d'action (60 - 150 min) fait de cette thérapeutique, un choix loin d'être idéal pour des examens de courte durée, avec des effets indésirables retardés potentiels tels que l'anxiété, la nervosité, des troubles gastro-intestinaux ainsi qu'un déséquilibre moteur chez le tiers des patients ayant reçu de l'hydrate de chloral comme thérapeutique (51). Au vu des restrictions, l'utilisation d'autres thérapeutiques est nécessaire afin d'assurer la sécurité du patient lors de ces procédures.

Le midazolam, au-delà de son administration par voie IV, est largement utilisé par voie orale, rectale ou intranasale, et pourrait être une alternative à l'hydrate de chloral du fait de ses effets indésirables mineurs et sa sécurité d'utilisation (52,53). Cependant, bien qu'il soit le seul médicament ayant une AMM pour la sédation pédiatrique par voie rectale (54), il est important de noter que le midazolam est métabolisé par le Cytochrome P450 3A3, 3A4 et 3A5 signifiant ainsi qu'un effet de premier passage hépatique peut limiter l'efficacité de cette molécule notamment par voie orale (55). En effet, l'efficacité de cette molécule est reportée à 36 % (43) et peut augmenter jusqu'à 60 – 75 % en cas d'administration par voie rectale (56). De plus, plusieurs études comparatives ont démontré une faible efficacité du midazolam par rapport à l'hydrate de chloral (57–59).

De même que le midazolam, la dexmétomidine utilisée pour la sédation adulte en unité de soins intensifs ou lors de procédures diagnostiques ou chirurgicales, a été largement étudiée pour son utilisation en pédiatrie dans de nombreuses applications hors AMM (60,61). Depuis quelques années, son utilisation par voie intranasale démontre son utilité et son efficacité dans les procédures de sédation pédiatrique lors d'examens radiologiques avec une posologie de 2 à 4 µg/kg (62–66).

Une autre molécule utilisée est la mélatonine, hormone naturelle produite par la glande pinéale, et participe au contrôle des rythmes circadiens et à la régulation du rythme nyctéméral. Elle est indiquée en monothérapie dans le traitement de l'insomnie primaire chez les patients de 55 ans ou plus sous forme de comprimé à libération prolongée (67). Elle est utilisée également pour la sédation pédiatrique avant examen : lors d'électro-encéphalogrammes (EEG) sous forme de solution ou de gélules à libération immédiate avec une dose maximale de 10 mg, et lors de la réalisation d'IRM, avec un effet sédatif/anxiolytique présent mais limité (68,69). En effet, bien qu'un taux élevé de réussite de la sédation a été décrit lors de la réalisation d'IRM, des artefacts de mouvement étaient présents dans la majorité des cas, indiquant que les patients n'étaient pas complètement endormis et que le pouvoir sédatif de la mélatonine n'était pas suffisant (70).

Les barbituriques sont aussi utilisés pour la sédation pédiatrique, notamment le thiopental et le pentobarbital. Le thiopental était utilisé par voie rectale et préféré d'autres molécules telles que le midazolam, du fait de son délai et sa durée d'action ultra rapide (71), ainsi que son efficacité et sa sécurité d'utilisation (72–74). Cependant, ce dernier présente tout de même des effets secondaires tels que l'apparition de bradycardies, de détresses respiratoires ou encore d'irritations rectales. Le temps de récupération du patient après l'examen peut être long, pouvant atteindre 240 minutes, et l'administration d'autres médicaments tels que le sévoflurane peut être nécessaire afin de réduire ce temps de récupération (75). D'autre part, l'utilisation du pentobarbital par voie orale est décrit comme efficace dans le cadre des procédures de sédation, notamment chez les enfants de moins de 12 mois et présente moins de complications respiratoires que lors de son utilisation en IV (42,76). Il présente une utilisation plus sécuritaire par rapport à l'utilisation de l'hydrate de chloral avec une réduction des effets secondaires et une meilleure tolérance (77,78).

Toutes ces molécules possèdent leurs avantages et leurs inconvénients et aucune recommandation claire n'est décrite quant à leurs utilisations dans les procédures de sédation pédiatrique lors d'examens d'imagerie. Cependant diverses méta-analyses ont permis de comparer ces molécules et d'évaluer leurs taux d'efficacité, leurs délais et durées d'action, le temps de récupération nécessaire ainsi que les effets indésirables potentiels, afin de pouvoir choisir au mieux la molécule souhaitée selon le contexte clinique.

1.2.4 Choix du sédatif en imagerie pédiatrique

Choisir la bonne molécule pour la bonne intervention, avec la bonne voie d'administration représente un défi dans les procédures de sédation. Une revue de la sédation pédiatrique réalisée en 2004 a examiné les tendances d'utilisation de différentes molécules et a répertorié les différentes thérapeutiques employées avec un résumé d'utilisation pour chaque molécule (Tableau III) (79).

Tableau III : Les différentes molécules utilisé en sédation pédiatrique (79).

Molécule	Voie d'administration	Qualification de la molécule par les auteurs
Propofol	IV	Agent idéal pour les procédures de diagnostics non douloureuses. Utilisation uniquement par des experts en gestion des voies respiratoires disposant de bons systèmes de recours.
Etomidate	IV	Utilisation émergente en médecine d'urgence pour les procédures douloureuses.
Midazolam	IV, orale, intranasal	Utilisation sûre par voie orale et intraveineuse. Ne recommande pas son utilisation par voie intranasale car très irritant.
Pentobarbital	IV, orale	Longue histoire d'utilisation efficace en imagerie radiologique.
Hydrate de chloral	Orale	Reste le médicament le plus populaire pour la sédation radiologique dans les hôpitaux de proximité. Une sédation prolongée et des réactions paradoxales ont été signalées. Une surveillance post-sédation est nécessaire.

Cette étude a mis en avant l'utilisation de l'hydrate de chloral et du pentobarbital pour la sédation radiologique, tandis que les molécules utilisées par voies IV sont orientées vers une utilisation lors de procédures douloureuses et nécessitant la présence d'une personne experte en gestion des voies respiratoires.

Une méta-analyse de De Rover *et al.* réalisée en 2022 (43) a ciblé spécifiquement les molécules utilisées hors administration intraveineuse en reprenant les données de 67 études portant sur les différentes techniques de sédation chez les patients pédiatriques pour les procédures d'imagerie (Tableau IV). Elle suggère que le pentobarbital présente le taux d'efficacité le plus élevé atteignant 99% lors de son administration par voie orale, avec une durée d'action permettant son utilisation dans le cadre de sédation pour imagerie. Cependant, le risque d'échec de cette molécule n'est pas lié à son activité pharmacologique mais plutôt à sa faible acceptabilité chez les enfants du fait de la présence d'un goût désagréable pouvant entraîner des vomissements. En effet, Schlatter *et al.* a montré que l'échec des examens d'IRM chez 81 enfants ayant eu des préparations orales de pentobarbital, était dû au rejet partiel ou total de la préparation de par son goût extrêmement déplaisant. Ils ont préconisé une administration du pentobarbital par voie rectale afin de pallier cette problématique de palatabilité (76).

Tableau IV : Caractéristiques cliniques des différentes molécules utilisées (Hors IV) pour la sédation pédiatrique selon la méta-analyse de De Rover *et al.* (43).

Molécules	Voie d'administration	Taux d'efficacité	Délai d'action	Durée d'action	Temps de récupération	Effets secondaires
Hydrate de chloral	Oral	94 %	15 – 45 min	48 – 165 min	22 – 278 min	Arrêt respiratoire, agitation, effets gastro-intestinaux, sédation prolongée, somnolence.
Midazolam	Rectal / oral / intranasal	36 %	9 – 53 min	59 – 76 min	60 – 113 min	Détresse respiratoire, bradycardie, désaturation en oxygène.
Thiopental	Rectal	92 %	12 – 30 min	10 – 90 min	48 – 240	Bradycardie, dépression respiratoires, désaturation en oxygène, irritation rectal, vomissement, ataxie.
Pentobarbital	Oral	99 %	18 – 30 min	47 – 90 min	77 – 108 min	Gout désagréable, vomissements, désaturation en oxygène, sédation prolongée, somnolence.
Mélatonine	Oral	75 %	35 min	30 min	5 – 10 min	//
Dexmedetomidine	Intranasal	62 %	19 – 31 min	65 – 72 min	46 – 81 min	Bradycardie, désaturation en oxygène.

Une autre méta-analyse faite par Lam *et al.* (56) ciblant les molécules sédatives utilisées par voie rectale a montré que le pentobarbital présente une efficacité atteignant 80 à 95 % (alors qu'elle ne dépasse pas 60 à 75 % pour le midazolam) avec un temps de récupération le plus court par rapport aux autres molécules (Tableau V). Cela explique donc pourquoi le pentobarbital figure parmi les 3 molécules les plus utilisées en imagerie pédiatrique (35).

Tableau V : Caractéristiques cliniques des molécules de sédation utilisées par voie rectale selon Lam *et al.* (56).

Molécules	Voie d'administration	Délai d'action	Temps de récupération	Effets secondaires
Hydrate de chloral	Rectal	15 – 30 min	60 – 180 min	Vomissements, agitation retardée, effet carcinogène chez l'animal
Midazolam	Rectal	5 – 15 min	60 – 90 min	Vomissement, agitation retardée, trouble du sommeil, hoquet.
Thiopental	Rectal	10 – 25 min	50 – 110	Vomissement, bradycardie, sédation prolongée, irritation rectal, ataxie.
Pentobarbital	Rectal	10 – 60 min	25 – 90 min	Sédation prolongée, excitation paradoxale

2. Le Pentobarbital sodique

2.1 Propriétés physico-chimiques

Le pentobarbital à l'état sodique (PNa) se présente sous forme de granulés cristallins ou de poudre blanche, facilement soluble dans l'eau, l'éthanol, le méthanol et insoluble dans l'éther. Il possède une masse moléculaire de 248.25 g/mol. En solution aqueuse saturée, son pH est compris entre 9,6 et 11 et possède un pKa de 8,1. Un milieu acide ayant un pH inférieur à ce pKa entrainera donc la précipitation du pentobarbital (80).

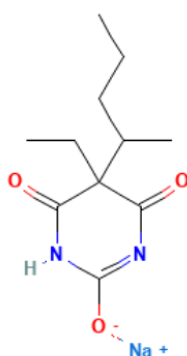


Figure 1 : Structure chimique du pentobarbital sodique. $C_{11}H_{17}N_2NaO_3$ (80).

2.2 Mécanismes d'action

Il faut remonter en 1864, avec le Chimiste allemand Adolf Von Bayer qui fut le premier à synthétiser l'acide barbiturique. Cette molécule, n'a pas d'action sur le système nerveux central (SNC) à cause de sa faible lipophile qui l'empêche de passer la barrière hémato-encéphalique (BHE).

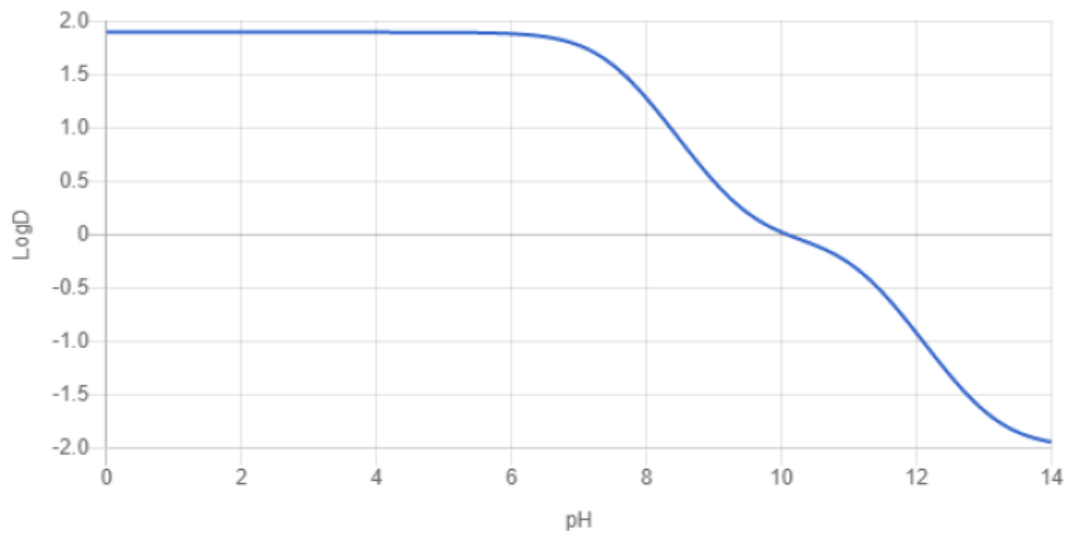
Elle reste tout de même le précurseur de tous les barbituriques développés par la suite. Le premier agent doté d'une activité pharmacologique est le barbital, produit en 1881, suivi du phénobarbital synthétisé en 1911, largement utilisé de nos jours (81,82). Ce n'est qu'en 1916 que le pentobarbital, hypnotique à action plus courte, est synthétisé et breveté par la société Bayer (83). Ce dernier agit comme un modulateur allostérique des récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Sa liaison renforce l'effet du GABA-A sur son récepteur, ce qui entraîne une augmentation de l'amplitude d'ouverture des canaux chlorure. En outre, il a été observé que les barbituriques comme le pentobarbital bloquent les récepteurs α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate (AMPA) et kaïnate, qui sont des types de récepteurs du glutamate (84). Ces propriétés pharmacologiques lui permettent d'être utilisé comme déprimeur du SNC et son activité pharmacologique dépend de la dose administrée. Il peut donc être utilisé comme hypnotique, anticonvulsivant, anxiolytique ou encore sédatif, notamment dans les procédures de sédation pédiatrique (76,85,86).

2.3 Propriétés pharmacocinétiques

De nombreuses études ont été menées durant les années 1980 – 1990, décrivant les propriétés pharmacocinétiques du pentobarbital et des barbituriques en général. Il est constaté que le pentobarbital, contrairement au phénobarbital, permet une sédation dans les 30 minutes suivant l'ingestion (87). Cela s'explique par le degré de lipophilie plus élevée du pentobarbital à son état moléculaire non ionisé, permettant son passage à travers la BHE (87–89) (Tableau VI). Néanmoins, il est à noter que cette lipophilie peut varier en fonction du pH de l'environnement où il se trouve (défini dans ce cas par le Log D) (90) (Figure 2), Ce qui laisse penser que le pH joue un rôle majeur dans la solubilité du pentobarbital (la molécule devient hydrosoluble quand le pH est supérieur au pKa) et sur son absorption digestive (la molécule traverse les barrière physiologique par diffusion passive quand le pH est inférieur au pKa, tel que la barrière gastrique). Bien que la classe *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) du pentobarbital ne soit pas clairement défini, sa structure proche du phénobarbital laisse supposer que sa classification soit identique, c'est-à-dire une molécule hautement soluble et hautement perméable, donc de classe BCS I (91) (Annexe I).

Tableau VI : Coefficient de partage (Log P) du pentobarbital et du phénobarbital.

	Pentobarbital	Phénobarbital	Références bibliographiques
Coefficient de partage (Log P)	2,10	1,39	(89)
	2,13	1,42	(88)



LogP: 1.893

pH	logD
1.7	1.89
4.6	1.89
6.5	1.85
7.4	1.64
8.0	1.28

Figure 2 : Variation du Log D du pentobarbital sodique en fonction du pH (90).

Le Tableau VII reprend les paramètres pharmacocinétiques du pentobarbital chez l'enfant et l'adulte sains (92). Son métabolisme intensif au niveau hépatique, pourrait laisser supposer qu'une administration par voie rectale serait préférable, cette dernière permettant de limiter l'effet de premier passage hépatique (93,94).

Tableau VII : Paramètres pharmacocinétiques du pentobarbital (92).

Paramètres	Enfant	Adulte sain
Volume de distribution (Vd)	0,8 L/kg	1 L/kg
Liaison aux protéines plasmatiques	45 – 70 %	
Métabolisme	Intensif au niveau hépatique par hydroxylation et glucuronidation	
Demi-vie d'élimination	26 ± 16 heures	22 heures
Élimination	< 1% d'élimination sous forme inchangée dans les urines	

3. La voie rectale

La voie rectale est une des voies les plus anciennement utilisées et décrites dans les écrits. L'utilisation de cette voie pour l'administration de médicaments remonte à l'Égypte Antique et est notamment mentionnée dans les Papyrus d'Ebers (vers 1500 avant J.C), décrivant plus de 700 thérapeutiques avec environ 800 formules (95,96). Bien que la voie orale reste la voie d'administration majeure dans l'administration des médicaments, certaines circonstances cliniques rendent cette voie indisponible, par exemple, en cas de nausées/vomissements ou de convulsions, chez les patients non coopératifs ou avant une intervention chirurgicale (97,98). La voie rectale devient donc une alternative pertinente dans ces cas de figures, notamment chez les enfants.

Le milieu rectal se caractérise par une relative stabilité physiologique (98). Le rectum vide correspond également à un environnement relativement constant, avec une faible variation de volume (1 – 3 ml) et un pH stable, contrairement aux différentes étapes du tractus intestinal empruntées par la voie orale (99). Bien que le rectum puisse présenter quelques enzymes résiduels provenant du colon (100), il est démontré que la possible dégradation des PA par ces dernières reste négligeable (98). Le milieu rectal se caractérise aussi par un effet de premier passage hépatique réduit, car environ un tiers du médicament est absorbé directement dans la circulation sanguine via les veines hémorroïdaires inférieures et moyennes (101,102) (Figure 3).

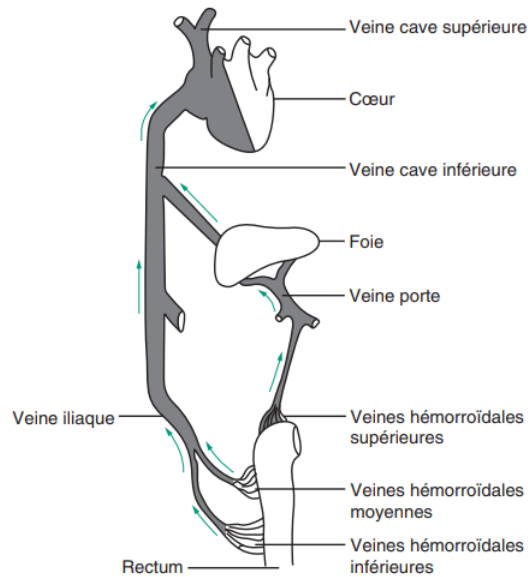


Figure 3 : Absorption de principes actifs par la voie rectale (101).

Afin d'avoir une activité systémique, il est important de noter que l'absorption rectale des médicaments peut être réalisée par 2 voies en fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques : le transport passif et la voie transcellulaire ou paracellulaire (103). Le transport passif va permettre aux molécules non ionisées ayant un degré de lipophilie élevé d'être absorbé, tandis que la voie transcellulaire ou paracellulaire, va permettre aux molécules solubles dans l'eau et peu solubles dans les lipides, aux molécules ionisées et aux molécules de hauts poids moléculaires d'être absorbées (103,104). Il est donc important de trouver un équilibre hydrophile/lipophile afin d'obtenir une formulation qui, grâce à son hydrophilie, assure la solubilité dans le fluide rectal et, grâce à sa lipophilie, favorise l'absorption à travers la muqueuse rectale. (101).

Pour cela, diverses catégories de préparations décrites dans la PhE peuvent être utilisées afin de délivrer des substances actives en vue d'une action locale ou systémique (105). On peut retrouver :

- Des suppositoires
- Des capsules rectales
- Des solutions, émulsions et suspensions rectales
- Des préparations rectales semi-solides
- Des mousses rectales
- Des tampons rectaux

4. Les suppositoires

L'Ancien Testament décrit des suppositoires en argent, « *magerarta* » jouant un rôle dans la guérison des colites/diarrhées et Hippocrate décrit des suppositoires à l'anis, myrrhe, graisse de chèvre et miel (106). Mais ce n'est qu'à partir de 1763 que le terme de « suppositoire » apparaît dans la Pharmacopée Universelle de Lémery (107). Son origine descend du latin *supponere* qui veut dire substituer. En effet le suppositoire n'est pas la forme pharmaceutique première utilisée pour la voie rectale, mais est présenté comme substitut aux lavements, largement utilisés dans l'Antiquité (108). Les premières formes décrites apparaissent comme une substance active imprégnée sur un support solide constitué de miel cuit, de savon ou encore de corne (109). Au XVII^{ème} siècle, ces supports ont, par la suite, été remplacés par du beurre de cacao et ce n'est qu'en 1841 que l'idée d'introduire une substance active dans une base préalablement fondue est arrivée (110).

Les suppositoires sont une forme pharmaceutique définie par la PhE comme « *une préparation rectale unidoses de taille, de forme et de consistance appropriées à l'administration par voie rectale* ». Ils contiennent une ou plusieurs substances actives dissoutes ou dispersées dans une base appropriée, qui sera par la suite soluble ou dispersible dans l'eau, ou fondant à la température du corps (105).

