Enjeux des formulations orales liquides pédiatriques et initiatives récentes : illustration par la réalisation d'une solution de chlorhydrate de clonidine

Arnaud Potier

▶ **To cite this version:**

Arnaud Potier. Enjeux des formulations orales liquides pédiatriques et initiatives récentes : illustration par la réalisation d'une solution de chlorhydrate de clonidine. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-01932078

HAL Id: hal-01932078
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932078

Submitted on 23 Nov 2018

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

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2017

FACULTE DE PHARMACIE

MEMOIRE
du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
de PHARMACIE HOSPITALIERE

Soutenu devant le Jury Interrégional

le 10 juillet 2017

par Arnaud POTIER
né le 28 mars 1989 à Sarreguemines (57)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT
de DOCTEUR en PHARMACIE

Enjeux des formulations orales liquides pédiatriques et initiatives récentes. Illustration par la réalisation d'une solution de chlorhydrate de clonidine.

Membres du Jury

Président :	M Alain NICOLAS	PU-PH en Chimie Analytique, Nancy
Juges :	Mme Edith DUFAY	PH, CH Lunéville
	M Jean-Daniel HECQ	PU-PH, Godinne (Belgique)
	Mme Sophie MENETRE	PH, CHRU Nancy
	Mme Geneviève UBEAUD-SEQUIER	PU-PH en Pharmacocinétique, Strasbourg
	M Jean-Claude VOGLER	Pharmacien gérant, INRESA

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2016-2017

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Béatrice FAIVRE
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Conseil de la Pédagogie
Président, Brigitte LEININGER-MULLER
Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier
Président, Béatrice DEMORE
Commission Prospective Facultaire
Président, Christophe GANTZER
Vice-Président, Jean-Louis MERLIN
Commission de la Recherche
Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine	Béatrice FAIVRE
Responsables de la filière Industrie	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable de la filière Hôpital	Béatrice DEMORE
Responsable Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus ENSAIA	Raphaël DUVAL
Responsable Pharma Plus ENSGSI	Igor CLAROT
Responsable de la Communication	Marie-Paule SAUDER
Responsable de la Cellule de Formation Continue et individuelle	Béatrice FAIVRE
Responsable de la Commission d'agrément des maîtres de stage	Béatrice FAIVRE
Responsable ERASMUS	Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Jean-Claude BLOCK
Max HENRY
Alain MARSURA
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL

ASSISTANTS HONORAIRES

Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Marie-Catherine BERTHE
Christine PERDICAKIS
Annie PAVIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique et Epidémiologie*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique, Audioprothèse*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Eau, Santé, Environnement*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*
MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Alexandre HARLE	*82*	*Biologie cellulaire oncologique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*

Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Sécurité sanitaire*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86/01*	*Droit en Santé*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Marianne PARENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Guillaume SAUTREY	*85*	*Chimie analytique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Sabrina TOUCHET	*86*	*Pharmacochimie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

⌑ *En attente de nomination*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

À mon président et directeur du jury,

Monsieur Alain NICOLAS,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Nancy et Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de diriger ma thèse et de présider ce jury. Vous m'avez fait confiance, travailler avec vous a été extrêmement passionnant et enrichissant tant d'un point de vue professionnel que personnel.

Je souhaite vous adresser toute ma gratitude pour votre soutien et votre très grande disponibilité.

A mes juges,

Madame Edith DUFAY

Pharmacien - Praticien hospitalier, Centre hospitalier de Lunéville

Je vous remercie vivement pour la grande confiance que vous m'avez accordée. Vous m'avez offert une vision incroyablement forte et moderne de la pharmacie hospitalière.

Je vous dois beaucoup et, au-delà de cette thèse, je souhaite vous adresser ma plus grande reconnaissance.

Monsieur Jean-Daniel HECQ

Professeur des Universités – Pharmacien titulaire, Université Catholique de Louvain et Centre Hospitalier Universitaire de Namur – site de Godinne (Belgique)

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de partager votre grande expérience de la pharmacie en m'accueillant chaleureusement au sein de votre équipe à Mont-Godinne. Ceci constitue pour moi un formidable tremplin vers mon exercice futur.

Soyez assuré de mon grand respect et de ma sincère reconnaissance.

Madame Sophie MENETRE

Pharmacien - Praticien hospitalier, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy

Je vous adresse mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de participer à ce jury. Vous êtes à l'initiative de ce travail et vous m'avez accueilli en pharmacotechnie.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

Madame Geneviève UBEAUD-SEQUIER

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Strasbourg et Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Vous m'avez fait l'honneur et le privilège de juger cette thèse.

Je vous remercie sincèrement de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Monsieur Jean-Claude VOGLER

Pharmacien gérant – laboratoires INRESA, Barthenheim

J'apprécie que vous ayez accepté de juger ce sujet sur lequel vous saurez porter vos regards éclairés de docteur en médecine, pharmacien et gérant de laboratoire pharmaceutique.

Veuillez trouver ici l'expression de mes très sincères remerciements.

A mes maîtres,

Au Centre Hospitalier de Lunéville, pour m'avoir présenté une vision de la pharmacie hospitalière ayant dépassé mes attentes, le tout dans la bonne humeur. Merci à Alexandre, David, Emmanuelle, Géraldine, Sébastien et Thomas.

Au CHRU de Nancy, pour m'avoir offert l'expérience du métier, les longues nuits de garde et tous ces bons moments partagés. Merci à Madame Demoré et à toute l'équipe.

Au laboratoire de contrôle, pour tous les moments partagés dans la bonne humeur.

Au CRPV de Lorraine, pour vos compétences et votre esprit d'équipe.

A l'Institut de Cancérologie de Lorraine, de m'avoir permis d'exercer en autonomie.

Au Service de Gériatrie, pour votre accueil formidable, la dynamique familiale de votre équipe et la confiance que vous m'avez accordée.

Au CHU de Mont-Godinne, d'avoir accepté de partager avec enthousiasme votre pratique innovante de la pharmacie clinique. A tantôt.

A ma famille,

A mes parents, sans vous je ne serais pas qui je suis aujourd'hui.
Merci infiniment pour votre présence et votre soutien.

A Mathieu et Philippe, pour tous ces moments de fraternité partagés, en musique et dans la vie.
A Valérie, ma belle-sœur et Joris, mon petit filleul et déjà grand garçon.

A mes grands-mères, j'espère que vous serez fières de moi.

A Papi et Pépé, pour le courage dont vous avez fait preuve et pour l'exemplarité que vous incarnez à mes yeux.

A mon parrain,

A mes cousins/cousines,

A Lise, pour ton intelligence d'esprit, notre complémentarité et ton soutien de chaque instant.

A mes amis,

A tous mes co-internes qui ont rendu mon expérience de l'internat si unique,

A Anne-Pauline, Céline, Charlotte, Charlotte, Esther, Florence, Julien (Dr), Julien (Dr), Jérémy, JH, Loïc, Ludo', Hélène, Mélanie, Quintal, Shanti, Xavier, …

A Jérémy pour ta logorrhée et les folles soirées passées avec nos confrères,

A Arnaud et Benjamin, pour votre recul sur le métier et votre énergie positive,

A Charles, Jérémy, Ludovic, Pierre et à notre amitié,

Au Professeur Filhine pour nos discussions de haut vol plus ou moins constructives,

A Alain pour ton insatiable bonne humeur et pour l'œnologie bien sûr,

A Cyrielle et Florian, pour votre soutien et votre bonne humeur,

A Fabien pour ce semestre à l'ICL,

A mes amis musiciens,

A l'AIPHN, pour le temps que je lui ai consacré et les joies partagées,

A tous ceux qui comme moi ont lâché un SMIC au Gustave,

A la FNSIP-BM.