4.1 Matières premières utilisées pour la fabrication de suppositoires

Les matières premières utilisées dans la fabrication des suppositoires, en plus de répondre aux exigences des matières premières à usage pharmaceutique énoncées dans les BPP (5.26-5.31), doivent répondre à certaines exigences afin que la forme pharmaceutique puisse s'adapter à l'environnement physio-anatomique de l'ampoule rectale. Pour cela, 2 points majeurs sont à respecter :

- Une base permettant au suppositoire de fondre, de se dissoudre ou de libérer le PA, dans l'ampoule rectale afin de permettre son absorption par la muqueuse rectale.
- Une compatibilité avec la muqueuse rectale afin d'éviter tout phénomène d'irritation et de toxicité.

Afin de répondre à ces exigences et d'obtenir une compatibilité physico-chimique avec le PA utilisé, plusieurs catégories d'excipients aux caractéristiques diverses, sont disponibles pour la réalisation des suppositoires. On distinguera :

- Les excipients pour la réalisation de suppositoires lipophiles
- Les excipients pour la réalisation de suppositoires hydrophiles

4.1.1 Principaux excipients pour suppositoires lipophiles

Les bases grasses sont les plus communément utilisées pour la réalisation de suppositoires grâce à leur capacité à tapisser la paroi rectale formant un film servant de réservoir de PA atteignant la muqueuse rectale. On peut distinguer 2 groupes :

- Les triglycérides naturels, utilisés depuis plusieurs décennies tel que le beurre de cacao
- Les glycérides ou les cires hémi-synthétiques qui peuvent être composés de triglycérides, diglycérides et/ou monoglycérides d'acides gras saturés (Figure 4) en proportions variables.

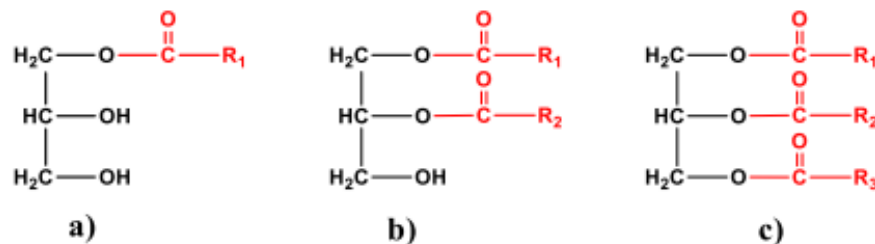


Figure 4 : Structure chimique d'un monoglycéride (a), d'un diglycéride (b) et d'un triglycéride (c). R1, R2 et R3 correspondent à différents groupements d'acides gras (111).

4.1.1.1 Beurre de cacao

Le beurre de cacao provient des fèves de cacao *Theobroma*, et correspond à la matière grasse extraite par pressage de celles-ci. Il s'agit d'un mélange de triglycérides d'acides gras saturés et insaturés. C'est une substance jaune à l'odeur piquante spécifique, solide à température ambiante, fondant à température corporelle (112). Le beurre de cacao est dit polymorphe et présente plusieurs formes solides dont la forme β , stable, qui est préférentiellement utilisée pour la formulation des suppositoires (113).

Malgré sa facilité d'utilisation, l'un des inconvénients majeurs de l'utilisation de cet excipient réside dans le fait que certains PA utilisés peuvent entraîner une diminution du point de fusion du beurre de cacao initialement compris entre 31 – 34 °C (114,115). Cette base était l'excipient préférentiellement utilisé jusqu'au développement de matières grasses ayant un polymorphisme moins présent, par conséquent une meilleure stabilité, et satisfaisant donc mieux à la préparation de suppositoires (116).

4.1.1.2 Glycérides hémi-synthétiques

Parmi les glycérides hémi-synthétiques nous retrouvons diverses spécialités commerciales comme la Suppocire® et le Witepsol®. Ce sont des cires synthétiques principalement utilisées dans la fabrication de suppositoires et d'ovules vaginaux. Elles se composent principalement d'acide gras saturés extraits notamment d'huiles végétales et animales (mélanges de triglycérides, diglycérides et monoglycérides) (117). Selon la proportion de di- et monoglycérides caractérisant leurs points de fusion et leurs indices hydroxyles (un indice qui indique le nombre de fonctions hydroxyle libres), un large panel de produits est disponible permettant leurs utilisations avec différentes catégories de PA. Les fonctions hydroxyles vont permettre d'augmenter l'hydrophilie des excipients gras, entraînant une augmentation des interactions avec l'eau et par conséquent une désagrégation plus rapide du suppositoire facilitant la libération du PA. Pour exemple, le Tableau VIII reprends les 4 principales catégories de Witepsol® proposées (H, W, E et S) avec pour chacune leurs caractéristiques associées.

Tableau VIII : Catégories de Witepsol® et caractéristiques associées (118).

Types de Witepsol	Caractéristiques
H	Présente un faible indice hydroxyle, évitant les interactions avec les PA. Point de fusion entre 31 et 38°C. Sensible au refroidissement brutal.
W	Présente un indice hydroxyle élevée. Teneur en monoglycérides plus élevées permettant une meilleur absorption des PA et une solidification plus rapide. Point de fusion entre 32 et 35,5°C. Moins sensible au refroidissement brutal.
E	Point de fusion supérieur à la température corporelle (37 – 44 °C), utilisé notamment pour les PA faisant baisser le point de fusion des graisses dures de par leur liposolubilité.
S	Point de fusion entre 30 et 33,5°C. Sa composition particulière permet un meilleur mouillage des muqueuses et une meilleure absorption.

De nombreuses formulations avec l'utilisation de cette matière première sont décrites (119–123). Cependant si une libération rapide du PA est recherchée l'utilisation d'une base hydrophile est décrite comme plus appropriée (124,125).

4.1.2 Principaux excipients pour suppositoires hydrophiles

On retrouve 3 excipients majeurs utilisés pour la fabrication des suppositoires hydrophiles :

- La glycérine (ou glycérol),
- La gélatine,
- Le polyéthylène glycol.

4.1.2.1 La glycérine.

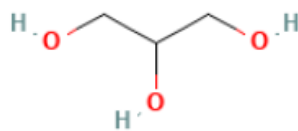


Figure 5 : Structure chimique du glycérol (126).

La glycérine (ou glycérol), est obtenue à partir d'huiles et de graisses, riches en triglycérides. Elle joue principalement un rôle de lubrifiant. Elle est très hydrophile, soluble dans l'eau et fortement hygroscopique. Sa capacité à absorber une grande quantité d'eau lui permet d'éviter les phénomènes de dessiccation des suppositoires (127). La glycérine est aussi utilisée dans les suppositoires pour ces propriétés laxatives dans le traitement de la constipation (128,129).

4.1.2.2 La gélatine

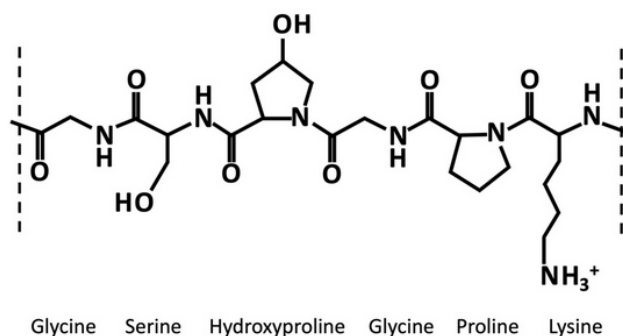


Figure 6 : Exemple de la structure chimique d'un fragment d'une chaîne α de la gélatine caractérisé par un triplé (Glycine-X-Y), ou X et Y sont divers Acides aminés (130).

La gélatine est une protéine provenant du collagène animal, qui selon la procédure d'hydrolyse, aboutit à des gélatines de type A ou B (131,132) :

- La gélatine de type A provient d'une hydrolyse acide du collagène présent dans la peau de porc, durant 18 à 24 heures.
- La gélatine de type B provient d'une hydrolyse basique du collagène présent dans les os de bovins, durant 2 à 3 mois.

Sa rigidité ou pouvoir gélifiant est définie par son indice (ou degré) de *Bloom* variant généralement entre 30 et 300 (132). Les différences majeures entre les deux types de gélatine (A et B) sont décrites dans le Tableau IX.

Tableau IX : Différences entre la gélatine de type A et B (133).

	Gélatine de type A	Gélatine de type B
Fabrication	Hydrolyse acide du collagène présent dans la peau de porc et les os de bovins.	Hydrolyse basique du collagène présent dans les os de bovins
Caractéristiques physiques	Haute rigidité	Haute plasticité et élasticité
pH	3,8 – 6	5,0 – 7,4
Point Isoélectrique	6 – 8	4,7 – 5,3
Bloom (degré de dureté)	195	150

La gélatine se présente principalement sous forme de poudre ou de plaque. Elle est soluble dans l'eau chaude et possède la particularité de gonfler en absorbant l'eau froide pour constituer un gel. En effet bien que ce soit une protéine hydrosoluble, une étape de trempage de la gélatine dans de l'eau froide avant chauffage (au minimum 35°C) est nécessaire afin d'avoir une bonne dissolution et gélification (134). L'utilisation concomitante dans une formulation sous forme d'un mélange glycéro-gélatineux permet d'obtenir une consistance molle et élastique la rendant adaptée à l'utilisation vaginale (112,135).

4.1.2.3 Le polyéthylène glycol

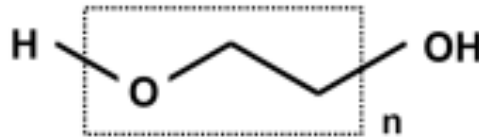


Figure 7 : structure chimique du Polyéthylène glycol. n correspond aux nombres de monomères d'éthylènes glycols (136).

Le polyéthylène glycol (PEG), aussi appelé macrogol, est un polymère dont la masse varie entre 200 et 35 000 g/mol. Le chiffre associé au PEG correspond au degré de polymérisation moyen, c'est-à-dire la masse molaire moyenne (137).

- En dessous de 600 g/mol, on parle de PEG sous forme de liquide visqueux et inodore à température ambiante.
- Entre 1 000 et 2 000 g/mol, on parle de PEG solides à température ambiante avec un point de fusion faible, inférieure à 50 °C.
- Au-delà de 3 500 g/mol, on parle de PEG durs, d'aspect cireux avec point de fusion plus élevé et qui augmente avec la masse molaire. Ces PEG sont d'excellents solvants de PA. Ce sont ceux qui sont utilisés pour la fabrication de suppositoires.

Les PEG peuvent être mélangés afin d'obtenir une dureté spécifique lors de la formulation (112). Ils possèdent l'avantage d'avoir une stabilité thermique, sans polymorphisme avec une longue durée de conservation, mais peuvent déshydrater les muqueuses et libèrent les PA plus lentement que toutes les autres bases hydrophiles (138).

4.2 Fabrication des suppositoires à l'échelle hospitalière

La fabrication des suppositoires se fait principalement par moulage dans des moules métalliques ou en plastiques à usage unique (Figure 8).

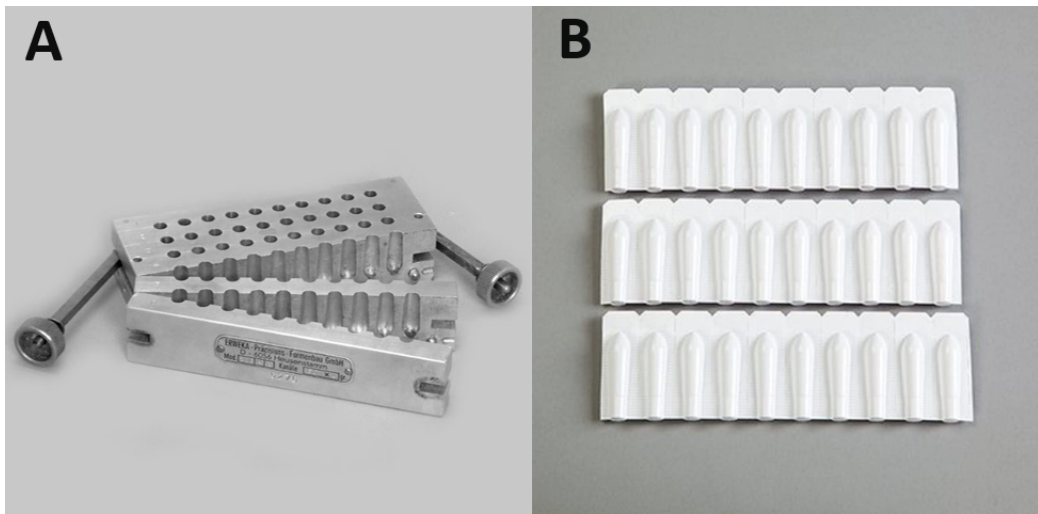


Figure 8 : Moules à suppositoires métalliques (A) ou en plastiques à usage unique (B).

Les principales étapes de cette méthode de fabrication sont :

- i. Préparation du PA (pesée, tamisage, dissolution...)
- ii. Fusion de la base du suppositoire (gélatine, PEG, ...). Le choix de la température de fusion est critique, il permettra de garantir la qualité des suppositoires.
- iii. Mélange du PA dans la base du suppositoire fondue
- iv. Moulage des suppositoires
- v. Solidification de la préparation. La vitesse de cristallisation est également un facteur important à déterminer afin d'éviter les phénomènes de craquelures et de sédimentation du PA notamment.

Il est important de noter qu'une étape d'arasage des suppositoires est nécessaire si ces derniers sont entièrement remplis, sans prendre en compte le volume intégré dans chaque alvéole, afin de s'assurer de la bonne uniformité de masse des suppositoires. D'autres procédés, moins utilisés, telles que la compression des suppositoires ou encore l'extrusion sont une alternative à la fabrication par moulage (139,140) .

La fabrication de suppositoires sous forme de préparations en milieu hospitalier nécessite un encadrement, et est régit par la réglementation permettant sa bonne réalisation et garantissant ses qualités thérapeutiques.

5. Réglementation des préparations réalisées à l'hôpital

5.1 Pharmacie à usage intérieur

Une pharmacie est dite « à Usage Intérieur » (PUI), lorsqu'elle exerce son activité au sein d'un établissement de santé ou médico-social. Elle répond aux besoins pharmaceutiques des patients pris en charge dans ces établissements et joue un rôle crucial dans la qualité et la sécurité des soins. Ses missions sont définies selon l'article L. 5126-1 du Code de la Santé Publique (CSP) et assurent « la préparation, le contrôle et la dispensation de médicaments » (141). Dans toute PUI, la réalisation de préparations est soumise à une autorisation délivrée par l'Agence Régionale de santé (ARS) et doit répondre aux Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), référentiel opposable publié initialement par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) en Novembre 2007 (142) et révisé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en 2023 (143).

5.2 Réglementation française

La réglementation française définit de nombreuses catégories de préparations médicamenteuses, qui ont été introduites dans le CSP par la loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 (144) relative à la pharmacie et au médicament. Cette loi définit notamment deux types de préparation pouvant être effectués dans les PUI :

- Les Préparations Magistrales
- Les Préparations Hospitalières

5.2.1 Les préparations magistrales

Selon l'article L. 5121-1 1° du CSP (145), les préparations magistrales sont définies comme :
« tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé lorsqu'il n'existe pas de spécialité adaptée ou disponible, y compris du fait de l'absence de commercialisation effective, disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations ou d'un cadre de prescription compassionnelle mentionnés aux articles L. 5121-9-1, L. 5121-12 et L. 5121-12-1, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L. 5125-1 ou à l'article L. 5126-6 ».

5.2.2 Les préparations hospitalières

Selon l'article L. 5121-1 2° du CSP (145), les préparations hospitalières sont définies comme :
« *Tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5, lorsqu'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique adaptée ou disponible, y compris du fait de l'absence de commercialisation effective, disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations ou d'un cadre de prescription compassionnelle mentionnés aux articles L. 5121-9-1, L. 5121-12 et L. 5121-12-1 , d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L. 5124-9 ou dans les conditions prévues à l'article L. 5126-6. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur du dit établissement* »

Ces préparations hospitalières font l'objet d'une déclaration auprès de l'ANSM, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé.

5.3 Référentiels

5.3.1 Les Bonnes Pratiques de Préparation

Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), révisées en 2023, constituent le référentiel opposable destiné aux pharmaciens d'officine et hospitaliers, visant à garantir la qualité de leurs préparations pharmaceutiques en énonçant les exigences à respecter. Elles annoncent les lignes directrices des missions à respecter afin de soutenir le pharmacien dans la réalisation des préparations au travers de différents chapitres détaillant les exigences en termes de mises en œuvre et de contrôles des préparations, la gestion des locaux, du matériel et du personnel nécessaire à la réalisation de ces dernières.

5.3.2 Pharmacopée européenne

La Pharmacopée Européenne (PhE) est un recueil de normes communes élaboré par le Conseil de l'Europe pour les 39 États membres signataires. Ces normes visent à contrôler la qualité des médicaments à usage humain et vétérinaire, ainsi que des substances entrant dans leur composition. Les textes de la PhE, appelés « monographies », définissent des exigences de qualité, qu'elles soient générales ou spécifiques, auxquelles doivent se conformer les substances pharmaceutiques, les formes pharmaceutiques finales, et les méthodes d'analyse.

Les suppositoires doivent répondre à différents essais énoncés dans la PhE (105) :

- Uniformité de masse des préparations unidoses (2.9.5) (146) : réalisé sur 20 unités, la préparation satisfait à l'essai si au maximum 2 masses individuelles présentent un écart supérieur à 5 % par rapport à la masse moyenne et si aucune masse ne présente un écart supérieur à 10 % par rapport à la moyenne. Si un essai d'uniformité de teneur est réalisé, cet essai n'est pas exigé.
- Uniformité de teneur des préparations unidoses (2.9.6) (147) : réalisé sur 10 à 30 unités (si les 10 premières unités ne satisfont pas à l'essai), la préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle d'une unité au plus est comprise entre 85 et 115 % de la teneur moyenne et si elle ne se situe pas en dehors des limites de 75 à 125 % de la teneur moyenne sur les 10 unités.
- Uniformité des préparations unidoses (2.9.40) (148) : permet une évaluation par variation de masse ou uniformité de teneur en fonction de la forme pharmaceutique. L'uniformité de teneur est exigée pour les suppositoires et est réalisée sur 10 à 30 unités (si les 10 premières unités ne satisfont pas à l'essai). La préparation satisfait à l'essai si la valeur d'acceptation (VA) calculé ne dépasse pas la valeur d'acceptation de référence (15%) sur les 10 unités.
- Essai de désintégration des formes pharmaceutiques rectales et vaginales solides (2.9.2) (149) : réalisé sur 3 unités, la préparation satisfait à l'essai si toutes les unités testées sont désagrégées après 30 min pour les suppositoires à bases grasses et 60 min pour les suppositoires à base hydrosoluble. Si un essai de dissolution est réalisé, cet essai n'est pas exigé.

- Essai de dissolution des formes solides (2.9.3) (150) et des formes solides lipophiles (2.9.42) (151) : réalisé sur 6 à 24 unités (si les 6 premières unités ne satisfont pas à l'essai), la préparation satisfait à l'essai si aucune valeur n'est inférieure à + 5 % de la quantité initiale de PA sur les 6 unités.

D'autres essais comme le temps de ramollissement des suppositoires lipophiles (2.9.22) (152), permette de caractériser les suppositoires et de définir le temps écoulé jusqu'à qu'un suppositoire placé dans l'eau soit suffisamment ramolli pour ne plus offrir de résistance à une charge défini. La détermination de la résistance à la rupture (2.9.24) (153), n'est plus spécifié dans la PhE depuis la 6^{ème} édition, mais permet d'obtenir des données supplémentaires sur la résistance mécanique des suppositoires, afin d'évaluer la maniabilité des suppositoires, tant au niveau du conditionnement, qu'à l'administration.

PARTIE 2 : TRAVAIL EXPERIMENTAL

1. Préparations des suppositoires de pentobarbital au Centre Hospitalo-Universitaire de Clermont-Ferrand : contexte de l'étude

A la suite de l'arrêt de commercialisation des suppositoires de PNa (Nembutal®) en 2001 (Annexe II), la PUI du Centre hospitalo-universitaire (CHU) de Clermont-Ferrand a commencé à réaliser des suppositoires de PNa sous forme de préparations hospitalières dosées à 30, 40, 50 et 60 mg, afin de pallier l'absence d'une spécialité adaptée et répondre aux demandes du service de Radiologie (Annexe III). Ces suppositoires lipophiles sont composés de Witepsol® W25 dans laquelle est dispersée le PNa selon les formules décrites dans le Tableau X :

Tableau X : Formules des suppositoires lipophiles réalisés au CHU de Clermont-Ferrand.

Composants	Formulations			
Pentobarbital sodique (correspondant au pentobarbital base)	30 mg (27 mg)	40 mg (36 mg)	50 mg (46 mg)	60 mg (55 mg)
Witepsol® W25	1070 mg	1060 mg	1050 mg	1040 mg

Cependant, diverses problématiques sont rencontrées, tant au niveau de la production et du contrôle qualité, que des résultats cliniques observés lors de leur utilisation en examens radiologiques.

1.1 Problématiques pharmacotechniques

L'analyse des données de production des suppositoires de PNa depuis 2010 a révélé un taux d'échec important à répondre aux spécifications de l'uniformité de teneur, allant jusqu'à 59,5% en 2013, ce qui traduit la complexité de la réalisation de ces suppositoires (Figure 9).

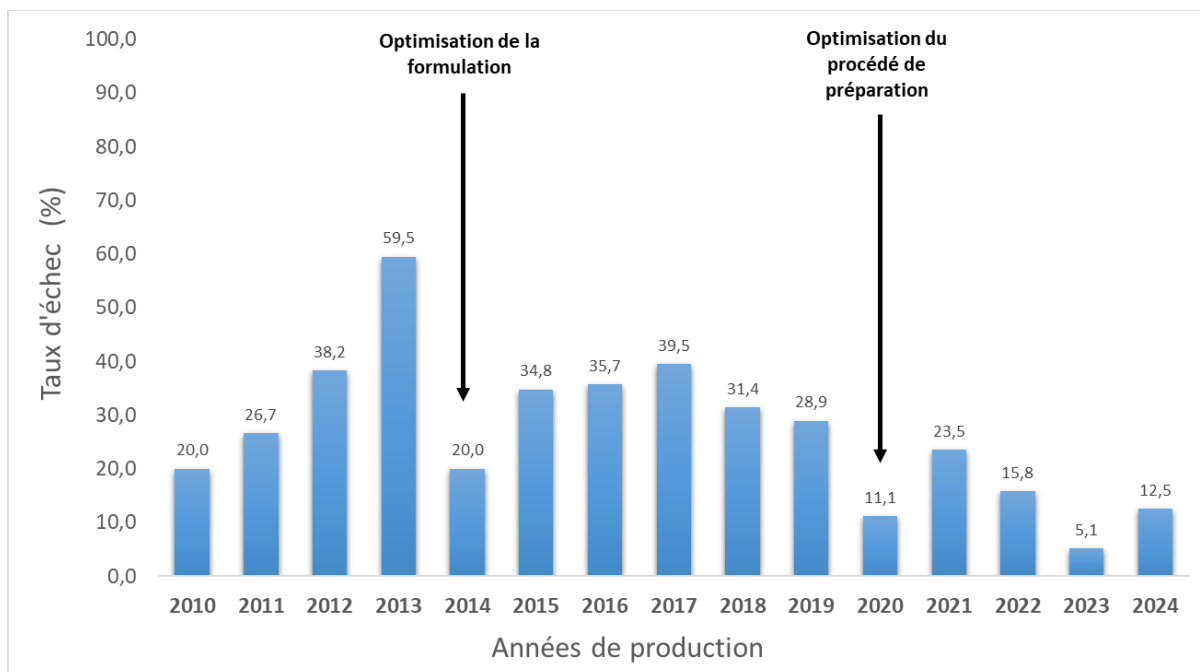


Figure 9 : Taux d'échec des suppositoires de pentobarbital sodique au contrôle d'uniformité de teneur par année.

En effet, s'agissant d'une dispersion de PNa dans des bases lipophiles, ce principe actif sédimente au moment du mélange avec les excipients, entraînant un défaut d'homogénéité des unités d'un lot fabriqué. Un premier travail d'optimisation de la formulation réalisée en 2014 (données non publiée) a conclu la nécessité d'utiliser le Witepsol® W25 (ayant un fort indice hydroxyle entre 20 et 50 mg KOH/g) comme excipient à la place du Suppocire® C (utilisé initialement depuis 2001, ayant un indice hydroxyle inférieur à 10 mg KOH/g) pour améliorer l'homogénéité des unités. Cependant, bien qu'une légère amélioration ait été observée, le taux d'échec est demeuré relativement élevé. Une seconde étude interne menée en 2019 sur l'optimisation de la méthode de préparation de ces suppositoires, a révélé la nécessité de réduire la température de chauffage des excipients (de 80°C à 50°C) pour réduire la sédimentation du PNa, et d'utiliser une pompe péristaltique pour le remplissage des moules afin d'améliorer l'homogénéité des unités d'un lot. Ceci a contribué à une baisse du taux d'échec moyen, mais qui peut atteindre 23,5 % en fonction des années.

Ce problème de formulation impose une contrainte aux préparateurs rendant la préparation plus technique et plus difficile à réaliser, nécessitant donc une étape d'apprentissage pour maîtriser la préparation de ces suppositoires. En effet, l'analyse des données de production depuis 2010 a montré, sur les 5 premières productions de suppositoires chez les nouveaux préparateurs (n = 25), un taux d'échec moyen de 36.3 % avec une répartition comme suit :

- 9 préparateurs ont eu un taux d'échec de 80 %
- 5 préparateurs ont eu un taux d'échec de 60 %
- 3 préparateurs ont eu un taux d'échec de 40 %
- 5 préparateurs ont eu un taux d'échec de 20 %
- 3 préparateurs ont eu un taux d'échec de 0 %

Toutes ces données impliquent qu'une optimisation de la formulation des suppositoires de PNa permettra d'améliorer le processus de production et pourrait réduire le taux de non-conformité de cette préparation.

1.2 Problématique de contrôle qualité

Au CHU de Clermont-Ferrand, l'uniformité de teneur d'un lot de suppositoires est effectuée selon la monographie 2.9.40 (uniformité des préparations unidoses) de la PhE, étant donné l'équivalence de cette monographie à la monographie 2.9.6 (uniformité de teneur des préparations unidoses) exigé par les BPP (154). Du fait de la nature lipidique du Witepsol® W25 utilisés dans ces suppositoires, le dosage de PNa nécessite une étape d'extraction solide-liquide dans des ampoules à décanter en utilisant une solution de NaOH à 1N, afin d'avoir une solution aqueuse de PNa prête à être analysée. Cette étape d'extraction dure 24 heures minimum et nécessite une validation du rendement d'extraction pour chaque lot contrôlé, qui peut varier de 90 et 100 %. Cet aspect, combiné aux exigences de la monographie 2.9.40, risque d'augmenter le taux d'échec de ces préparations et de retarder leur disponibilité pour une utilisation clinique.

Dans une étude de Lebrat *et al.* (155), une amélioration du rendement d'extraction a été obtenue, atteignant entre 99 et 101%, en utilisant le n-octanol comme solvant de solubilisation des suppositoires avant extraction par le NaOH 1N. Néanmoins, l'utilisation du n-octanol, un produit relativement toxique pour l'environnement, n'a pas réduit le temps d'extraction nécessaire qui est de 24 heures et donc n'a pas réduit le délai de la disponibilité des préparations pour une utilisation chez les patients.

1.3 Problématique clinique

Dans une étude observationnelle rétrospective non publiée, réalisée en 2020 par le service de radiologie du CHU Estaing de Clermont-Ferrand concernant l'utilisation des suppositoires de PNa préparé par le secteur de pharmacotechnie (156), le délai d'endormissement moyen était de 55 à 70 minutes selon la classe d'âge. Néanmoins, plusieurs études ont reporté un délai d'action plus court allant de 18 à 36 min en moyenne (43,157), ce qui suggère que la libération de PNa à partir de ces suppositoires ne permet pas d'atteindre le délai d'action optimale.

1.4 Objectifs du travail expérimental

En lien avec les problématiques de préparation, de contrôle et les attendus cliniques lors de l'utilisation de ces suppositoires, le travail proposé a pour objectif de développer une formulation nouvelle et innovante de suppositoires hydrophiles de PNa facile à préparer et possédant un processus de contrôle d'une complexité limitée, permettant également une libération rapide de la substance active et donc un potentiel délai d'action plus court. In fine, une comparaison aux formulations lipophiles existantes afin d'évaluer les avantages pharmacotechniques de ces nouvelles préparations est effectuée.

2. Matériels et Méthodes

2.1 Produits utilisés

Le pentobarbital sodique (PNa) de qualité pharmaceutique (réf : 57330-100), la gélatine bovine (*Bloom* 160) (réf : 90007-250), l'acide oléique (réf : 11280-250) et l'hydroxyde de sodium (NaOH) (réf : 13107-100) ont été fournis par Inresa (Bartenheim, France). Le Witepsol W25 (réf : 1866400) a été fourni par Cooper (Melun, France) et le polyéthylène glycol 4000 (PEG) (réf : 9714787) par Fagron (Colombes, France). L'eau déionisée a été achetée à Fresenius (Sèvres, France). Le méthanol de qualité chromatographie liquide haute performance (HPLC) a été obtenu auprès de Carlo Erba reagents (réf : 20864.320, Val de Reuil, France). Le dihydrogénophosphate monopotassique (KH₂PO₄) (CAS 7778-77-0) a été acheté à Sigma-Aldrich (St. Louis, 96 USA). L'acide chlorhydrique (HCl) (CAS 7647-01-0) et le 1-octanol (réf : 112615-2.5L) ont été achetés à Honeywell par l'intermédiaire d'un fournisseur local (MC2, Clermont-Ferrand, France).

2.2 Conception de l'étude

Afin de développer les formulations hydrophiles de suppositoires de PNa, différentes étapes ont été entreprises :

- Premièrement, la solubilité instantanée du PNa dans une solution aqueuse a été déterminée en saturant l'eau avec ce composé, puis en centrifugeant et en quantifiant la solution surnageante à l'aide d'une méthode de chromatographie liquide à haute performance (HPLC).
- Deuxièmement, différentes formulations hydrophiles à base de PEG 4 000, de gélatine seule, ou associée au PEG 4 000, avec ou sans ajustement de pH par de l'hydroxyde de sodium 1N (NaOH), ont été préparées et caractérisées afin de déterminer la formulation optimale. Cette caractérisation a été effectuée au travers de différents tests décrits dans la Pharmacopée Européenne (PhE) :
 - Test d'uniformité des préparations unidoses (2.9.40) (148),
 - Test de dissolution des formes solides (2.9.3 et 2.9.42) (150,151),
 - Mesure du temps de ramollissement (2.9.22) (152),
 - Mesure de la résistance à la rupture (2.9.24, 6^{ème} Edition) (153).

- Troisièmement, nous avons comparé notre formulation hydrophile optimale (c'est-à-dire présentant la meilleure homogénéité, la vitesse de dissolution la plus rapide et la plus complète, et ayant la résistance à la rupture la plus élevée) aux formulations lipophiles utilisées dans notre établissement et à celles issues de la littérature :
 - La cinétique de dissolution de la formulation optimale a été comparée aux formulations rapportés par Doluiso *et al.* (158) (*actualisés à l'aide du logiciel Data Thief® 3.0 <http://datathief.org/>*) où la cinétique de libération du PNa a déjà été décrite, et ceux développés par Lebrat *et al.* (155) dans lesquels la cinétique de libération n'a pas encore été étudiée.
 - Le processus de contrôle de qualité de ces suppositoires (hydrophiles et à base de graisse) a également été comparé afin d'établir la formulation optimale des suppositoires de PNa. La Figure 10 montre les différentes étapes de la conception de l'étude.

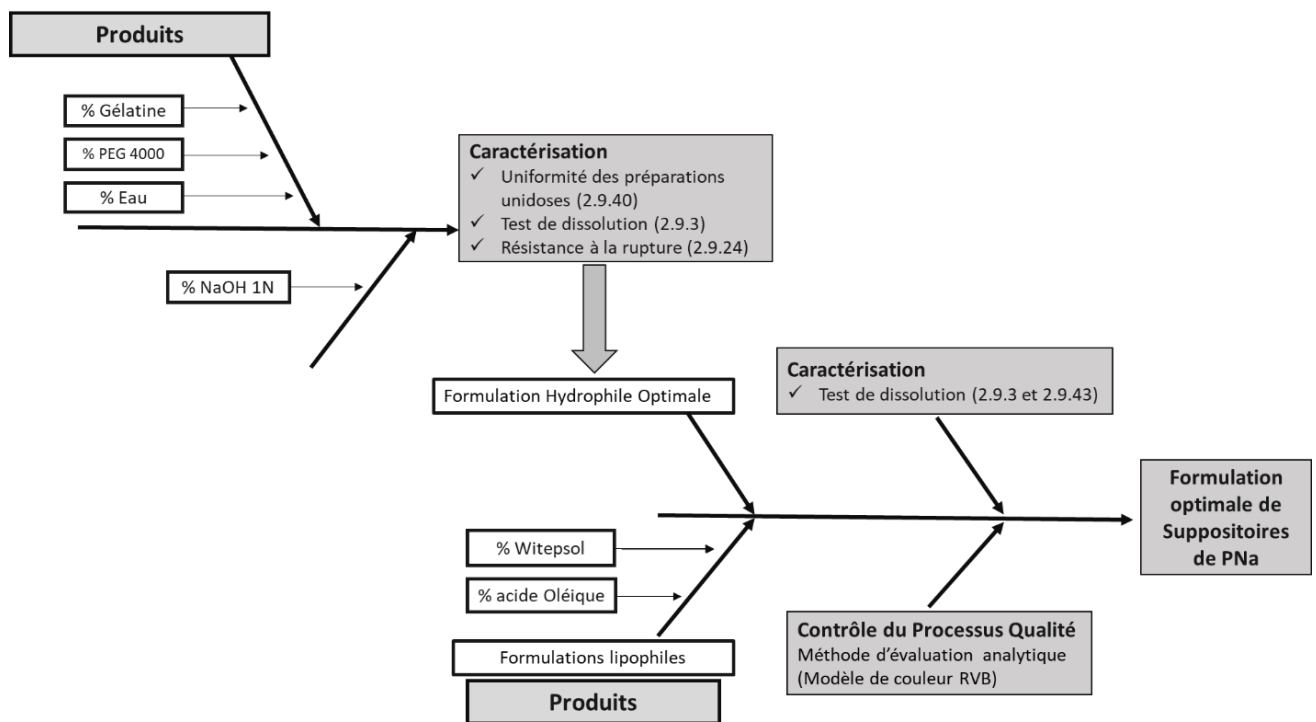


Figure 10 : Diagramme d'Ishikawa pour l'optimisation d'une formulation de suppositoires hydrophiles de PNa. Crédits : FREISZ Aurélien.

2.3 Méthode de quantification et détermination de la solubilité instantanée du pentobarbital sodique

La quantification du PNa a été réalisée à l'aide d'un système de chromatographie liquide haute performance (HPLC) (Prominence-I LC-2030C 3D (Shimadzu France 220 SAS, Marne La Vallée, France)) avec une méthode validée indicatrice de stabilité permettant une quantification de 60 à 180 µg/mL de PNa (159). La phase stationnaire utilisée était une colonne EC 250/4,6 Nucleodur C18 HTec (250 × 4,6 mm, taille de particule de 5 µm ; Macherey-Nagel, Düren, Allemagne) et la phase mobile était composée d'un tampon phosphate 0,01 M à pH 3 ajusté avec de l'acide chlorhydrique (HCl) (phase A) et du méthanol (phase B), 40 : 60, v/v.

Le Tableau XI décrit les gradients utilisés à un débit de 1,2 ml/min. Le volume d'injection était de 15 µl. Le four de la colonne et la température du portoir ont été réglés à 40 °C.

Tableau XI : Gradient utilisé pour la phase mobile de la chromatographie liquide en pourcentage (%).

Temps (minutes)	Phase mobile (%)	
	A (tampon Phosphate 0.01M, pH 3)	B (méthanol)
0	40	60
12.5	40	60
15	5	95
16	5	95
16.5	40	60
20	40	60

La validation de cette méthode de quantification a été réalisée conformément aux lignes directrices Q2R1 de la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH) (160) par la préparation de 3 courbes d'étalonnage et de 6 points de contrôle chaque jour pendant trois jours. L'effet matrice a été évalué en comparant 3 courbes d'étalonnage (pentes et ordonnées) obtenues à partir de PNa seul (de qualité pharmaceutique) avec celles contenant du PNa en présence de tous les excipients.

Cette méthode de quantification par HPLC a ensuite été utilisée pour déterminer la solubilité instantanée du PNa. Tout d'abord, une quantité de 250 mg de PNa a été introduite dans 1 ml d'eau dans un tube à essai, puis la solution a été agitée jusqu'à solubilisation complète. Des quantités supplémentaires de 10 mg ont ensuite été ajoutées successivement sous agitation jusqu'à précipitation visuelle. Une centrifugation a été effectuée (Universal 320, Hettichlab, France) et le surnageant a été analysé après dilution selon la méthode HPLC. Le test a été effectué 3 fois afin d'exprimer le résultat en solubilité instantanée moyenne (en mg/ml).

2.4 Composition et préparation des suppositoires

2.4.1 Composition

Sept formulations de suppositoires hydrophiles (G1, G2, G3, GP1, GP2, GP3, P ; avec G : base gélatine, GP : base gélatine/PEG et P : base PEG 4 000) et deux formulations de suppositoires lipophiles (F1, F2 ; décrites par Lebrat *et al.*) ont été établies, contenant 60 mg de PNa (correspondant à 55 mg de pentobarbital base) selon la composition mentionnée dans le Tableau XII, correspondant aux quantités nécessaires pour un suppositoire (% en m/m).

Du NaOH 1N a été ajouté aux formulations à base de gélatine et de gélatine/PEG 4000 pour atteindre un pH mesuré entre 9 et 10, cette plage de pH étant compatible avec les formulations rectales (161,162). L'impact de la basification de la formulation sur les caractéristiques du suppositoire a ensuite été évalué.

Tableau XII : Composition des formulations hydrophiles (G : base gélatine, GP : base gélatine/PEG et P : base PEG 4 000) et lipophiles (F1 et F2, décrites par Lebrat *et al.* (155)).

Composants	G1	G2	G3	GP1	GP2	GP3	P	F1	F2
Gélatine (mg) (% excipient base)	300 (25%)	240 (20%)	300 25%	300 (25%)	240 (20%)	300 (25%)	-	-	-
Eau (ml) (% excipient base)	0.900 (75%)	0.960 (80%)	0.850 (71%)	0.852 (71%)	0.912 (76%)	0.802 (67%)	0.089 (7%)	-	-
PEG 4000 (mg) (% excipient base)	-	-	-	48 (4%)	48 (4%)	48 (4%)	1170 (93%)	-	-
NaOH 1N (ml) (% excipient base)	-	-	0.05 (4%)	-	-	0.05 (4%)	-	-	-
Witepsol® W25 (mg) (% excipient base)	-	-	-	-	-	-	-	1040 (100%)	775 (71.8%)
Acide oléique (mg) (% excipient base)	-	-	-	-	-	-	-	-	304 (28.2%)
Pentobarbital sodique (mg)	60	60	60	60	60	60	60	60	60

2.4.2 Préparation

Pour préparer 40 suppositoires à base de gélatine et de gélatine/PEG 4000, le PNa a été pesé et dissout dans de l'eau (volume total d'eau pour G1, G2, GP1 et GP2 et 1/3 du volume total pour G3 et GP3), puis mélangé jusqu'à dissolution complète. Lorsqu'il était utilisé, le PEG 4000 était ajouté directement à cette solution selon les formules GP1, GP2 et GP3 présentée dans le Tableau XII.

La gélatine a été introduite dans la solution soit directement (G1, G2, GP1, GP2), soit après solubilisation dans les deux tiers d'eau restants et alcalinisation avec NaOH 1N (G3 et GP3). Le prémélange à froid a été effectué à l'aide d'une spatule pour disperser les gros amas, suivi d'une agitation dans un bain-marie à 50 - 60°C pendant 5 minutes. Le pH des solutions finales a été vérifiés à l'aide d'un pH-mètre SevenMulti™ muni d'une électrode de verre InLab™ Micro Pro (Mettler-Toledo, Viroflay, France), puis les suppositoires ont été coulés en utilisant 1 ml de la solution préparée dans des moules en plastique à usage unique de 2 g (LGA S.A.S, La-Seyne-Sur-Mer, France) à l'aide d'une pipette électronique de 5 ml (Eppendorf™, Xplorer™, I11530D) (Figure 11A et Figure 11B).

Pour la formulation à base de PEG 4000 seul (P), la quantité nécessaire de PEG 4000 a été pesée et fondue à 55°C dans une coupelle en acier inoxydable de taille appropriée, jusqu'à l'obtention d'une solution transparente. Dans le même temps, le PNa a été pesé et dissout dans le volume total d'eau, puis incorporée au PEG fondu. Après agitation, les suppositoires ont été introduits dans des moules en plastique à usage unique de 1 g (LGA S.A.S, La-Seyne-Sur-Mer, France) à l'aide d'une pipette Pasteur. Contrairement aux autres formulations hydrophiles, les moules ont été complètement remplis dans ce cas (Figure 11C).

Pour les formulations lipophiles, les préparations ont été réalisées selon les méthodes décrites dans le travail publié par Lebrat *et al.* (155).

Après la préparation, toutes les formulations ont été stockées à 5 ± 3 °C pendant au moins 24 heures avant d'être caractérisées.