« Deviens ce que tu es, fais ce que toi seul peux faire »
Nietzsche

SOMMAIRE

SOMMAIRE 1
LISTE DES ABREVIATIONS 4
LISTE DES FIGURES 6
LISTE DES TABLEAUX 7
LISTE DES ANNEXES 9
INTRODUCTION 10
PARTIE 1. Enjeux des formulations orales liquides pédiatriques : état des lieux et risques associés 12
1 Administration des médicaments par voie orale en pédiatrie 12
1.1 Spécificités physiologiques et contraintes associées 12
1.1.1 Classes d'âge 12
1.1.2 Pharmacocinétique 13
1.1.3 Déglutition 14
1.2 Choix de la forme galénique 14
1.2.1 Adaptation à l'âge 15
1.2.2 Place des formes orales liquides 17
1.2.3 Acceptabilité 20
1.3 Dispensation, administration et contrôle analytique à l'hôpital 22
1.3.1 Dispensation 22
1.3.2 Administration 25
1.3.3 Contrôle analytique 26
2 Mesures incitatives et exigences règlementaires associées au développement de médicaments en pédiatrie. 28
2.1 États-Unis 28
2.2 Europe 29
2.3 International 34
2.3.1 Organisation Mondiale de la Santé 34
2.3.2 International Conference on Harmonisation E11 34
2.4 National 37
2.4.1 Préparations magistrales 38
2.4.2 Préparations hospitalières 39

3 Risque d'erreur médicamenteuse associé aux préparations orales liquides en pédiatrie… 41
3.1 Définition de l'erreur médicamenteuse 41
3.2 Risque d'erreur médicamenteuse 41
3.3 Facteurs contributifs des erreurs médicamenteuses 42
3.3.1 Prescription : hors-AMM et hors-indication 43
3.3.2 Dispensation 44
3.3.3 Administration 46
3.3.4 Axes d'amélioration 47
PARTIE 2. Initiatives récentes 50
1 Etat des lieux : variabilité des formulations 50
1.1 Les Formulaires 50
1.2 La littérature 55
2 Les initiatives récentes 62
2.1 PaedForm 62
2.2 EuPFI 64
2.3 STEP Database : pour des excipients non toxiques et fonctionnels. 66
3 Des véhicules prêts à l'emploi comme vecteur d'harmonisation 71
3.1 Véhicules commercialisés 71
3.2 Propriétés physiques 75
3.2.1 Osmolalité 75
3.2.2 pH 76
3.3 Conditionnement - Étiquetage 76
3.4 Dispositif d'administration 79
3.5 Origine du principe actif : MPUP ou médicament autorisé 81
3.6 Analyse comparative des principales caractéristiques des véhicules prêts à l'emploi. 81
4 Etude de la stabilité 84
4.1 Stabilité des formulations orales liquides 84
4.1.1 Stabilité chimique 84
4.1.2 Stabilité microbiologique 84
4.2 Stabilité en cours d'utilisation 85
5 Analyse comparative des formulations réalisées à l'aide d'Inorpha® 87

PARTIE 3. Stabilité d'une solution de chlorhydrate de clonidine dans Inorpha®. 91
1 Place de la clonidine en pédiatrie 91
1.1 Indications thérapeutiques 91
1.2 Problématique associée : risque iatrogène médicamenteux 93
1.3 Conception d'une solution orale liquide de chlorhydrate de clonidine.....94
1.3.1 Solution mère de chlorhydrate de clonidine (0,6 mg/mL) 95
1.3.2 Préparation hospitalière de chlorhydrate de clonidine (10,0 µg/mL).....95
2 Etude de stabilité 95
2.1 Méthode d'analyse.....95
2.1.1 Choix de la méthode analytique.....95
2.1.2 Instrumentation et conditions chromatographiques.....96
2.1.3 Réactifs 97
2.1.4 Préparation des solutions témoins et des échantillons.....97
2.2 Validation analytique.....97
2.2.1 Spécificité.....98
2.2.2 Linéarité.....98
2.2.3 Précision.....98
2.2.4 Exactitude.....98
2.3 Résultats de la validation analytique.....99
2.3.1 Spécificité.....99
2.3.2 Linéarité.....99
2.3.3 Précision.....102
2.3.4 Exactitude.....102
2.4 Etude de stabilité 103
2.4.1 Plan expérimental.....103
2.4.2 Stabilité chimique.....105
2.4.3 Stabilité physico-chimique et microbiologique.....105
2.5 Autres formulations orales de clonidine et études de stabilité associées 111
DISCUSSION.....113
CONCLUSION 117
BIBLIOGRAPHIE.....119
ANNEXES Annexe A. Initiatives récentes en formulations orales liquides pédiatriques.....131
Annexe B. Solution de chlorhydrate de clonidine à 10 µg/mL dans InOrpha®.....137
Annexe C. Etude de stabilité d'une solution de clonidine à 10 µg/mL dans InOrpha® destinée à l'usage pédiatrique [Poster, Hopipharm 2017, Nancy] 140