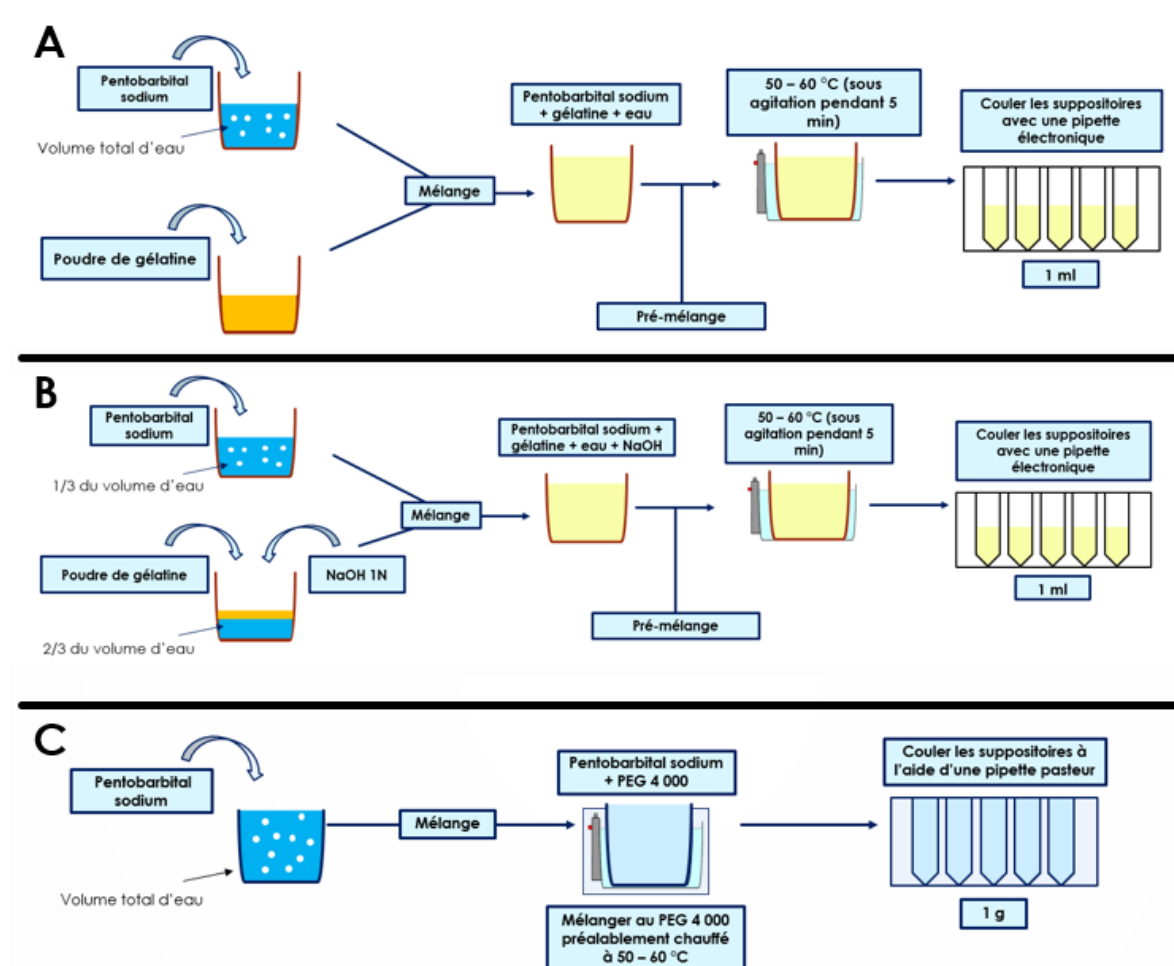


Figure 11 : Étapes de préparation des suppositoires à base de gélatine et de gélatine/PEG sans (A), et avec (B) une solution de NaOH 1N ainsi que des suppositoires à base de PEG 4 000 (C). Crédits FREISZ Aurélien.

2.5 Caractérisation

Toutes les procédures de caractérisation ont été réalisées sur 3 unités provenant de 3 lots différents par formulation, sauf pour l'uniformité des préparations unidoses dans laquelle 10 unités par lot ont été analysées. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm déviation standard (SD).

2.5.1 Inspection visuelle

Tous les suppositoires ont été retirés de leurs moules et inspectés visuellement à la lumière du jour pour détecter tout changement d'apparence ou toute inhomogénéité visible. 3 unités de chaque lot ont été inspectées les jours 1, 14 et 30 après le stockage réfrigéré.

2.5.2 Quantification et uniformité des préparations unidoses

Le test d'uniformité des préparations unidoses a été effectué conformément à la monographie 2.9.40 de la PhE (148).

- La quantification du PNa des formulations hydrophiles a été réalisée en utilisant la méthode décrite au paragraphe 2.3. La préparation des échantillons a été effectuée comme suit : 10 unités de chaque lot ont été fondues individuellement dans 20 ml d'eau à 80°C, puis la solution a été diluée pour obtenir la concentration cible de 120 $\mu\text{g}/\text{ml}$ et injectée dans le système HPLC.
- Pour les formulations lipophiles, chaque suppositoire a été fondu au bain-marie à 50°C. 10 ml de 1-octanol ont été ajoutés à l'erlenmeyer et soumis à des ultrasons pendant 15 minutes. Un total de 20 ml de solution de NaOH 1N a ensuite été ajouté, et le mélange a été homogénéisé avant d'être transféré dans une ampoule à décanter, préalablement rincée avec la solution de NaOH 1 N. Les ampoules à décanter ont été inversées 20 fois et laissées à décanter à température ambiante. Après 24 heures, la phase aqueuse inférieure a été prélevée pour l'analyse HPLC après avoir effectué une dilution appropriée dans de l'eau désionisée pour obtenir la concentration cible de 150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ et injectée dans le système HPLC.

La valeur de référence correspond à la valeur d'acceptation (VA), qui doit être inférieure à 15 % pour établir un dosage conforme.

2.5.3 Résistance à la rupture

Ce test a été réalisé à l'aide d'un appareil SBT (Erweka, Allemagne) (Figure 12) à température ambiante ($22 \pm 0,5$ °C) selon les recommandations de la monographie 2.9.24 de la PhE (6^e édition) (153). Afin de déterminer la masse à laquelle le suppositoire se brise ou s'écrase à température ambiante, une charge initiale de 600 g a été appliquée à chaque suppositoire, et une charge de 200 g a été ajoutée à la tige fixée sur la partie supérieure toutes les minutes en plus de la charge initiale jusqu'à ce que le suppositoire se brise ou se déchire.



Figure 12 : Appareil SBT pour test de résistance à la rupture.

2.5.4 Temps de ramollissement

Le temps de ramollissement a été mesuré conformément à la monographie 2.9.22 de la PhE en utilisant l'appareil A (152) à 37°C. Chaque suppositoire a été inséré pointe en avant dans un tube de verre contenant 10 ml d'eau, placé dans un bain-marie maintenu à $36,5 \pm 0,5$ °C. Immédiatement après l'insertion du suppositoire, une tige a été introduite dans le tube. Le tube a ensuite été recouvert, marquant le début du processus de chronométrage. Le temps enregistré correspondait à la durée nécessaire pour que la tige descende au fond du tube de verre et que l'anneau marqué s'aligne sur le haut du couvercle en plastique. (Figure 13)

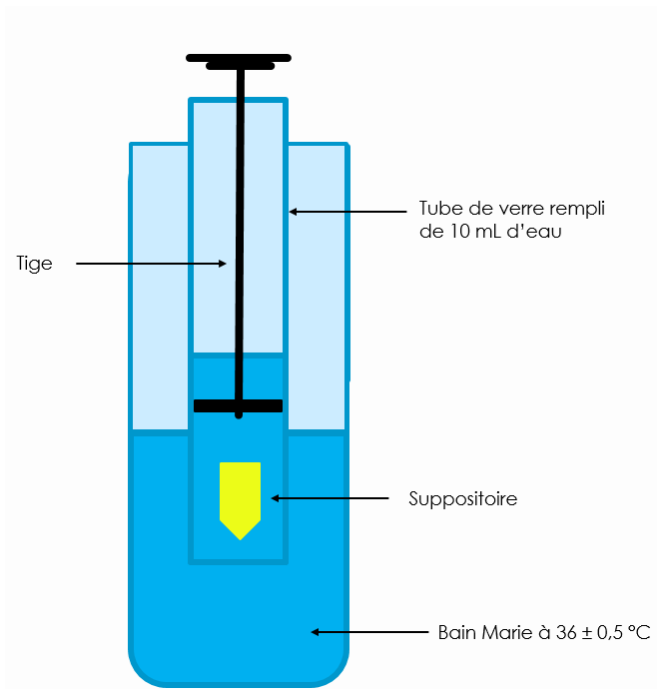


Figure 13 : Test de ramollissement des suppositoires. Crédit : FREISZ Aurélien

2.5.5 Test de dissolution

Pour les formulations hydrophiles, la méthode du panier USP (Figure 14) a été utilisée pour toutes les dissolutions in vitro (USP 1, Sotax, ATS Xtend™) conformément à la monographie 2.9.3 de la PhE (150). Un volume de 500 ml de tampon USP pH 6,8 a été utilisé comme milieu de dissolution à 37°C et la vitesse d'agitation était de 50 rotations par minute.



Figure 14 : Appareil à panier pour test de dissolution (USP 1, Sotax, ATS Xtend™)

Pour les suppositoires lipophiles, la dissolution a été étudiée à l'aide d'un appareil de dissolution de cellules à flux continu (USP 4, Sotax, Aesch, Suisse) (Figure 15) comme le recommande la monographie 2.9.42 de la PhE (151), en utilisant 500 ml de tampon USP pH 6.8 à 37°C en boucle fermée avec un débit réglé à 20 ml/min.



Figure 15 : Appareil à cellule à flux continu pour test de dissolution (USP 4, Sotax, Aesch, Suisse)

À intervalles appropriés, 5 ml de chaque échantillon ont été prélevés et le PNa a été quantifié. Les résultats des tests de dissolution ont été analysés conformément aux monographies 2.9.3 et 2.9.42 pour les formes à libération immédiate, avec une concentration finale égale ou supérieure à 100 % du dosage initiale.

2.5.6 Comparaison du processus analytique entre les suppositoires lipophiles et hydrophiles.

Afin de comparer le processus de quantification entre les formulations lipophiles (A) et hydrophiles (B), une évaluation par la méthode des couleurs additives Rouge, Vert, Bleu (RGB) a été réalisée comme décrit par Nowak et Kościelniak (163) :

- La partie rouge évalue la performance analytique des méthodes utilisées par le biais de l'exactitude et de la précision, comme le recommande l'ICH Q2R1.
- La partie verte se concentre sur la sécurité et le respect de l'environnement. Pour cette partie, nous avons utilisé le calculateur AGREE publié par Pena-Pereira *et al.* (164), ainsi que la consommation de produits chimiques liquides et les risques chimiques.

- La partie bleue évalue la productivité et l'efficacité pratique à travers trois éléments :
 - o La rentabilité (= coût nécessaire au contrôle de 10 unités),
 - o Le temps humain (= temps nécessitant la mobilisation d'un membre du personnel),
 - o L'efficacité du processus (= temps nécessaire à la réalisation du processus de contrôle).

À des fins de comparaison, les résultats obtenus dans le cadre du processus de contrôle analytique des suppositoires lipophiles ont été utilisés comme valeurs les moins acceptables (LAV) et la valeur la moins satisfaisante (LSV) correspond au double positif de la valeur LAV (Tableau XIII).

Tableau XIII : Critères évalués et valeurs limites pour l'évaluation colorimétrique additive RGB

Couleur	Critères	LAV	LSV
Rouge	Précision (%)	90 – 110 %	95 – 105 %
	Coefficient de variation moyen de répétabilité (RSD %)	10 %	5 %
Verte	Analytical GREennEs Calculator score	0,33	0,66
	Consommation de produits chimiques	648 mL / 10 unités	324 mL / 10 unités
	Risques chimiques	5 pictogrammes de danger	3 pictogrammes de danger
Bleue	Coût	22€ / 10 unités	11€ / 10 unités
	Temps humain	2h / 10 unités	1h / 10 unités
	Temps processus	28h / 10 unités	14h / 10 unités

3. Résultats

3.1 Caractérisation des formulations hydrophiles

3.1.1 Quantification du pentobarbital sodique et détermination de la solubilité instantanée

La méthode chromatographique utilisée s'est avérée linéaire pour des concentrations allant de 60 à 180 µg/ml. L'équation de régression pondérée moyenne était $y = 21336x + 11901$, où x est la concentration de pentobarbital après dilution (en µg/ml) et y est la surface du pic correspondant du chromatogramme. Le coefficient de détermination moyen R^2 des trois courbes d'étalonnage était de 0,999. Aucun effet de matrice n'a été détecté, car le temps de rétention du pentobarbital sodique, la pente et l'ordonnée à l'origine de la courbe d'étalonnage n'ont pas changé de manière significative en fonction de la matrice (Annexe IV). Les coefficients moyens relatifs de biais de justesse étaient inférieurs à 1 %. Le coefficient moyen de répétabilité RSD était de 1,50 %.

En utilisant cette méthode de quantification, la solubilité instantanée de la PNa a été déterminée à 450 mg/ml.

3.1.2 Inspection visuelle

Les formulations de gélatine et de gélatine/PEG 4 000 sans NaOH (G1, G2, GP1 et GP2) présentaient un aspect crémeux et trouble au premier jour (J1) de préparation, par rapport aux formulations contenant du NaOH (G3 et GP3) qui restaient translucides (Figure 16). Cet aspect n'a pas été remarqué pendant le processus de préparation proprement dit, car toutes les solutions présentaient un aspect translucide, mais n'a été découvert qu'après le déballage des suppositoires à J1. Il convient de noter qu'une précipitation instantanée s'est produite lors de la préparation de suppositoires à base de PEG (P), lorsque les solutions de pentobarbital ont été mélangées à la base PEG 4 000 avant la coulée, ce qui a donné des suppositoires blancs opaques.

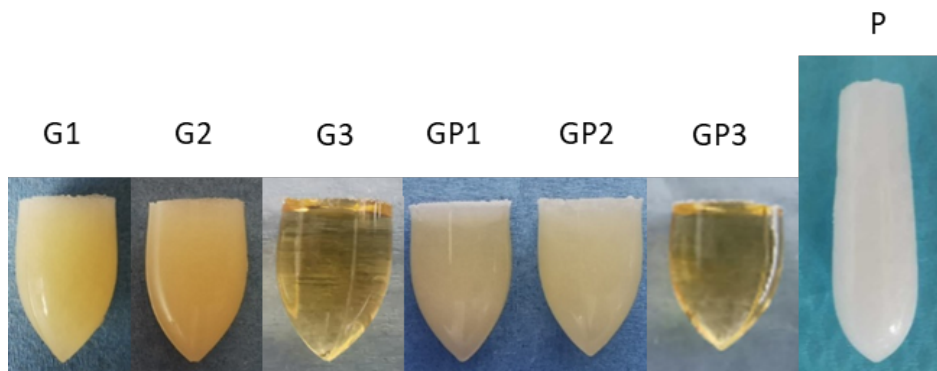


Figure 16 : Aspect visuel des différentes formulations à J1

L'utilisation de NaOH 1N dans les formules de gélatine et de gélatine/PEG 4 000 a permis à ces solutions d'atteindre un pH entre 9 et 10, ce qui est supérieur au pKa du pentobarbital, permettant à la PNa de rester sous sa forme ionisée et hautement soluble. Le résultat a été la production d'une solution claire et de suppositoires translucides, sans précipités visibles dans les formulations pendant 30 jours de stockage à 5 ± 3 °C, à l'exception d'une unité de GP3 qui a montré les premiers signes d'une précipitation à J30 (Figure 17).

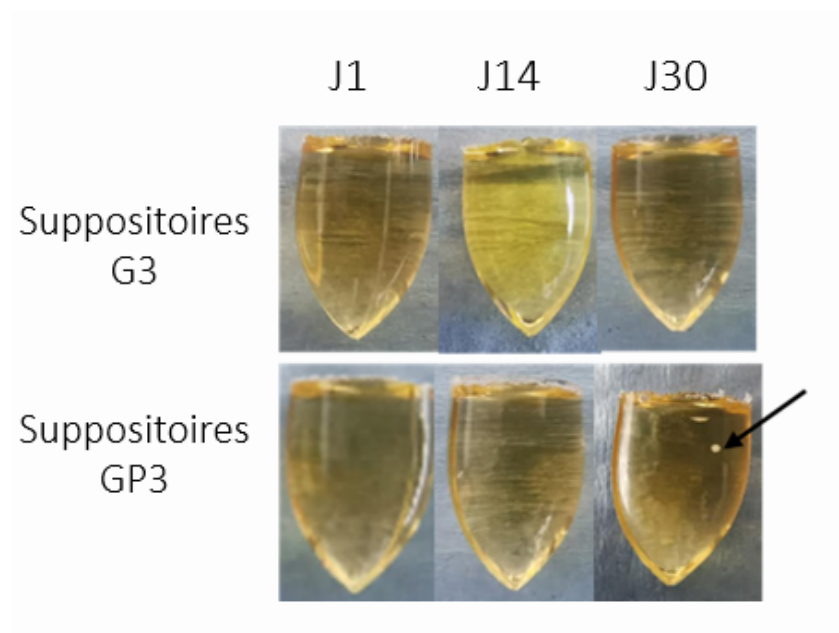


Figure 17 : Aspect visuel des formulations G3 et GP3 à J1, J14 et J30. Fléché : précipitation à J30.

3.1.3 Uniformité de dosages des préparations unidoses

Toutes les formulations de gélatine et de gélatine/PEG 4 000 présentaient une valeur d'acceptation (VA) inférieure à 8 %. Cependant la formulation P composé de PEG 4 000 présente une VA supérieure à 15% et ne répond donc pas aux recommandations de l'essai d'uniformité de dosages des préparations unidoses (2.9.40).

Tableau XIV : Résultats de l'uniformité des préparations unidoses des formulations G1, G2, G3, GP1, GP2, GP3 et P.

	G1	G2	G3	GP1	GP2	GP3	P
Dosage	59.61	57.51	57.31	58.55	57.48	61.92	59.83
moyen (mg)	± 1.85	± 0.97	± 1.62	± 1.53	± 1.72	± 1.31	± 3.93
± SD							
VA moyenne	5.75	6.5	6.0	6.4	7.9	6.4	15.62
(%) ± SD	± 0.4	± 1.0	± 1.1	± 1.2	± 3.9	± 2.4	± 4

3.1.4 Résistance à la rupture et temps de ramollissement.

La résistance à la rupture des suppositoires a été évaluée pour déterminer leur fragilité, c'est-à-dire leur capacité à résister aux contraintes rencontrées lors de l'emballage, du transport et de la manipulation courante, y compris l'administration par voie rectale. La dureté des formulations hydrophiles est d'autant plus importante que la proportion de gélatine dans la formulation est élevée. Il est aussi notable de constater une résistance à la rupture plus élevée pour les formulations présentant du NaOH dans leurs compositions (G3 et GP3). (Figure 18)

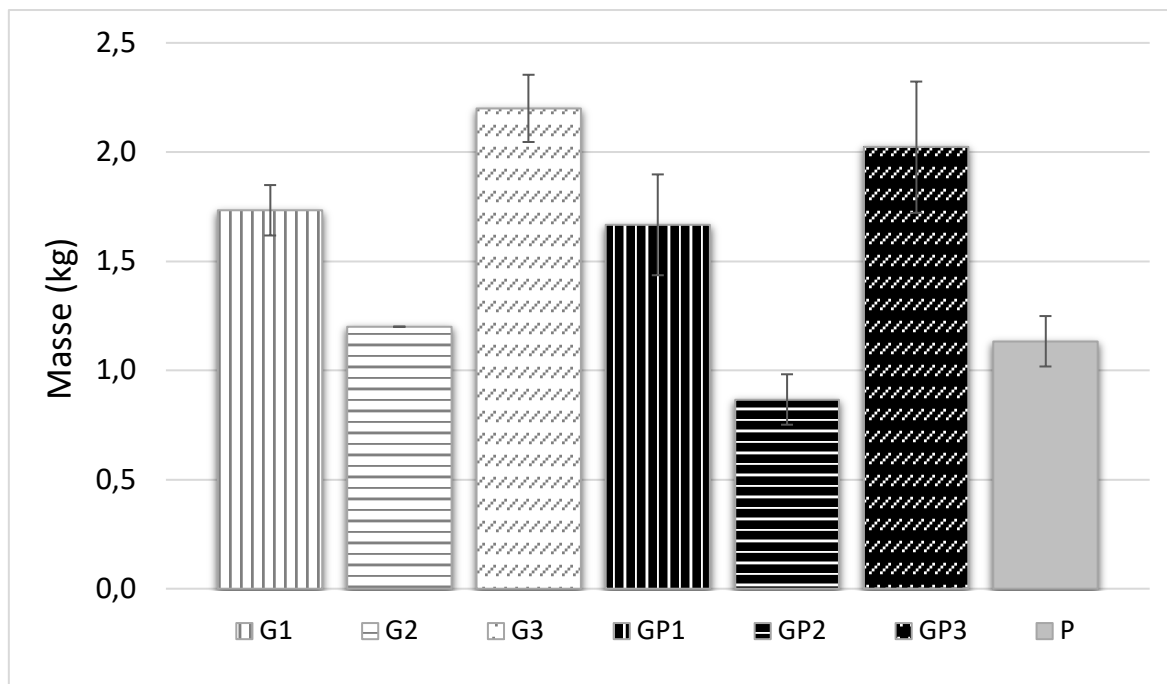


Figure 18 : Résistance à la rupture des formulations à base de gélatine (G1, G2, G3), de gélatine/PEG (GP1, GP2, GP3) et de PEG 4 000 (P).

Les temps de ramollissement pour presque toutes les formulations hydrophiles étaient inférieurs à 2 minutes, à l'exception de la formulation GP1 (Figure 19). Les résultats du temps de ramollissement de la formulation P ne sont pas présentés car le temps de ramollissement moyen était supérieur à 15 minutes.

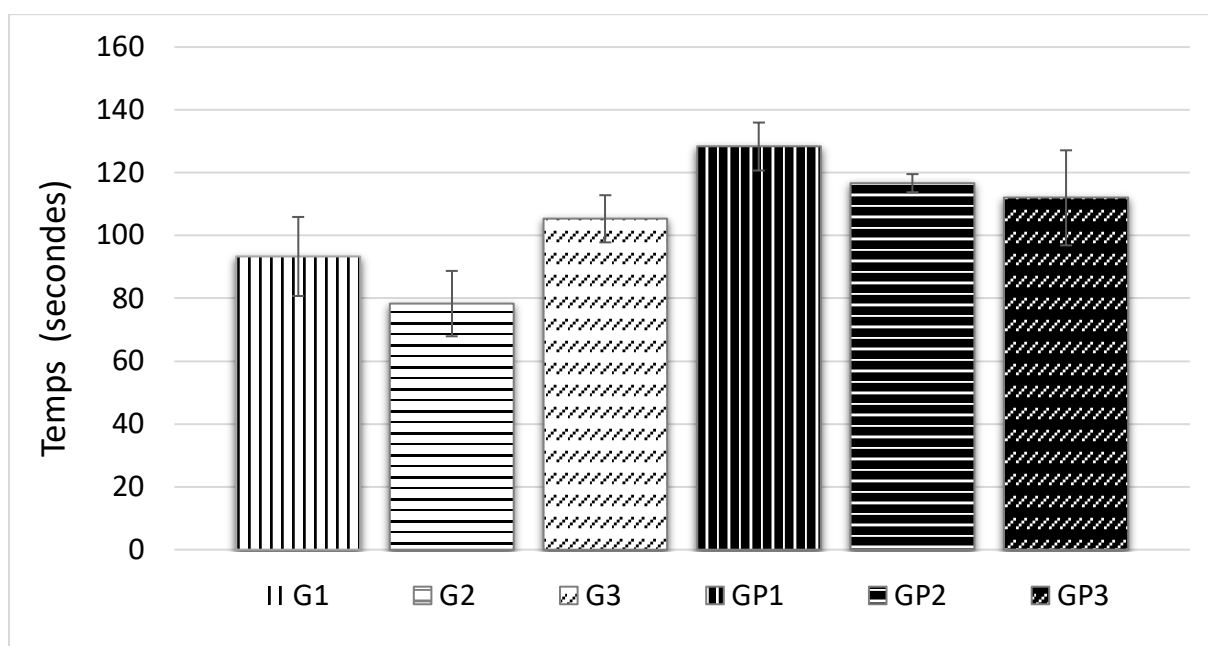


Figure 19 : Temps de ramollissement des formulations à base de gélatine (G1, G2, G3), de gélatine/PEG (GP1, GP2, GP3) et de PEG 4 000 (P).

3.1.5 Tests de dissolution

La quantité de PNa libérée au cours des tests de dissolution était supérieure à 80 % de la quantité nominale après 10 minutes pour les formulations G1, G2, GP1 et GP2 (Figure 20), mais la quantité cumulative de PNa libérée n'atteignait pas 100 % pour ces formulations dépourvues de NaOH. Seules les formules contenant du NaOH (G3 et GP3) ont libéré une quantité de 100 % de PNa en 5 minutes.

Il est intéressant de noter que les suppositoires au PEG 4 000 (P) ont montré une libération cinétique de PNa atteignant des quantités de 100 % (Figure 20). Cette cinétique de libération de la PNa présentait une courbe moins abrupte avec un taux 100 % atteint à 20 minutes.

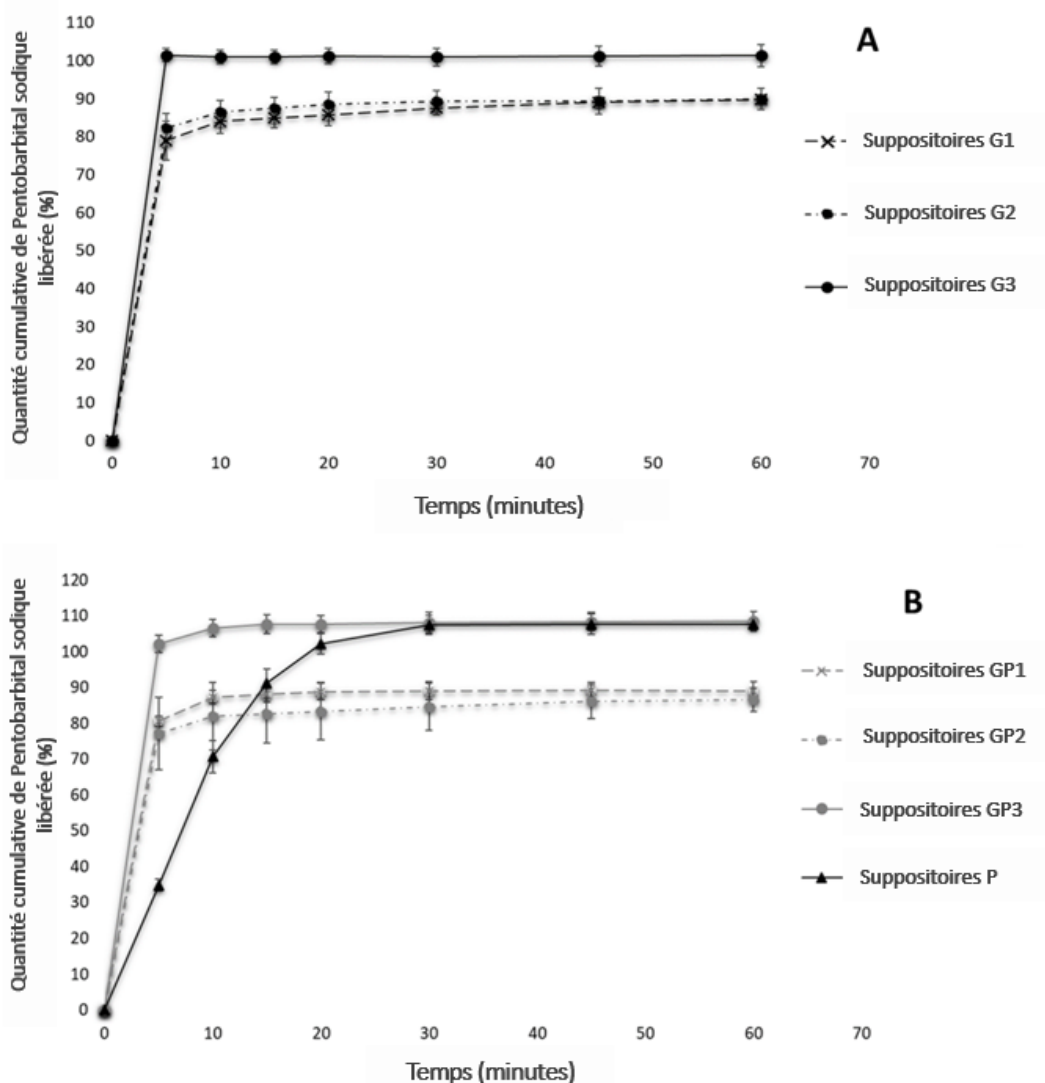


Figure 20 : Cinétique de dissolution avec un appareil à panier représentant la quantité cumulée de principe actif (en %) libérée au cours du temps en fonction des différentes formulations dans A : Gélatine (G1, G2, G3) et B : Gélatine/PEG (GP1, GP2, GP3) et PEG 4000.

Au vu des résultats obtenus lors de la caractérisation des suppositoires hydrophiles, la formulation optimale semble être G3 car elle présente la libération de PNa la plus rapide, la plus grande résistance à la rupture et une bonne homogénéité. En effet, cette formulation répond aux recommandations de la PhE pour chaque test réalisé, avec l'absence de précipitation à l'examen visuel sur 30 jours. Cette formulation a donc été choisie pour être comparée à des formulations lipophiles, à la fois en termes de cinétique de dissolution et de processus de quantification.

3.2 Comparaison avec des formulations lipophiles

3.2.1 Test de dissolution

La Figure 21 présente la cinétique de dissolution de notre formulation optimale hydrophile (G3) *versus* les formulations F1 et F2 décrit par Lebrat *et al.* (155), ainsi que les formulations de Dolusio *et al.* (158).

La cinétique de libération du PNa à partir de la formule F1 a montré que 80 % du PNa n'était atteint qu'après 90 minutes et que le taux de 100 % n'était toujours pas atteint après 120 minutes de dissolution. Pour la formulation F2, la quantité de pentobarbital libérée n'a pas dépassé 50,8 % après 120 minutes de dissolution. Cette cinétique était similaire à la formulation de Dolusio *et al.* à base de beurre de cacao, tandis que sa seconde formulation avec une base synthétique non divulguée par Abbott®, n'atteint pas 100 % de la quantité de PNa libérée.

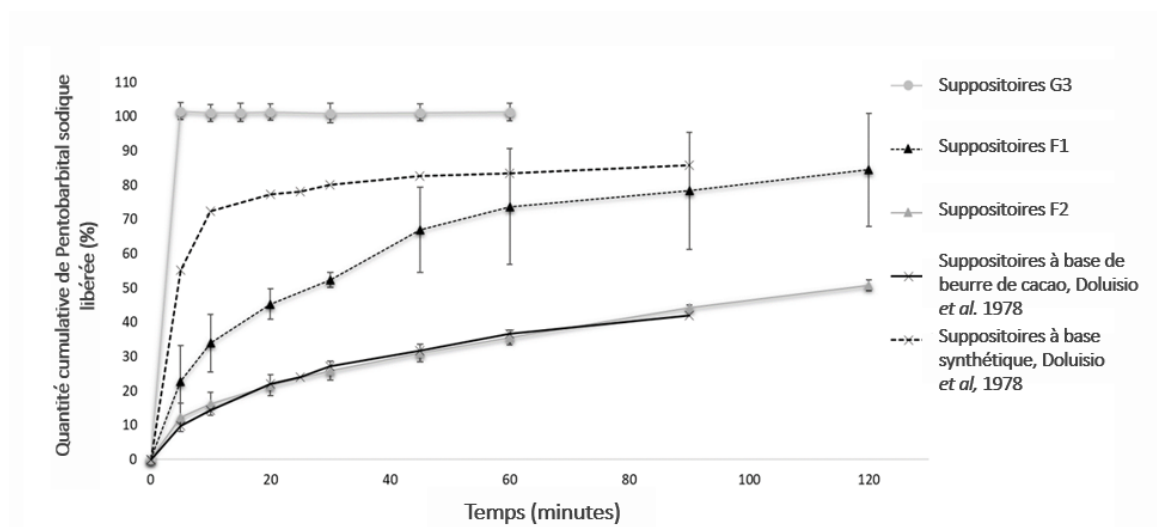


Figure 21 : Cinétique de dissolution représentant la quantité cumulée de principe actif (en %) libérée au cours du temps et comparaison entre la formulation suppositoires de gélatine (G3), la formulation lipophile (F1 et F2) et la formulation rapportée par Dolusio *et al.*

3.2.2 Comparaison du processus de quantification

Les paramètres analytiques (section rouge) restent sensiblement identiques pour les deux procédés de quantification, utilisant la même méthode analytique et répondant tous deux aux lignes directrices ICH Q2R1.

Les paramètres écologiques et de sécurité (section verte) montrent que le procédé de quantification utilisé pour la formulation hydrophile est plus sûr, plus respectueux de l'environnement, avec un volume de solvants toxiques utilisé réduit de plus de 50% (648mL/10 unités pour A contre 288ml/10 unités pour B). Ceci est visualisé par le score AGREE (Figure 23) avec un score de 0,52 pour B contre 0,36 pour A, mettant en évidence des étapes de préparation plus sûres (item numéro 1, 4, 5, 7, 10 et 12 dans le calculateur AGREE).

Les résultats des paramètres de productivité (section bleue) montrent une réduction du temps associé à la préparation du processus de quantification du suppositoire hydrophile, avec une réduction de 24 heures sur le processus lui-même (28 heures pour A contre 4 heures 20 minutes pour B pour l'uniformité de l'unité de dosage) et une réduction de moitié du temps humain mobilisé pour cette tâche (2 heures pour A contre 1 heure 20 minutes pour B pour l'uniformité de l'unité de dosage). Le coût associé est réduit d'un facteur 10 pour la quantification des suppositoires hydrophiles (22€/10 unités pour A contre 2,1€/10 unités pour B). Le détail du coût des produits chimiques utilisés est précisé dans l'Annexe V.

La méthode RGB exprime ce résultat par un code couleur permettant d'annoter et de reconnaître les caractéristiques qualitatives d'une méthode, sa cohérence et ses prédispositions générales. Pour les formulations lipophiles, le résultat est rouge, ce qui signifie que seule la performance analytique dépasse la LSV, indiquant que la méthode peut être "la méthode de choix si le nombre d'analyses prévues est relativement faible, et s'il n'y a pas d'alternative plus "verte"". Les résultats obtenus pour la formulation hydrophile G3 sont meilleurs ; en effet, la couleur exprimée est le magenta avec une "brillance" plus élevée (indiquant la perfection ou l'irréprochabilité de la méthode). Le magenta est un mélange de rouge et de bleu (ce qui signifie que le procédé présente une bonne performance analytique avec une productivité élevée), ce qui correspond à "une méthode de choix s'il n'y a pas d'alternative plus "verte".

Suppositoires lipophiles (A)	REDNESS (performance analytique) CS: 70,0%	W=2	w=5						w=5			
			Précision (%)						Coefficient de variation moyen de répétabilité (RSD %)			
		LAV=33.3	90-110%						15%			
		LSV=66.6	95-105%						5%			
		Resultats	95-105%						2,91%			
		Score (0-100)	66,6	66,6	66,6	66,6	66,6	73,6	73,6	73,6	73,6	73,6
Suppositoires hydrophiles (B)	REDNESS (performance analytique) CS: 83,3%	W=2	w=5						w=5			
			Précision (%)						Coefficient de variation moyen de répétabilité (RSD %)			
		LAV=33.3	90-110%						15%			
		LSV=66.6	95-105%						5%			
		Resultats	99-101%						1,50%			
		Score (0-100)	88,7	88,7	88,7	88,7	88,7	78,3	78,3	78,3	78,3	78,3
Suppositoires lipophiles (A)	GREENNESS (sécurité et respect de l'environnement) CS: 34,4%	W=3	w=3			w=3			w=4			
			Consommation de produits chimiques			Pictogrammes chimiques			Analytical GrennEss Calculator Score			
		LAV=33.3	648ml/10 unités			5 pictogrammes au total			0,33			
		LSV=66.6	324ml/10 unités			3 pictogrammes au total			0,66			
		Resultats	648ml			5 pictogrammes au total			0,36			
		Score (0-100)	33,33	33,33	33,33	33,3	33,3	33,3	36	36	36	36
Suppositoires lipophiles (A)	BLUENESS (productivité/efficacité pratique) CS: 33,3%	W=3	w=3			w=3			w=4			
			Coûts			Temps humain			Temps processus			
		LAV=33.3	22€/10 unités			2h/10 unités			28h/10 unités			
		LSV=66.6	11€/10unités			1h/10 unités			14h/10 unités			
		Resultats	22 €			2h			28h 40 min			
		Score (0-100)	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3
FINAL COLOR:			REDNESS	GREENNESS	BLUENESS	BRILLIANCE (MB):						
RED			≥33.3%	≥66.6%	≥33.3%	≥66.6%	≥33.3%	≥66.6%	40,6%			
			yes	yes	yes	no	yes	no				
Short annotation: 4.1red			Long annotation: 4.1red(7.0/2red-3.4/3green-3.3/3blue)									
Suppositoires hydrophiles (B)	REDNESS (performance analytique) CS: 83,3%	W=2	w=5						w=5			
			Précision (%)						Coefficient de variation moyen de répétabilité (RSD %)			
		LAV=33.3	90-110%						15%			
		LSV=66.6	95-105%						5%			
		Resultats	99-101%						1,50%			
		Score (0-100)	88,7	88,7	88,7	88,7	88,7	78,3	78,3	78,3	78,3	78,3
Suppositoires hydrophiles (B)	GREENNESS (sécurité et respect de l'environnement) CS: 61,3%	W=3	w=3			w=3			w=4			
			Consommation de produits chimiques			Pictogrammes chimiques			Analytical GrennEss Calculator Score			
		LAV=33.3	648ml/10 unités			5 pictogrammes au total			0,33			
		LSV=66.6	324ml/10 unités			3 pictogrammes au total			0,66			
		Resultats	288 ml			3pictogrammes au total			0,52			
		Score (0-100)	70,3	70,3	70,3	66,6	66,6	66,6	52	52	52	52
Suppositoires hydrophiles (B)	BLUENESS (productivité/efficacité pratique) CS: 83,1%	W=3	w=3			w=3			w=4			
			Coûts			Temps humain			Temps processus			
		LAV=33.3	22€/10 unités			2h/10 unités			28h/10 unités			
		LSV=66.6	11€/10 unités			1h/10 unités			14h/10 unités			
		Resultats	2,1 €			1h			4h 20 min			
		Score (0-100)	93,6	93,6	93,6	66,6	66,6	66,6	89,6	89,6	89,6	89,6
FINAL COLOR:			REDNESS	GREENNESS	BLUENESS	BRILLIANCE (MB):						
MAGENTA			≥33.3%	≥66.6%	≥33.3%	≥66.6%	≥33.3%	≥66.6%	74,2%			
			yes	yes	yes	no	yes	yes				
Short annotation: 7.4magenta			Long annotation: 7.4magenta(8.3/2red-6.1/3green-8.3/3blue)									

Figure 22 : Résultats du processus de quantification de la méthode RGB pour les formulations lipophiles et hydrophiles

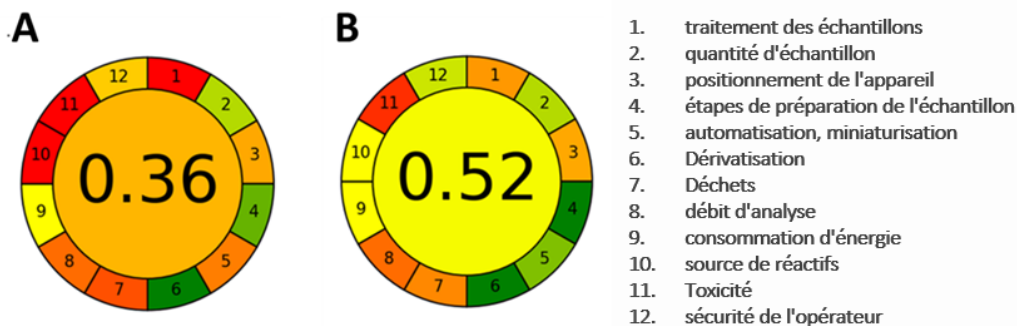


Figure 23 : Résultats de l'analyse AGREE (sur une échelle de 0 à 1) pour les suppositoires A : lipophiles et B : hydrophiles

PARTIE 3 : DISCUSSION

Malgré l'arrêt de commercialisation du NEMBUTAL® en 2001, le pentobarbital reste la molécule de choix pour la sédation pédiatrique en imagerie, du fait de sa meilleure efficacité par rapport aux autres molécules (43,56). Cela a incité les pharmacies à développer et produire des préparations de pentobarbital sous forme orale ou rectale afin de répondre aux besoins cliniques. Ce travail met en évidence l'importance de la formulation, tant sur l'efficacité du processus de production hospitalière que sur la réponse clinique potentielle.

1. Choix de la formulation

Diverses formulations orales contenant du PNa ont été développées pour pallier l'absence de spécialités pharmaceutiques (76,77,165,166). Néanmoins, en raison du goût désagréable engendré par la molécule (76), le risque de refus de ce médicaments peut être responsable d'un échec de l'examen radiologique. La voie rectale semble être une option appropriée pour obtenir l'effet pharmacologique du PNa tout en préservant le bon déroulement de l'examen. Belo et *al.* (162) ont développé une formulation d'hydrogel pour administration rectale contenant du PNa à une concentration de 25 mg/mL. Cependant, cette formulation présentait certains inconvénients tels que la présence du benzoate de sodium, un excipient ayant un effet notoire, pouvant entraîner une irritation de la muqueuse gastrique et susceptible d'avoir des effets perturbateurs endocriniens (167). De plus, les hydrogels doivent être stockés sous forme de solutions mères, puis divisés en doses uniques à administrer aux patients avec la nécessité d'un dispositif médical, ce qui pourrait complexifier le processus d'administration. Les suppositoires sont une forme galénique bien connue et largement utilisée, en particulier pour la population pédiatrique, notamment en raison de leur facilité de fabrication et d'administration, et de leurs possibles effets systémiques (98). La formulation actuellement utilisée au CHU, qui consiste en une dispersion de PNa dans une base lipophile le Witepsol® W25, présente un risque de défaut d'homogénéité du fait de la faible solubilité du PNa dans cette base (155). Étant donné que la solubilité instantanée du PNa dans l'eau est déterminée à 450 mg/ml, nous avons donc opté pour étudier des bases hydrophiles pour les suppositoires. Cette approche vise à obtenir une solution homogène afin d'avoir des unités produites présentant une meilleure uniformité de teneur lors du contrôle.