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, devenue l'ANSM

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé

ARS : Agence Régionale de Santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPCA : Best Pharmaceutical for Children Act

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CLHP : Chromatographie en phase liquide à haute performance

CSP : Code de la Santé Publique

DCI : Dénomination Commune Internationale

EI : Effet Indésirable

EIG : Evènement Indésirable Grave

EM : Erreur Médicamenteuse

EMA : European Medicines Agency

EuPFI : European Pediatric Formulation Initiative

FDA : Food and Drug Administration

FDAAA : Food and Drug Administration Amendments Act

FTM : Formulaire Thérapeutique Magistral

ICH : International Conference on Harmonisation

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

MPUP : Matière Première à Usage Pharmaceutique

NICHD : National Institute of Child Health and Human Development

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDCO : PeDiatric Committee

PeRC : Pediatrics Research Consortium

PET : PolyTéréphtalate d'Éthylène

PH : Préparation hospitalière

PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique

PM : Préparation Magistrale

PREA : Pediatric Research Equity Act

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RPE : Règlement Pédiatrique Européen

STEP : Safety and Toxicity of Excipients for Pediatrics

TDAH : Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité

UE : Union Européenne

USPFI : United States Paediatric Formulation Initiative

WHO : World Health Organization

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Adaptation des formes galéniques en fonction de l'âge en pédiatrie. 16

Figure 2. Critères de sélection des monographies selon PaedForm. 63

Figure 3. Mentions requises pour l'étiquetage des préparations orales liquides administrées directement au patient... 78

Figure 4. Modèle d'étiquette d'une préparation orale liquide administrée directement au patient. 79

Figure 5. Chromatogrammes de (a) Mélange de solvants (b) Inorpha® (c) Clonidine étalon (d) Préparation hospitalière J0 (e) Préparation hospitalière J60 5 °C ± 3 °C (f) Préparation hospitalière J60 25 °C ± 2 °C..... 108

Figure 6. Chromatogrammes de (a) Mélange de solvants (b) 2,6 DCA étalon dans le mélange de solvants (c) Préparation hospitalière J0 (d) Préparation hospitalière J60 5 °C ± 3 °C (e) Préparation hospitalière J60 25 °C ± 2 °C. 109

Figure 7. Chromatogrammes de (a) Mélange de solvants (b) Sorbate de potassium étalon dans le mélange de solvants (c) Préparation hospitalière J0 (d) Préparation hospitalière J60 5 °C ± 3 °C (e) Préparation hospitalière J60 25 °C ± 2 °C. 110

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Les classes d'âge en pédiatrie. 13

Tableau II. Adaptation des formes galéniques en fonction de l'âge en pédiatrie. 16

Tableau III. Avantages et inconvénients des formes galéniques destinées à la voie orale en pédiatrie. 19

Tableau IV. Médicaments les plus prescrits par voie orale en service de pédiatrie français. 23

Tableau V. Les 10 premières PH destinées à la population pédiatrique réalisées en plus grand nombre d'unités et le nombre de PUI qui les fabriquent. 24

Tableau VI. Evolution du nombre d'enfants recrutés dans des essais cliniques entre 2006 et 2012. 33

Tableau VII. Historique de la législation internationale associée au développement de médicaments pédiatriques. 36

Tableau VIII. Liste des préparations hospitalières figurant au Formulaire national et adaptation à l'usage pédiatrique. 51

Tableau IX. Données relatives aux préparations de formes orales destinées à la population pédiatrique recueillies auprès d'hôpitaux français et belges. 60

Tableau X. Objectifs et production des groupes de travail EuPFI sur les formulations pédiatriques. 64

Tableau XI. Avantages et inconvénients des véhicules prêts à l'emploi. 72

Tableau XII. Sécurité et toxicité associées aux excipients des véhicules de formulation orale liquide prêts à l'emploi.. 73

Tableau XIII. Avantages et inconvénients des dispositifs d'administration. 80

Tableau XIV. Comparaison des principales caractéristiques des véhicules de formulation extemporanée commercialisés en France. 82

Tableau XV. Analyse comparative des formulations réalisées à l'aide du véhicule prêt à l'emploi Inorpha®. 89

Tableau XVI. Volume de la solution de chlorhydrate de clonidine à 10 µg/mL à administrer en fonction du poids de l'enfant et de la posologie. 95

Tableau XVII. Gradient de phases mobiles de la méthode analytique. 96

Tableau XVIII. Dégradation forcée du chlorhydrate de clonidine.. 99

Tableau XIX. Analyse des courbes d'étalonnage par régression linéaire non pondérée.. ...101

Tableau XX. Répétabilité (même jour, n=6) et précision intermédiaire (plusieurs jours, n=18). 102

Tableau XXI. Exactitude : données obtenues. 103

Tableau XXII. Plan expérimental d'analyse des préparations hospitalières pour les études classiques et en cours d'utilisation.....104

Tableau XXIII. Caractéristiques à J0 de la solution de chlorhydrate de clonidine dans Inorpha® 105

Tableau XXIV. Etudes de stabilité classique et en cours d'utilisation, concentration en chlorhydrate de clonidine et en sorbate de potassium (pourcentage de la valeur initiale)...107

LISTE DES ANNEXES

Annexe A. Initiatives récentes en formulations orales liquides pédiatriques.

Annexe B. Solution de chlorhydrate de clonidine à 10 µg/mL dans InOrpha®.

Annexe C. Étude de stabilité d'une solution de clonidine à 10 µg/mL dans InOrpha® destinée à l'usage pédiatrique [Poster, Hopipharm 2017, Nancy].

INTRODUCTION

L'administration des médicaments par voie orale est à privilégier chez l'enfant. Il existe pour cela les formes orales liquides et solides, sachant que la prise d'une forme orale solide destinée à l'adulte n'est pas envisageable chez l'enfant avant l'âge de 6 ans. Ce dernier ne peut les avaler car les risques de fausse route sont majorés. De plus la responsabilité pharmaceutique est impliquée dans le respect du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et lors de toute modification de la galénique, qui expose le patient à un risque de diminution de l'efficacité et parfois le soignant à une toxicité. Les médicaments doivent donc être formulés spécifiquement pour les enfants selon leur âge. Certains médicaments ne sont pas autorisés en pédiatrie, ce qui conduit à la prescription hors-indication ou hors-AMM de médicaments souvent destinés à l'adulte. Pour répondre à leur besoin, il est nécessaire de choisir une forme galénique adaptée en tenant compte de la posologie nécessaire. Un contexte règlementaire et incitatif récent a cependant vu le jour afin de promouvoir le développement de meilleurs médicaments en pédiatrie. Le pharmacien hospitalier est en mesure de réaliser une préparation pour pallier le manque dans les situations où il n'existe pas d'alternative thérapeutique. Il engage sa responsabilité vis-à-vis du résultat obtenu avec le médicament dispensé à la différence du médecin qui a une obligation de moyens. Il doit donc choisir la forme pharmaceutique adaptée à l'enfant et pour laquelle il dispose de données garantissant l'intégrité du principe actif et sa bonne mise à disposition. L'évaluation de la balance entre les bénéfices et les risques potentiels fait partie de sa réflexion.