2. Résultats expérimentaux

2.1 Aspect visuel des suppositoires hydrophiles

L'aspect visuel des préparations met en évidence l'importance de l'ajustement du pH dans les suppositoires. En effet, l'utilisation du NaOH dans la composition des formulations G3 et GP3 révèle un aspect translucide après conditionnement, alors qu'une précipitation a été notée dès le premier jour de préparation pour les formules sans NaOH. Cette différence de l'aspect visuel est très probablement due à la précipitation du PNa dans la solution de gélatine et de gélatine-PEG ayant un pH acide. L'ajout du pentobarbital dans ces solutions ayant un pH inférieur à son pKa, conduit à la transformation du PNa en sa forme moléculaire peu soluble dans l'eau (168) (Figure 24). L'utilisation de NaOH dans les formules de gélatine et de gélatine/PEG a permis d'atteindre un pH compris entre 9 et 10, supérieur au pKa du pentobarbital, ce qui maintient le PNa sous sa forme ionisée et hautement soluble. Ce pH reste compatible avec la muqueuse rectale (161,169) et est déjà utilisé dans diverses formules administrées par cette voie (162).

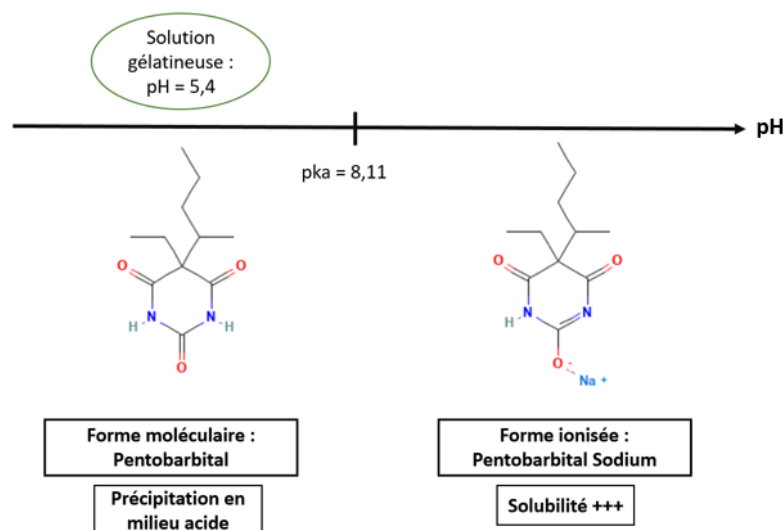


Figure 24 : Diagramme de prédominance du pentobarbital.

Néanmoins, après une conservation pendant 30 jours à $5 \pm 3^\circ C$, nous avons remarqué les premiers signes d'une précipitation à J30 pour la formule GP3. Cela pourrait s'expliquer par la quantité plus faible d'eau utilisée dans cette formule, ou par la présence de groupements acides multiples dans le PEG 4 000 pouvant libérer des protons transformant le PNa en sa forme moléculaire et donc entraînant sa précipitation.

2.2 Uniformité de dosage des suppositoires hydrophiles

Toutes les formulations à base de gélatine et de gélatine/PEG 4 000 ont été jugées conformes à la monographie 2.9.40 de la PhE. Les formulations sans NaOH se sont révélées conformes malgré leur aspect trouble, indiquant une bonne homogénéité des unités préparées malgré la précipitation du PNa. Cependant, la valeur élevée de la VA trouvée pour la formule PEG seule (supérieure à 15 %) est probablement due à la précipitation de la PNa pendant la préparation en présence de PEG 4 000. En effet, la concentration théorique de PNa dans l'eau pour cette formule (660 mg/mL) dépasse le seuil de solubilité calculé de 450 mg/mL, ce qui a diminué l'homogénéité des unités pendant la préparation et le moulage. Une utilisation d'une quantité plus importante d'eau avec le PEG 4 000 n'était pas possible du fait du défaut d'intégrité des suppositoires produits avec ces formules.

2.3 Résistance à la rupture des suppositoires

Les formulations présentant une quantité plus élevée de gélatine ont démontré une résistance à la rupture plus élevée, pouvant s'expliquer par les propriétés élastiques induites par la gélatine (170).

D'autre part, nous avons remarqué que l'ajout de NaOH dans les formules G3 et GP3 a encore augmenté la résistance à la rupture. Cette observation intéressante serait due à l'augmentation de la force du gel par alcalinisation de la solution. En effet, Kaewruang *et al.* (171) et Goudie *et al.* (172) ont montré que la force du gel est plus élevée lorsque la gélatine est alcalinisée à pH 9, et présente une structure de réseau plus fine et plus compacte avec des pores plus petits, tandis que l'ajout d'acide affaiblissait la force de gel de la gélatine (173). D'autre part, l'ajout de PEG 4 000 à la solution de gélatine, visant initialement à améliorer la résistance des suppositoires (174), n'a entraîné aucune amélioration de cette résistance. Cela s'explique par les travaux de Yanagisawa *et al.* (174) qui ont démontré que l'utilisation de PEG dans une solution gélatine/PEG augmente la force des liaisons hydrogènes de la gélatine, entraînant ainsi une séparation de phase avec un défaut de gélification. Dans notre travail et lors des étapes de préformulation, nous avons retrouvé ce phénomène lors de l'utilisation du PEG à 8 % dans la solution de gélatine (Annexe VI).

2.4 Temps de ramollissement

Toutes les formulations à base de gélatine et gélatine/PEG ont montré un temps de ramollissement inférieur à 2 minutes. Cela s'explique par la caractéristique hydrophile de la gélatine entraînant une solubilisation rapide du suppositoire dans l'eau à 37 °C, ainsi qu'une température de fusion entre 28 et 31°C (175,176). La formulation P, quant à elle, a présenté un temps de ramollissement supérieur à 15 minutes, expliqué par le point de fusion élevé du PEG 4 000, supérieur à 50 °C (177).

2.5 Essais de dissolution des suppositoires

Lors des essais de dissolution des différentes formes hydrophiles étudiées, nous n'avons trouvé une libération complète de PNa que dans les formules G3 et GP3, alors qu'elle était de 80 % pour les formules sans ajustement de pH (G1, G2, GP1 et GP2). Cela est dû à la précipitation du pentobarbital dans ces formulations, qui, une fois libéré lors de ces essais, n'a pas pu se dissoudre dans le milieu de dissolution dont le pH à 6,8 était inférieur au pKa du pentobarbital. Les suppositoires à base de PEG 4000 (P) ont présenté une cinétique de libération de 100 % à 20 minutes. En lien avec leur temps de ramollissement, ces suppositoires sont considérés comme des suppositoires matriciels (178), signifiant que l'excipient utilisé forme un réseau plus ou moins poreux et la libération du PNa se fait par diffusion à travers les mailles du réseau (Annexe VII). Cependant, l'interprétation de la libération pour cette formule pourrait être trompeuse dans notre étude en raison de la non-conformité des suppositoires P avec l'uniformité de dosage, car ils pourraient contenir des quantités différentes de la quantité nominale de 60 mg de PNa.

La comparaison de la cinétique de libération du PNa entre la forme hydrophile présentant les meilleurs propriétés pharmaceutiques (G3) et les formes lipophiles, ont montré une différence remarquable au niveau des profils de libération des deux types de suppositoire. En effet, la formule F1 a présenté une libération de 80 % du PNa qu'après 90 minutes, et la libération complète n'était toujours pas atteinte après 120 minutes de dissolution. D'autre part, la quantité de PNa libérée ne dépassait pas 50,8 % après les 120 minutes de dissolution pour la formule F2 contenant l'acide oléique, dû à la transformation du PNa en son état moléculaire non-ionisé par protonation, ce qui a augmenté l'affinité du pentobarbital pour les esters de glycérol de la base grasse, empêchant ainsi sa libération complète (155,179).

Il est important de souligner que des essais de désagrégation ont été réalisés sur les formulations de Lebrat *et al.* (155), montrant une désintégration d'environ 6 minutes pour F1 et 3 minutes pour F2. Nos résultats de dissolution montrent donc que la libération du principe actif est beaucoup plus lente, malgré cette désintégration rapide. Cela met donc l'accent sur la nécessité des essais de dissolution pour évaluer la libération complète du PA afin d'estimer l'activité pharmacologique d'une formulation. Une étude de la cinétique de libération de PNa a été faite par Doluisio *et al.* (158), a montré un profil de libération très similaire à celui de F2 dans la formule à base de beurre de cacao, une base qui contient également environ 33 % d'acide oléique (180). Ils ont constaté que la concentration maximale dans le sérum était atteinte après 9 à 10 heures chez trois sujets recevant cette formule. L'autre formule de PNa étudiée par la même équipe était à base d'un milieu synthétique de nature non divulgué fourni par Abbott®, mais qui est probablement une formulation hydrophile d'après les données de libération cinétique. Dans cette formule, un taux de libération *in vitro* de 80% est atteint à 30 minutes, se traduisant par un temps beaucoup plus court (4 heures) pour atteindre une concentration maximale dans le sérum des patients. Comme l'activité pharmacologique du PNa doit se produire rapidement (afin de réduire le temps d'attente pour la réalisation de l'examen radiologique), une libération rapide est donc souhaitée, en particulier pour les enfants. La libération accrue du pentobarbital à partir de suppositoires hydrophiles, par rapport aux suppositoires lipophiles, pourrait être attribuée à la diffusibilité accrue du pentobarbital et à sa solubilité ultérieure dans le milieu de dissolution. Ce phénomène peut être dû à la faible solubilité aqueuse du pentobarbital moléculaire, qui entraîne une plus grande affinité du médicament pour les bases lipophiles que pour les bases hydrophiles. Par conséquent, le pentobarbital aurait tendance à rester dans la matrice lipophile pendant une période prolongée par rapport aux bases hydrophiles. En outre, la libération élevée de pentobarbital à partir de bases hydrophiles peut être associée à la désintégration rapide des suppositoires à base de gélatine et à la solubilité de la matrice dans un milieu aqueux (181). L'étude du profil de libération *in vitro* des suppositoires de pentobarbital peut apporter des informations supplémentaires utiles pour le développement de formulations avec une absorption optimale, conduisant potentiellement à des effets pharmacologiques prédictibles chez les patients, mais qui doit être complétée par des études pharmacocinétiques pour déterminer la sécurité de ces médicaments (101).

2.6 Processus de contrôle

Au travers des résultats obtenus lors de l'utilisation de la méthode RGB décrit par Nowak et Kościelniak (163), le processus de quantification des suppositoires hydrophile semble plus sécuritaire, plus rapide, et plus respectueux de l'environnement. Le choix de cette méthode est principalement basé sur sa simplicité d'utilisation, et son rendu de résultats est basée sur l'aspect visuel avec un jeu de couleur mettant en avant les caractéristiques qualitatives des méthodes étudiées et leurs cohérences d'utilisation. Cela permet de comparer et de sélectionner la méthode la plus adaptée à l'objectif visé. Il est important de souligner que les limites (LAV et LSV) ainsi que le poids attribué à chaque critère (W) sont définis par l'utilisateur, introduisant ainsi une part de subjectivité dans cette étude. Nous avons choisi de fixer la valeur limite acceptable (LAV) en fonction des résultats obtenus pour le processus de contrôle des suppositoires lipophiles. L'objectif principal était de déterminer si le processus de contrôle des suppositoires hydrophiles surpassait celui des suppositoires lipophiles en termes de performance analytique, d'impact écologique et de productivité. Les performances analytiques des deux processus apparaissent sensiblement identiques, utilisant la même méthode chromatographique et les deux méthodes de quantification sont conformes aux lignes directrices Q2R1 de l'ICH (160). L'évaluation de l'impact environnemental des deux méthodes montre une réduction de plus de 50 % de l'utilisation de produits toxiques pour l'environnement dans le processus de quantification des suppositoires hydrophiles. Cela s'explique par l'absence de phase d'extraction dans le processus de quantification des suppositoires lipophiles. Cette étape nécessite habituellement un volume important d'octanol et de NaOH pour extraire et solubiliser le PNa présent dans le Witepsol. Cependant, comme le PNa est soluble dans la base de gélatine, qui se dissout facilement dans l'eau, l'extraction n'est pas nécessaire pour ces suppositoires. Cela réduit non seulement l'utilisation de ces produits coûteux, permettant de réduire le temps humain et le temps du processus, mais aussi le coût global du processus de quantification.

3. Perspectives de l'étude

Les perspectives de ce travail sont prometteuses pour l'amélioration des procédures de sédation pédiatrique. Les suppositoires hydrophiles de PNa à dissolution rapide offrent une alternative intéressante aux formulations lipophiles, avec une libération plus rapide et plus complète du principe actif permettant de répondre aux problématiques de complexité de préparation, de contrôle et potentiellement d'efficacité clinique. Toutefois, des études pharmacocinétiques sont indispensables pour valider leur efficacité et leur rapidité d'action. De plus, des recherches complémentaires sur la stabilité physique, chimique et microbiologique permettront de définir les conditions optimales de stockage et de conservation. Comme décrit par lebrat *et al.* (155) les suppositoires utilisés actuellement présentent une stabilité physico-chimique à 6 mois à 5°C, il serait intéressant d'obtenir une stabilité équivalente pour une production hospitalière de ces suppositoires hydrophiles. Néanmoins, la stabilité microbiologique n'a pas été étudié dans ces formules, ce volet devra être abordé et répondre aux exigences de la pharmacopée européenne dans sa monographie 5.1.4 (182). Si ces études montrent des résultats prometteurs, cette formulation innovante pourrait représenter une option intéressante pour la sédation avant imagerie.

PARTIE 4 : CONCLUSION

Les procédures de sédation peuvent être nécessaires chez des patients pédiatriques lors d'examens d'imagerie afin de limiter l'anxiété, l'inconfort et contribuer à la qualité de l'examen. De nombreuses possibilités, pharmacologiques ou autres, sont décrites dans la littérature afin de répondre à ce besoin, présentant chacune ses avantages et inconvénients. Cette thèse reprend le cheminement expérimental aboutissant au développement et à l'optimisation de formulations innovantes de suppositoires hydrophiles de pentobarbital sodique (PNa) à libération rapide, pouvant être utilisés pour la sédation pédiatrique lors d'examens d'imagerie. Dans un premier temps, nous avons démontré à travers plusieurs formulations, la faisabilité de la fabrication de suppositoires hydrophiles de PNa en utilisant la gélatine et/ou le polyéthylène glycol 4 000 comme excipients, avec un procédé de préparation simple, reproductible et adapté à l'échelle d'une pharmacie à usage intérieur. Dans un deuxième temps, nous avons mis en évidence au travers d'essais de dissolution une libération plus rapide et plus complète du PNa par les suppositoires hydrophiles optimisés par rapport aux suppositoires lipophiles, pouvant potentiellement entraîner une action pharmacologique plus rapide. De plus, le processus de contrôle de la qualité de cette nouvelle formule a été démontré plus performant, plus écologique et plus économique selon la méthode RGB. Ainsi, le développement de cette formulation à dissolution rapide pourrait représenter une avancée significative dans les procédures de sédation. Une étude de stabilité physique, chimique et microbiologique sera à envisager afin d'établir les conditions de stockage et la durée de conservation de ces nouveaux suppositoires.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,
Professeuse Christiane FORESTIER

Le Président du Jury,
Professeuse Valérie SAUTOU

BIBLIOGRAPHIE

1. Stern J, Pozun A. Pediatric Procedural Sedation. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
2. RICHOU F. Rapport Benchmark, Imagerie Scanner-IRM, ANAP. 2010.
3. Voepel-Lewis T, Malviya S, Prochaska G, Tait AR. Sedation failures in children undergoing MRI and CT: is temperament a factor? *Paediatr Anaesth*. 2000;10(3):319-23.
4. Green SM, Roback MG, Krauss BS, Miner JR, Schneider S, Kivela PD, et al. Unscheduled Procedural Sedation: A Multidisciplinary Consensus Practice Guideline. *Ann Emerg Med*. mai 2019;73(5):e51-65.
5. O'Connor RE, Sama A, Burton JH, Callaham ML, House HR, Jaquis WP, et al. Procedural sedation and analgesia in the emergency department: recommendations for physician credentialing, privileging, and practice. *Ann Emerg Med*. oct 2011;58(4):365-70.
6. Green SM, Krauss B. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation in children. *Ann Emerg Med*. nov 2004;44(5):460-71.
7. Coté CJ, Wilson S, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY. Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients Before, During, and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures. *Pediatrics*. juin 2019;143(6):e20191000.
8. Leroy PLJM, Schipper DM, Knape HJTA. Professional skills and competence for safe and effective procedural sedation in children: recommendations based on a systematic review of the literature. *Int J Pediatr*. 2010;2010:934298.
9. Bellolio MF, Puls HA, Anderson JL, Gilani WI, Murad MH, Barrionuevo P, et al. Incidence of adverse events in paediatric procedural sedation in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 15 juin 2016;6(6):e011384.
10. Cravero JP, Blike GT, Beach M, Gallagher SM, Hertzog JH, Havidich JE, et al. Incidence and nature of adverse events during pediatric sedation/anesthesia for procedures outside the operating room: report from the Pediatric Sedation Research Consortium. *Pediatrics*. sept 2006;118(3):1087-96.
11. Coté CJ, Notterman DA, Karl HW, Weinberg JA, McCloskey C. Adverse sedation events in pediatrics: a critical incident analysis of contributing factors. *Pediatrics*. avr 2000;105(4 Pt 1):805-14.
12. Quintard H, Mantz J, Ichai C. Évaluation clinique de la sédation et de l'analgésie.
13. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J*. 22 juin 1974;2(5920):656-9.
14. Lozano-Díaz D, Valdivielso Serna A, Garrido Palomo R, Arias-Arias Á, Tárraga López PJ, Martínez Gutiérrez A. Validation of the Ramsay scale for invasive procedures under deep sedation in pediatrics. *Paediatr Anaesth*. oct 2021;31(10):1097-104.
15. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 11 juin 2003;289(22):2983-91.

16. Guidelines for the elective use of conscious sedation, deep sedation, and general anesthesia in pediatric patients. Committee on Drugs. Section on anesthesiology. Pediatrics. août 1985;76(2):317-21.
17. Consensus conference. Anesthesia and sedation in the dental office. JAMA. 23 août 1985;254(8):1073-6.
18. Committee on Drugs. Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients During and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures: Addendum. Pediatrics. 1 oct 2002;110(4):836-8.
19. Tobias JD, Cravero JP. Procedural sedation for infants, children, and adolescents / editors, Joseph D. Tobias, Joseph P. Cravero. Elk Grove Village, Illinois: American Academy of Pediatrics; 2016. 305 p.
20. Cravero JP, Bike GT. Multicenter Prospective Analysis of Pediatric Sedation Practice – The Pediatric Sedation Research Consortium. 2003.
21. Sauder P, Andreoletti M, Cambonie G, Capellier G, Feissel M, Gall O, et al. Sédation-analgésie en réanimation (nouveau-né exclu). Ann Fr Anesth Réanimation. 1 juill 2008;27(7):541-51.
22. Vivien B, Adnet F, Bounes V, Chéron G, Combes X, David JS, et al. Sédation et analgésie en structure d'urgence (à l'actualisation de la Conférence d'experts de la Sfar of 1999). Ann Fr Anesth Réanimation. déc 2010;29(12):934-49.
23. Krmpotic K, Rieder MJ, Rosen D. Recommandations sur la sédation lors d'une intervention diagnostique ou thérapeutique chez les nourrissons, les enfants et les adolescents. Paediatr Child Health. 2021;26(2):128-9.
24. Langlais E, Ecoffey C. Sédation pour actes interventionnels en pédiatrie. Prat En Anesth Réanimation. oct 2018;22(5):269-74.
25. Johnson K, Page A, Williams H, Wassemer E, Whitehouse W. The use of melatonin as an alternative to sedation in uncooperative children undergoing an MRI examination. Clin Radiol. juin 2002;57(6):502-6.
26. Lang EV, Viegas J, Bleeker C, Bruhn J, Geert-Jan van G. Helping Children Cope with Medical Tests and Interventions. J Radiol Nurs. mars 2017;36(1):44-50.
27. VIDAL [Internet]. Propofol : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/propofol-2939.html>
28. Srinivasan M, Turmelle M, Depalma LM, Mao J, Carlson DW. Procedural sedation for diagnostic imaging in children by pediatric hospitalists using propofol: analysis of the nature, frequency, and predictors of adverse events and interventions. J Pediatr. mai 2012;160(5):801-806.e1.
29. Havidich JE, Cravero JP. The current status of procedural sedation for pediatric patients in out-of-operating room locations. Curr Opin Anaesthesiol. août 2012;25(4):453-60.
30. Cravero JP, Beach ML, Blike GT, Gallagher SM, Hertzog JH, Pediatric Sedation Research Consortium. The incidence and nature of adverse events during pediatric sedation/anesthesia with propofol for procedures outside the operating room: a report from the Pediatric Sedation Research Consortium. Anesth Analg. mars 2009;108(3):795-804.