La Pharmacie à Usage Intérieur du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Nancy a été sollicitée par les pédiatres il y a quelques années pour trouver une forme galénique adaptée à l'utilisation de la clonidine chez le nouveau-né. En effet, ce médicament est utilisé seul ou en association pour réduire les symptômes de sevrage chez les nouveau-nés de mère dépendante aux opiacés, en psychiatrie et en péri-opératoire. Il est prescrit hors-AMM dans cette première indication pour laquelle aucun médicament n'est autorisé ; il existe bien une forme injectable de clonidine CATAPRESSAN 0,15 mg/mL mais l'administration intra-veineuse est réservée aux situations d'urgence car associée à un risque thrombo-embolique, infectieux, traumatique et de surcharge volémique. Généralement, la forme injectable de chlorhydrate de clonidine est administrée par voie orale après avoir été diluée d'un facteur 10 dans de l'eau. Cette pratique est associée à un risque significatif d'Erreur Médicamenteuse (EM) et n'est pas adaptée à une administration sûre et précise.

Partant de ce constat, la fabrication d'une forme orale liquide a été envisagée par les pharmaciens du CHRU, à partir d'un véhicule prêt à l'emploi commercialisé sous le nom d'Inorpha® (INRESA, Bartenheim, France).

La première partie de ce mémoire aborde les enjeux des formes orales liquides en pédiatrie par rapport à la globalité de l'administration des médicaments par voie orale, le cadre règlementaire associé au développement de médicaments en pédiatrie et le risque d'erreur médicamenteuse.

La deuxième partie dresse un état des lieux et s'intéresse aux initiatives récentes en formulations orales liquides pédiatriques en matière d'excipients, de véhicules prêts à l'emploi, d'intérêt thérapeutique, de justification clinique, de stabilité et d'exigences de qualité.

La dernière partie porte sur la conception et l'étude de la stabilité d'une solution orale de chlorhydrate de clonidine à 10 µg/mL dans un véhicule innovant Inorpha®.

PARTIE 1. Enjeux des formulations orales liquides pédiatriques : état des lieux et risques associés

L'intérêt pour le sujet provient de la considération générale qu'il n'est pas possible pour un enfant de moins de 6 ans d'avaler une forme orale solide, tel un comprimé ou une gélule. Pourtant, j'ai pu constater au cours de mon expérience en pharmacie hospitalière que les gélules représentent la majorité des formes galéniques préparées, que ce soit en tant que préparation hospitalière ou magistrale. Ce constat, associé à la demande de mise à disposition d'une solution de chlorhydrate de clonidine prête à l'emploi, a attisé ma réflexion sur la place à donner à ces préparations orales liquides au sein de l'activité de fabrication et à considérer leur préparation et leur contrôle analytique.

1 Administration des médicaments par voie orale en pédiatrie

L'administration des médicaments par voie orale en pédiatrie est une pratique qui nécessite de prendre en compte les spécificités de la prise en charge médicamenteuse en pédiatrie, du choix de la forme galénique adaptée à l'administration en passant par la prescription.

1.1 Spécificités physiologiques et contraintes associées

1.1.1 Classes d'âge

La pédiatrie est la spécialité qui traite de la santé de l'enfant et de l'adolescent, en termes de prévention, diagnostic et traitement des maladies de la naissance jusqu'à l'âge adulte. La population pédiatrique est répartie selon plusieurs classes d'âge prenant en compte le développement physiologique et psychosocial, dont la définition peut varier selon les institutions.

Les principales classes d'âge en pédiatrie sont présentées dans le Tableau I, selon l'International Conference on Harmonisation (ICH), la Food and Drug Administration (FDA), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM).