31. Mallory MD, Baxter AL, Yanosky DJ, Cravero JP, Pediatric Sedation Research Consortium. Emergency physician-administered propofol sedation: a report on 25,433 sedations from the pediatric sedation research consortium. *Ann Emerg Med.* mai 2011;57(5):462-468.e1.
32. VIDAL [Internet]. étomidate : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/etomidate-1431.html>
33. Nestor NB, Burton JH. ED use of etomidate for rapid sequence induction. *Am J Emerg Med.* oct 2008;26(8):946-50.
34. Erdoes G, Basciani RM, Eberle B. Etomidate – a review of robust evidence for its use in various clinical scenarios. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(4):380-9.
35. Burger RK, Figueroa J, McCracken C, Mallory MD, Kamat PP. Sedatives used in children to obtain head CT in the emergency department. *Am J Emerg Med.* juin 2021;44:198-202.
36. Midtling JI. Midazolam: a new drug for intravenous sedation. *Anesth Prog.* 1987;34(3):87-9.
37. Barends CRM, Absalom A, Minnen B van, Vissink A, Visser A. Dexmedetomidine versus Midazolam in Procedural Sedation. A Systematic Review of Efficacy and Safety. *PLOS ONE.* 20 janv 2017;12(1):e0169525.
38. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs.* 1 févr 2000;59(2):263-8.
39. Hoy SM, Keating GM. Dexmedetomidine - A Review of its Use for Sedation in Mechanically Ventilated Patients in an Intensive Care Setting and for Procedural Sedation. *Drugs.* 1 juill 2011;71(11):1481-501.
40. Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moretti EW, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology.* nov 2004;101(5):1066-76.
41. Mason KP, Zurakowski D, Karian VE, Connor L, Fontaine PJ, Burrows PE. Sedatives used in pediatric imaging: comparison of IV pentobarbital with IV pentobarbital with midazolam added. *AJR Am J Roentgenol.* août 2001;177(2):427-30.
42. Mason KP, Zurakowski D, Connor L, Karian VE, Fontaine PJ, Sanborn PA, et al. Infant sedation for MR imaging and CT: oral versus intravenous pentobarbital. *Radiology.* déc 2004;233(3):723-8.
43. De Rover I, Wylleman J, Dogger JJ, Bramer WM, Hoeks SE, de Graaff JC. Needle-free pharmacological sedation techniques in paediatric patients for imaging procedures: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* janv 2023;130(1):51-73.
44. Butler TC. The Introduction of Chloral Hydrate into Medical Practice. *Bull Hist Med.* 1970;44(2):168-72.
45. Vade A, Sukhani R, Barthold M, Habisohn-Schuck C. Chloral hydrate sedation of children undergoing CT and MR imaging: Safety as judged by American Academy of Pediatrics guidelines. *AJR Am J Roentgenol.* 1 oct 1995;165:905-9.
46. Martí-Bonmatí L, Ronchera-Oms CL, Casillas C, Poyatos C, Torrijo C, Jiménez NV. Randomised double-blind clinical trial of intermediate- versus high-dose chloral hydrate for neuroimaging of children. *Neuroradiology.* nov 1995;37(8):687-91.

47. Finnemore A, Toulmin H, Merchant N, Arichi T, Tusor N, Cox D, et al. Chloral hydrate sedation for magnetic resonance imaging in newborn infants. *Paediatr Anaesth.* févr 2014;24(2):190-5.
48. Lee YJ, Kim DK, Kwak YH, Kim HB, Park JH, Jung JH. Analysis of the appropriate age and weight for pediatric patient sedation for magnetic resonance imaging. *Am J Emerg Med.* sept 2012;30(7):1189-95.
49. Greenberg SB, Faerber EN, Aspinall CL, Adams RC. High-dose chloral hydrate sedation for children undergoing MR imaging: safety and efficacy in relation to age. *AJR Am J Roentgenol.* sept 1993;161(3):639-41.
50. ANSM [Internet]. Actualité - Utilisation de l'hydrate de chloral dans la sédation de l'enfant pour les examens à visée diagnostique. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/utilisation-de-lhydrate-de-chloral-dans-la-sedation-de-lenfant-pour-les-examens-a-visee-diagnostique>
51. Malviya S, Voepel-Lewis T, Prochaska G, Tait AR. Prolonged recovery and delayed side effects of sedation for diagnostic imaging studies in children. *Pediatrics.* mars 2000;105(3):E42.
52. Nordt SP, Clark RF. Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med.* 1997;15(3):357-65.
53. Papineni A, Lourenço-Matharu L, Ashley PF. Safety of oral midazolam sedation use in paediatric dentistry: a review. *Int J Paediatr Dent.* janv 2014;24(1):2-13.
54. Résumé des caractéristiques du produit - MIDAZOLAM VIATRIS 5 mg/ml, solution injectable ou rectale - Base de données publique des médicaments.
55. Wandel C, Böcker R, Böhrer H, Browne A, Rügheimer E, Martin E. Midazolam is metabolized by at least three different cytochrome P450 enzymes. *Br J Anaesth.* nov 1994;73(5):658-61.
56. Lam SHF, Li DR, Hong CE, Vilke GM. Systematic Review: Rectal Administration of Medications for Pediatric Procedural Sedation. *J Emerg Med.* 1 juill 2018;55(1):51-63.
57. Hijazi OM, Ahmed AE, Anazi JA, Al-Hashemi HE, Al-Jeraisy MI. Chloral hydrate versus midazolam as sedative agents for diagnostic procedures in children. *Saudi Med J.* févr 2014;35(2):123-31.
58. D'agostino J, Terndrup TE. Chloral hydrate versus midazolam for sedation of children for neuroimaging: A randomized clinical trial. *Pediatr Emerg Care.* févr 2000;16(1):1.
59. Schmalfluss I. Oral Sedation of Pediatric Patients for Noninvasive Radiological Procedures: Chloral Hydrate Versus Midazolam. *J Radiol Nurs.* 1 sept 2005;24(3):42-8.
60. Lee S. Dexmedetomidine: present and future directions. *Korean J Anesthesiol.* août 2019;72(4):323-30.
61. Lepeltier H. Évaluation de la sédation pour les IRMs pédiatriques à partir d'une série de cas au sein d'une unité française de réanimation pédiatrique et d'une enquête nationale sur les pratiques anesthésiques pour les IRMs pédiatriques (DEXIRM-Survey). Université de Caen; 2019.
62. Olgun G, Ali MH. Use of Intranasal Dexmedetomidine as a Solo Sedative for MRI of Infants. *Hosp Pediatr.* 23 janv 2018;hpeds.2017-0120.

63. Inserra E, Colella U, Caredda E, Diplomatico M, Puzone S, Moschella S, et al. Safety and effectiveness of intranasal dexmedetomidine together with midazolam for sedation in neonatal MRI. *Pediatr Anesth.* 2022;32(1):79-81.
64. Ambi US, Joshi C, Ganeshnavar A, Adarsh E. Intranasal dexmedetomidine for paediatric sedation for diagnostic magnetic resonance imaging studies. *Indian J Anaesth.* nov 2012;56(6):587-8.
65. Fan L, Lim Y, Wong GS, Taylor R. Factors affecting successful use of intranasal dexmedetomidine: a cohort study from a national paediatrics tertiary centre. *Transl Pediatr.* avr 2021;10(4):765-72.
66. Tug A, Hanci A, Turk HS, Aybey F, Isil CT, Sayin P, et al. Comparison of Two Different Intranasal Doses of Dexmedetomidine in Children for Magnetic Resonance Imaging Sedation. *Paediatr Drugs.* déc 2015;17(6):479-85.
67. VIDAL [Internet]. Mélatonine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/melatonine-20629.html>
68. McDonald I. Guideline for Recommended Melatonin Dosage to Induce Sleep in Children Attending Electroencephalogram (EEG).
69. Wassmer E, Carter PF, Quinn E, McLean N, Welsh G, Seri S, et al. Melatonin is useful for recording sleep EEGs: a prospective audit of outcome. *Dev Med Child Neurol.* nov 2001;43(11):735-8.
70. Heida EJe, Lunsing RJ, Brouwer OF, Meiners LC. Melatonin in neuropaediatric MRI: a retrospective study of efficacy in a general hospital setting. *Eur J Paediatr Neurol.* mars 2020;25:172-80.
71. Glasier CM, Stark JE, Brown R, James CA, Allison JW. Rectal thiopental sodium for sedation of pediatric patients undergoing MR and other imaging studies. *AJNR Am J Neuroradiol.* janv 1995;16(1):111-4.
72. Alp H, Orbak Z, Güler I, Altinkaynak S. Efficacy and safety of rectal thiopental, intramuscular cocktail and rectal midazolam for sedation in children undergoing neuroimaging. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* déc 2002;44(6):628-34.
73. Alp H, Güler I, Orbak Z, Karakelleoğlu C, Tan H, Eren S. Efficacy and safety of rectal thiopental: sedation for children undergoing computed tomography and magnetic resonance imaging. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* oct 1999;41(5):538-41.
74. Nguyen MT, Greenberg SB, Fitzhugh KR, Glasier CM. Pediatric imaging: sedation with an injection formulation modified for rectal administration. *Radiology.* déc 2001;221(3):760-2.
75. Kurt N, Caliskan DK, Gunes HY. Comparative Sedation with Sevoflurane and Thiopental in Children Undergoing MR Imaging. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP.* nov 2022;32(11):1381-5.
76. Schlatter J, Kabiche S, Sellier N, Fontan JE. Oral pentobarbital suspension for children sedation during MR imaging. *Ann Pharm Fr.* juill 2018;76(4):286-90.
77. Mason KP, Sanborn P, Zurakowski D, Karian VE, Connor L, Fontaine PJ, et al. Superiority of pentobarbital versus chloral hydrate for sedation in infants during imaging. *Radiology.* févr 2004;230(2):537-42.

78. Chung T, Hoffer FA, Connor L, Zurakowski D, Burrows PE. The use of oral pentobarbital sodium (Nembutal) versus oral chloral hydrate in infants undergoing CT and MR imaging--a pilot study. *Pediatr Radiol.* mai 2000;30(5):332-5.
79. Cravero JP, Blike GT. Review of pediatric sedation. *Anesth Analg.* nov 2004;99(5):1355-64.
80. PubChem. Structure of Pentobarbital Sodium [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23676152>
81. Löscher W, Rogawski MA. How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates. *Epilepsia.* déc 2012;53 Suppl 8:12-25.
82. Fennera F, Boudchiche N, Chibani, Akila. Synthèse De L'acide Barbiturique / Thiobarbiturique Et Leur Dérivés Par Réactions À Multi-étapes. [Jijel]: Université Mohammed Seddik Ben Yahia; 2018.
83. Cozanitis DA. One hundred years of barbiturates and their saint. *J R Soc Med.* déc 2004;97(12):594-8.
84. Rho JM, Donevan SD, Rogawski MA. Direct activation of GABAA receptors by barbiturates in cultured rat hippocampal neurons. *J Physiol.* 12 déc 1996;497(Pt 2):509.
85. Mason KP, Zurakowski D, Karian VE, Connor L, Fontaine PJ, Burrows PE. Sedatives used in pediatric imaging: comparison of IV pentobarbital with IV pentobarbital with midazolam added. *AJR Am J Roentgenol.* août 2001;177(2):427-30.
86. Tobias JD, Deshpande JK, Pietsch JB, Wheeler TJ, Gregory DF. Pentobarbital sedation for patients in the pediatric intensive care unit. *South Med J.* mars 1995;88(3):290-4.
87. Coupey SM. Barbiturates. *Pediatr Rev.* 1 août 1997;18(8):260-5.
88. Toon S, Mayer J, Rowland M. Liquid chromatographic determination of lipophilicity with application to a homologous series of barbiturates. *J Pharm Sci.* mai 1984;73(5):625-7.
89. Slater B, McCormack A, Avdeef A, Comer JE. pH-metric log P. 4. Comparison of partition coefficients determined by HPLC and potentiometric methods to literature values. *J Pharm Sci.* sept 1994;83(9):1280-3.
90. Chemicalize [Internet]. Chemicalize - Pentobarbital Sodium. Disponible sur: <https://chemicalize.com>
91. Wu CY, Benet LZ. Predicting Drug Disposition via Application of BCS: Transport/Absorption/Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics DrugDisposition Classification System. *Pharm Res.* 1 janv 2005;22(1):11-23.
92. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric and Neonatal Dosage Handbook: A Comprehensive Resource for All Clinicians Treating Pediatric and Neonatal Patients.* Lexi-Comp; 2013. 2270 p.
93. Freudenthal RI, Carroll FI. Metabolism of certain commonly used barbiturates. *Drug Metab Rev.* 1973;2(2):265-78.
94. Kurosawa N, Owada E, Ito K. Avoidance of hepatic first-pass effect in the rabbit via rectal route of administration. *Biopharm Drug Dispos.* déc 1998;19(9):589-94.
95. Frogerais A. Histoire de la fabrication des suppositoires. 2016.

96. Jonckheere F. Le papyrus médical Chester Beatty. Fondation égyptologique reine Élisabeth; 1947. 96 p.
97. van Hoogdalem E, de Boer AG, Breimer DD. Pharmacokinetics of rectal drug administration, Part I. General considerations and clinical applications of centrally acting drugs. *Clin Pharmacokinet.* juill 1991;21(1):11-26.
98. Jannin V, Lemagnen G, Gueroult P, Larrouture D, Tuleu C. Rectal route in the 21st Century to treat children. *Adv Drug Deliv Rev.* juin 2014;73:34-49.
99. Evans DF, Pye G, Bramley R, Clark AG, Dyson TJ, Hardcastle JD. Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects. *Gut.* août 1988;29(8):1035-41.
100. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* févr 2008;134(2):577-94.
101. Hua S. Physiological and Pharmaceutical Considerations for Rectal Drug Formulations. *Front Pharmacol.* 16 oct 2019;10:1196.
102. Faure S, Guerriaud M, Clère N. Bases fondamentales en pharmacologie: sciences du médicament. Elsevier Masson; 2014. 248 p.
103. Hayashi M, Tomita M, Awazu S. Transcellular and paracellular contribution to transport processes in the colorectal route. *Adv Drug Deliv Rev.* 10 nov 1997;28(2):191-204.
104. Nunes R, Sarmiento B, das Neves J. Formulation and delivery of anti-HIV rectal microbicides: advances and challenges. *J Control Release Off J Control Release Soc.* 28 nov 2014;194:278-94.
105. Préparations rectales - European Pharmacopoeia 11.5 [Internet]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-5/content/default/1145F.htm>
106. Hippocrates. Oeuvres complètes d'Hippocrate. J. B. Baillière; 1851. 674 p.
107. Lémery N. Pharmacopée universelle, contenant toutes les compositions de pharmacie qui sont en usage dans la Médecine. De Saint & Saillant; 1763. 662 p.
108. Doyle D. Per rectum: a history of enemata. *J R Coll Physicians Edinb.* déc 2005;35(4):367-70.
109. La Grande encyclopédie: inventaire raisonné des sciences, des lettres et des arts. H. Lamirault et cie; 1886. 1256 p.
110. Henry NÉ, Guibourt NJBG. Pharmacopée raisonnée; ou, Traité de pharmacie pratique et théorique. Baillière; 1847. 878 p.
111. Brännström H, Kumar H, Alén R. Current and Potential Biofuel Production from Plant Oils. *BioEnergy Res.* 1 sept 2018;11.
112. Melnyk G, Yarnykh T, Herasymova I. Analytical Review of the Modern Range of Suppository Bases. 2020;11(4).
113. Ghazani SM, Marangoni AG. Molecular Origins of Polymorphism in Cocoa Butter. *Annu Rev Food Sci Technol.* 25 mars 2021;12:567-90.
114. Padilla FC, Liendo R, Quintana A. Characterization of cocoa butter extracted from hybrid cultivars of *Theobroma cacao* L. *Arch Latinoam Nutr.* juin 2000;50(2):200-5.

115. Loisel C, Keller G, Lecq G, Bourgaux C, Ollivon M. Phase transitions and polymorphism of cocoa butter. *J Am Oil Chem Soc.* 1 avr 1998;75(4):425-39.
116. Noordin MI, Chung LY. Thermostability and polymorphism of theobroma oil and palm kernel oil as suppository bases. *J Therm Anal Calorim - J THERM ANAL CALORIM.* 1 mars 2009;95:891-4.
117. Hard fat - European Pharmacopoeia 11.5.
118. IOI O. WITEPSOL - hard fats for suppositories and ovules.
119. Webster JA, Dowse R, Walker RB. In vitro release of amoxicillin from lipophilic suppositories. *Drug Dev Ind Pharm.* avr 1998;24(4):395-9.
120. Zia H, Rashed SF, Quadir M, Needham TE, Squillante E. Ketorolac tromethamine and ketoprofen suppositories: release profiles and bioavailability of a cocoa butter base formula in rabbits. *Int J Pharm Compd.* 1998;2(5):390-3.
121. Zidan AS, Emam SE, Shehata TM, Ghazy F eldin S. Pediatric suppositories of sulpiride solid dispersion for treatment of Tourette syndrome: in vitro and in vivo investigations. *AAPS PharmSciTech.* juin 2015;16(3):645-55.
122. Yajima R, Matsumoto K, Yokono K, Watabe Y, Enoki Y, Taguchi K, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of pregabalin suppositories based on pharmacological research. *J Pharm Pharmacol.* mai 2019;71(5):746-52.
123. Choi MS, Chung SJ, Shim CK. Rectal absorption of omeprazole from suppository in humans. *J Pharm Sci.* août 1996;85(8):893-4.
124. Ghorab D, Refai H, Tag R. Preparation and evaluation of fenoterol hydrobromide suppositories. *Drug Discov Ther.* déc 2011;5(6):311-8.
125. Etman M, Amin M, Nada AH, Shams-Eldin M, Salama O. Emulsions and rectal formulations containing myrrh essential oil for better patient compliance. *Drug Discov Ther.* juin 2011;5(3):150-6.
126. PubChem. Glycerin [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/753>
127. Glycerol - European Pharmacopoeia 11.5 [Internet]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-5/content/default/0496E.htm>
128. Frizelle F, Barclay M. Constipation in adults. *BMJ Clin Evid.* 1 août 2007;2007:0413.
129. Vriesman MH, Koppen IJN, Camilleri M, Di Lorenzo C, Benninga MA. Management of functional constipation in children and adults. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* janv 2020;17(1):21-39.
130. Milano F, Masi A, Madaghiele M, Sannino A, Salvatore L, Gallo N. Current Trends in Gelatin-Based Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics.* mai 2023;15(5):1499.
131. Alipal J, Mohd Pu'ad N, Te Chuan L, Nayan N, Sahari N, Basri H, et al. A review of gelatin: Properties, sources, process, applications, and commercialisation. *Mater Today Proc.* 13 févr 2021;42.
132. Z.A NH. Gelatin - Types and Bloom of Gelatin. In: *Encyclopedia of Food and Health.* 2016^e éd. p. 191-5.

133. Felix P. Characterization and Correlation Analysis of Pharmaceutical Gelatin. USF Tampa Grad Theses Diss. 18 nov 2003;
134. Djagny VB, Wang Z, Xu S. Gelatin: a valuable protein for food and pharmaceutical industries: review. Crit Rev Food Sci Nutr. sept 2001;41(6):481-92.
135. Kale VV, Trivedi RV, Wate SP, Bhusari KP. Development and Evaluation of a Suppository Formulation Containing Lactobacillus and Its Application in Vaginal Diseases. Ann N Y Acad Sci. 2005;1056(1):359-65.
136. Hj J, Cy S, Kb K. Safety Evaluation of Polyethylene Glycol (PEG) Compounds for Cosmetic Use. Toxicol Res. juin 2015;31(2).
137. De Villiers M. Suppository Bases. In 2009. p. 291-7.
138. Yarnykh T, Tolochko E, Chushenko V. Drug synthesis methods and manufacturing technology: Studying an assortment of suppository bases (Review). Pharm Chem J. 11 févr 2011;44.
139. Breitenbach J. Melt extrusion: from process to drug delivery technology. Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV. sept 2002;54(2):107-17.
140. Halskov S o slashed ren. Process for producing suppositories by compression and suppositories obtained by the process. US5629012A, 1997.
141. CSP. Article L5126-1 - Code de la santé publique - Légifrance. déc 25, 2022.
142. ANSM. Bonnes Pratiques de Préparation 2007.
143. ANSM. Bonnes Pratiques de Préparation 2023.
144. Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 - Code de la santé publique - Légifrance.
145. CSP. Article L5121-1-1 - Code de la santé publique - Légifrance. 31 déc 2016;
146. 2.9.5. Uniformity of mass of single-dose preparations - European Pharmacopoeia 11.5.
147. 2.9.6. Uniformity of content of single-dose preparations - European Pharmacopoeia 11.5.
148. 2.9.40. Uniformity of dosage units - European Pharmacopoeia 11.5.
149. 2.9.2. Disintegration test for solid rectal and vaginal dosage forms - European Pharmacopoeia 11.5.
150. 2.9.3. Dissolution test for solid dosage forms - European Pharmacopoeia 11.5.
151. 2.9.42. Dissolution test for lipophilic solid dosage forms - European Pharmacopoeia 11.5.
152. 2.9.22. Softening time determination of lipophilic suppositories - European Pharmacopoeia 11.5.
153. 2.9.24. Resistance to rupture - European Pharmacopoeia 6.0.
154. EDQM. When should I apply general chapter 2.9.40. Uniformity of dosage units ? - FAQs [Internet]. Disponible sur: <https://faq.edqm.eu/pages/viewpage.action?pageId=1376931>

155. Lebrat M, Bouattour Y, Gaudet C, Yessaad M, Jouannet M, Wasiak M, et al. Development and Stability of a New Formulation of Pentobarbital Suppositories for Paediatric Procedural Sedation. *Pharmaceutics*. 24 févr 2023;15(3):755.
156. TAKOUKAM TALLA BU. Evaluation de l'efficacité de la prémédication sédatrice en IRM pédiatrique par pentobarbital intrarectal. Université Clermont Auvergne- UFR de médecine; 2021.
157. Baculard F, Rieutord A, Eslami A, Cousin J, Van Den Abbeele T, François M. Sédatrice au pentobarbital par voie rectale pour enregistrement des PEA chez l'enfant. *Ann Otolaryngol Chir Cervico-Faciale*. 1 juin 2007;124(2):61-5.
158. Doluisio JT, Smith RB, Chun AH, Dittert LW. Pentobarbital absorption from capsules and suppositories in humans. *J Pharm Sci*. nov 1978;67(11):1586-8.
159. Ajemni M, Balde IB, Kabiche S, Carret S, Fontan JE, Cisternino S, et al. Stability-Indicating Assay for the Determination of Pentobarbital Sodium in Liquid Formulations. *Int J Anal Chem*. 2015;2015(1):697937.
160. ICH Harmonized Tripartite Guideline. Validation of analytical procedures : text and methodology.
161. Jantzen JP, Tzanova I, Witton PK, Klein AM. Rectal pH in children. *Can J Anaesth J Can Anesth*. nov 1989;36(6):665-7.
162. Belo S, Touchard J, Secretan PH, Vidal F, Boudy V, Cisternino S, et al. Stability of Pentobarbital Hydrogel for Rectal Administration in Pediatric Procedural Sedation. *Hosp Pharm*. août 2021;56(4):332-7.
163. Nowak P, Kościelniak P. What Color Is Your Method? Adaptation of the RGB Additive Color Model to Analytical Method Evaluation. *Anal Chem*. 15 juill 2019;91.
164. Pena-Pereira F, Wojnowski W, Tobiszewski M. AGREE-Analytical GREENess Metric Approach and Software. *Anal Chem*. 21 juill 2020;92(14):10076-82.
165. Querin B, Schweitzer-Chaput A, Nedjar C, Schlatter J. Stability data of extemporaneous oral suspension of pentobarbital in Syrspend SF Alka for imaging sedation procedure. *Data Brief*. 1 avr 2021;35:106884.
166. Schlatter J, Kabiche S, Balde IB, Majoul E, Cisternino S, Fontan JE. Stability of Pentobarbital in Water and Oral Pediatric Suspensions. *Ann Pharmacother*. 5 janv 2016;50.
167. Walczak-Nowicka ŁJ, Herbet M. Sodium Benzoate-Harmfulness and Potential Use in Therapies for Disorders Related to the Nervous System: A Review. *Nutrients*. 2 avr 2022;14(7):1497.
168. PubChem. Pentobarbital [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4737>
169. Turner C, Aye Mya Thein N, Turner P, Nosten F, White NJ. Rectal pH in well and unwell infants. *J Trop Pediatr*. août 2012;58(4):311-3.
170. Nakatomi C, Hsu CC, Ono K. Correlations of sensations of hardness and springiness of agar and gelatin gels with mechanical properties in human participants. *J Oral Biosci*. déc 2023;65(4):316-23.

171. Kaewruang P, Benjakul S, Prodpran T. Characteristics and gelling property of phosphorylated gelatin from the skin of unicorn leatherjacket. *Food Chem.* 1 mars 2014;146:591-6.
172. Goudie KJ, McCreath SJ, Parkinson JA, Davidson CM, Liggat JJ. Investigation of the influence of pH on the properties and morphology of gelatin hydrogels. *J Polym Sci.* 2023;61(19):2316-32.
173. Zhou Q, Zhang Z, Huang Y, Niu L, Miao J, Lai K. Effects of Acidulants on the Rheological Properties of Gelatin Extracted from the Skin of Tilapia (*Oreochromis mossambicus*). *Foods Basel Switz.* 12 sept 2022;11(18):2812.
174. Yanagisawa M, Yamashita Y, Mukai S, Annaka M, Tokita M. Phase separation in binary polymer solution: Gelatin/Poly(ethylene glycol) system. *J Mol Liq.* 1 déc 2014;200:2-6.
175. Norziah MH, Al-Hassan A, Khairulnizam AB, Mordi MN, Norita M. Characterization of fish gelatin from surimi processing wastes: Thermal analysis and effect of transglutaminase on gel properties. *Food Hydrocoll.* 1 août 2009;23(6):1610-6.
176. Mhd Sarbon N, Badii F, Howell NK. Preparation and characterisation of chicken skin gelatin as an alternative to mammalian gelatin. *Food Hydrocoll.* 1 janv 2013;30(1):143-51.
177. Perissutti B, Newton JM, Podczeck F, Rubessa F. Preparation of extruded carbamazepine and PEG 4000 as a potential rapid release dosage form. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV.* janv 2002;53(1):125-32.
178. Viana M, Pillon F, Géniaux H. Formes à libération prolongée, un conseil officinal s'impose. *Actual Pharm.* 1 oct 2017;56(569):48-50.
179. Sheskey PJ, Cook WG, Cable CG. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* Pharmaceutical Press; 2017. 1184 p.
180. Ding EL, Hutflless SM, Ding X, Girotra S. Chocolate and prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Nutr Metab.* 3 janv 2006;3:2.
181. Al-Akkam EJ, Alwan LA. Formulation and In vitro Evaluation of Piroxicam Conventional and Hollow Suppositories. *Int J Drug Deliv Technol.* 25 juin 2020;10(02):200-9.
182. 5.1.4. Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use - European Pharmacopoeia 11.5 [Internet]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-5/content/11-5/50104F.htm>

Annexe

Annexe I : Biopharmaceutics Classification System (BCS)

	Haute solubilité	Faible solubilité
Haute perméabilité	Classe BCS I Haute solubilité Haute perméabilité	Classe BCS II Faible solubilité Haute perméabilité
Faible perméabilité	Classe BCS III Haute solubilité Faible perméabilité	Classe BCS IV Faible solubilité Faible perméabilité

Annexe II : Lettre d'information du laboratoire Abbott® concernant l'arrêt de commercialisation du Nembutal®



ABBOTT FRANCE

12, rue de la Couture - Siliç 233

94528 RUNGIS CEDEX

Tel. 01 45 60 25 00 • Télécopie 01 45 60 04 98

A l'attention du Dr. VIALLET
Service de radiologie
CHU de Clermont-Ferrand
63003 CLERMONT-FERRAND

Rungis le 26 janvier 2001

Objet : Arrêt de distribution de NEMBUTAL 60mg suppositoires

Cher Confrère,

Les Laboratoires ABBOTT ont délivré durant l'année 2000, sous Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative des suppositoires de NEMBUTAL 60mg destinés à une prémédication sédatrice avant explorations radiologiques ou fonctionnelles en Pédiatrie. Cette ATU avait été mise en place suite à l'arrêt de production de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux.

Devant l'arrêt de production définitif de cette spécialité par notre maison mère aux USA, l'importation et la distribution de ce produit sont dorénavant suspendues. Cet arrêt de distribution prend effet à ce jour.

Restant à votre disposition pour tout renseignement complémentaire, nous vous prions de croire, Cher Confrère, en l'expression de nos sentiments distingués.

Dr Jean-Pierre CHAUVIN
Recherche et Développement

Annexe III : Demande des services de radiologie pour fabrication des suppositoires



CENTRE
HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE

FD/AC/12

Clermont-Ferrand, le 8 février 2001

COUPE HOSPITALIER SAINT-JACQUES
P. 69 - 63003 CLERMONT-FD CEDEX 1

DEPARTEMENT
D'ANESTHESIE-REANIMATION
SAMU 63
MUR DE CLERMONT-FERRAND

Professeur Pierre SCHOEFFLER
Anesthésiste-Réanimateur
Chef de Service

Docteur François DISSAIT
Anesthésiste-Réanimateur
Praticien Hospitalier
☎ 04 73 60 71 35

Docteur Jacques MEYRIEUX
Anesthésiste-Réanimateur
Praticien Hospitalier
☎ 04 73 60 71 37

Docteur Denis GONZALEZ
Anesthésiste-Réanimateur
Praticien Hospitalier
☎ 04 73 60 71 38

Docteur Guy BOUCHIER
Praticien Urgentiste

Docteur Christine LESPIAUCQ
Praticien Urgentiste

Docteur Jean-Charles MOREL
Praticien Urgentiste

Docteur Cyril SALAZAR
Praticien Urgentiste

Docteur Frédéric GUERET
Attaché

Monsieur Georges DUPON
Cadre Infirmier IADE
☎ 04 73 60 71 21



Appels urgents : ☎ 15
ou ☎ 04 73 35 33 33

Secrétariat : ☎ 04 73 60 71 09

Télécopie : ☎ 04 73 60 71 16

Monsieur le Professeur CHOPINEAU
Pharmacie Centrale
Hôpital Gabriel MONTPIED

Cher Collègue et Ami,

Je vous prie de trouver ci-joint une lettre des Laboratoires Abbott nous informant de l'arrêt de distribution du Nembutal 60 mg en suppositoires.

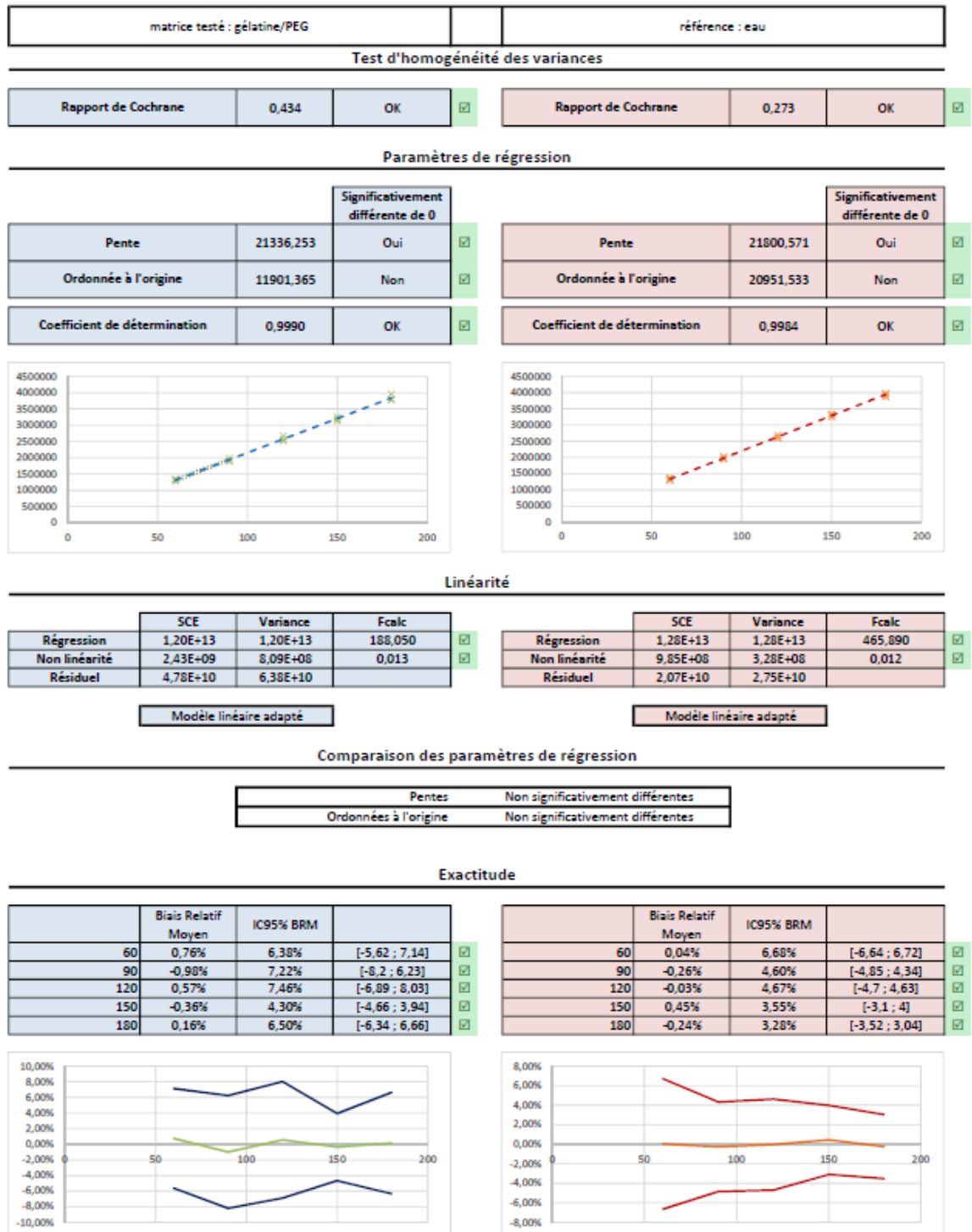
Nos collègues radiologues pédiatriques utilisent ce produit dans la sédation vigile d'enfants qui bénéficient d'une IRM. L'interruption de fourniture du Nembutal les conduit à nous solliciter pour réaliser des anesthésies en nombre plus important chez ces enfants. Nous disposons de quelques procédures de sédation utilisant l'Hypnovel intrarectal, malheureusement elles s'accompagnent d'une obligation de surveillance post-interventionnelle en salle de réveil. Ainsi que vous le voyez, le surcoût et la sollicitation des personnels vont être fortement majorés.

Avant de passer à cette solution anesthésique, je viens vous demander s'il serait possible de réaliser sous forme de préparation magistrale dans notre pharmacie hospitalière des suppositoires dosés à 60 mg de pentobarbital sodique. Ces suppositoires seraient réservés à l'usage pédiatrique pour les IRM. A titre d'information, nos collègues s'occupent en moyenne d'une dizaine d'enfants chaque semaine dans le cadre de leur vacation du jeudi en IRM.

Espérant une réponse positive et la possibilité de mise en fabrication de ce suppositoire, je vous prie d'agréer, Cher Collègue et Ami, mes salutations.

Docteur François DISSAIT,

Annexe IV : Rapport d'analyse des gammes d'étalonnage et de l'évaluation de l'effet matrice.



IC95% de la pente	0,051	OK	<input checked="" type="checkbox"/>
-------------------	-------	----	-------------------------------------

IC95% de la pente	0,032	OK	<input checked="" type="checkbox"/>
-------------------	-------	----	-------------------------------------

Fidélité

		Recouvrement	CV	
Répétabilité	Série 1	98,66%	0,46%	<input checked="" type="checkbox"/>
	Série 2	101,65%	1,20%	<input checked="" type="checkbox"/>
	Série 3	99,91%	0,86%	<input checked="" type="checkbox"/>
	Moyen	100,07%	0,84%	<input checked="" type="checkbox"/>
CV de Fidélité Intermédiaire			1,50%	<input checked="" type="checkbox"/>

		Recouvrement	CV	
Répétabilité	Série 1	102,88%	0,99%	<input checked="" type="checkbox"/>
	Série 2	99,79%	1,07%	<input checked="" type="checkbox"/>
	Série 3	99,83%	0,15%	<input checked="" type="checkbox"/>
	Moyen	100,83%	0,74%	<input checked="" type="checkbox"/>
CV de Fidélité Intermédiaire			1,67%	<input checked="" type="checkbox"/>

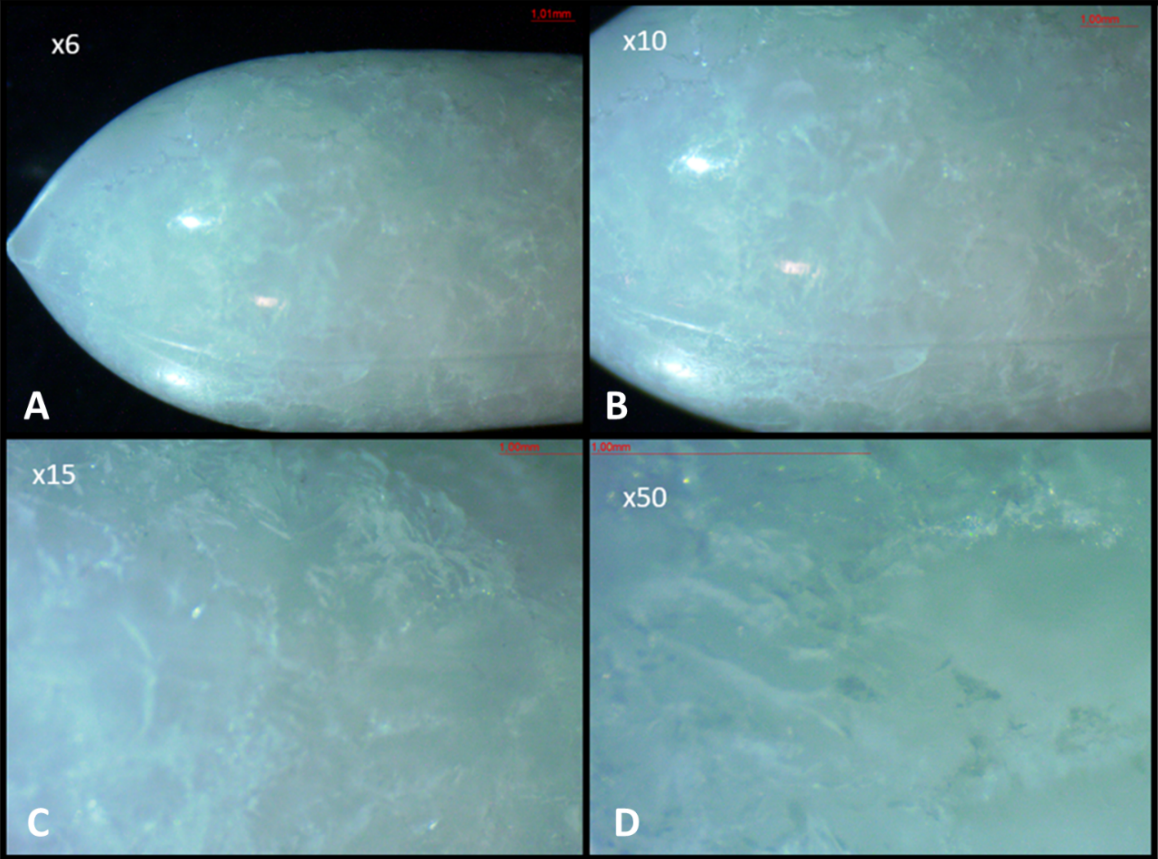
Annexe V : Détail du coût des produits chimiques utilisés pour le contrôle de qualité d'un lot de suppositoires.

Produits chimiques	Prix unitaire (en euros)	Coûts par lot (en euros)	
		Formulations lipophiles	Formulations hydrophiles
NaOH 1N (1L)	35,27	8,50	0
Octanol (1L)	96,16	11,50	0
Eau désionisée (1L)	0,9	0,01	0,226
KH ₂ PO ₄ à 0,01M	2,26	0,3	0,3
Méthanol (1L)	8,1	1,6	1,56
Coût total		21,91	2,09

Annexe VI : Aspect des suppositoires à base de gélatine/PEG 4 000 avec une proportion de 8% de PEG. En bas : gélatine, en haut : PEG 4 000.



Annexe VII : Aspect microscopique des suppositoires à base de PEG 4000 avec un grossissement x6 (A), x10 (B), x15 (C) et x50 (D).



Serment de Galien

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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité 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 les actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Résumé

Pour la sédation pédiatrique en imagerie, le CHU de Clermont-Ferrand prépare des suppositoires de pentobarbital sodique (PNa) à base lipophile, mais ces derniers présentent des problèmes d'homogénéité et de contrôle. Ce travail propose de développer des suppositoires hydrophiles de PNa à dissolution rapide pour avoir un délai d'action court, avec un processus de préparation et de contrôle simple. Des formulations à base de gélatine (G), de gélatine/polyéthylène glycol (GP) et de polyéthylène glycol (P), avec et sans ajustement du pH ont été préparées. Leurs caractérisations sont effectuées par aspect visuel, uniformité des préparations unidoses, résistance à la rupture, temps de ramollissement et tests de dissolution, conformément aux recommandations de la Pharmacopée européenne. Une formulation optimale a été sélectionnée, sa dissolution et son processus de contrôle de la qualité ont été comparés à ceux des suppositoires lipophiles.

Toutes les formulations hydrophiles ont satisfait aux exigences de l'uniformité de teneur (valeur d'acceptation inférieure à 8 %), à l'exception de la formule P. L'ajustement du pH pour les suppositoires G et GP a augmenté leurs résistances à la rupture et a permis une libération totale de PNa en moins de 10 minutes. En revanche, les formules lipophiles ont libéré moins de 80 % de la PNa après 120 minutes. Ces résultats sont en faveur de l'adéquation des suppositoires hydrophiles de PNa pour les procédures de sédation avant imagerie par rapport aux formules lipophiles. Une étude de stabilité physique, chimique et microbiologique sera à envisager afin d'établir les conditions de stockage et la durée de conservation de ces suppositoires.

Mots clés :

- Pentobarbital
- Suppositoires
- Sédation
- Caractérisation
- Biopharmaceutique
- Pédiatrique