Tableau I. Les classes d'âge en pédiatrie (d'après l'OMS, l'ICH Guideline E11, la FDA et la DEQM)

		ICH	FDA	OMS	DEQM	Phase de développement selon ICH E 11
Prématuré					< 37 semaines d'aménorrhée	
Nouveau-né		0 à 27 jours	Naissance à 1 mois		0 à 27 jours	Adaptation
Nourrisson		28 jours à 23 mois	1 mois à 2 ans		28 jours à 23 mois	Prolifération et croissance
Enfant		2 à 11 ans	2 à 12 ans		2 à 11 ans	Différenciation
	Préscolarisé			2 à 5 ans		
	Scolarisé			6 à 11 ans		
Adolescent		12 à 18 ans	12 à moins de 16 ans		12 à 18 ans	Gain de la faculté de reproduction

L'OMS distingue deux sous-catégories parmi les enfants de 2 à 11 ans, en fonction de la capacité à accepter et à utiliser les formes pharmaceutiques orales : les enfants préscolarisés (2 à 5 ans) et les enfants scolarisés (6 à 11 ans).

1.1.2 Pharmacocinétique

L'enfant n'est pas un modèle réduit de l'adulte, ses caractéristiques physiologiques varient avec l'âge et son évolution est un continuum de la naissance jusqu'à l'âge adulte. Son métabolisme évolue considérablement durant les premières années de vie, influençant constamment la pharmacocinétique du médicament. Les posologies utilisées en pédiatrie se basent tantôt sur le poids, sur l'âge ou sur la surface corporelle.

La biodisponibilité d'un principe actif est influencée par sa stabilité et son degré d'ionisation au sein du tube digestif. Chez l'enfant, les variations physiologiques entraînent des modifications de la biodisponibilité. Par exemple, le pH gastrique est neutre à la naissance, passe à pH 3 vers 48 heures de vie et revient à la neutralité pendant 10 à 30 jours. Une acidité gastrique similaire à celle de l'adulte est trouvée vers l'âge de 2-3 ans. La vidange

gastrique est plus lente de la naissance - demi-vie de 90 minutes - jusqu'à 6 à 8 mois de vie que chez l'adulte - demi-vie de 60 minutes. Globalement, l'ensemble des fonctions digestives comme la motricité, la production de sels biliaires, l'effet de premier passage hépatique sont réduits chez le nouveau-né ; le microbiote intestinal demeure incomplet. Ceci se traduit en termes de biodisponibilité des médicaments par une diminution d'absorption des acides faibles et des médicaments lipophiles ainsi qu'une augmentation de l'absorption des molécules instables en milieu acide.

Le volume de distribution est également différent, avec un volume d'eau corporel qui passe de 75 % de la masse corporelle à la naissance à 60 % à un an de vie ; 45 % de l'eau est extracellulaire à la naissance et 25 % à un an. La liaison aux protéines plasmatiques atteint les valeurs de l'adulte vers un an. Il en résulte une augmentation de la fraction libre du médicament.

La clairance hépatique est ralentie par rapport à celle de l'adulte par immaturité des métabolismes hépatiques de phases I et II dont la maturation fonctionnelle est progressive avec la croissance. La demi-vie du médicament est alors augmentée.

Les médicaments sont principalement excrétés par les reins, dont la fonction devient proche de celle d'un adulte vers l'âge de 6-8 mois. (Schlatter, 2015).

1.1.3 Déglutition

La déglutition se définit par l'action de faire passer le contenu du bol alimentaire et la salive de la cavité buccale vers l'estomac. Elle se compose de 3 étapes : un temps buccal volontaire qui consiste à mâcher les aliments et à les entraîner en arrière avec la langue, un temps pharyngé réflexe durant lequel la trachée se ferme et la déglutition se déclenche et un temps oesophagien lorsque les aliments descendent dans l'estomac.

L'enfant ne bénéficie jusqu'à ses 6 mois de vie que d'une déglutition réflexe, la succion-déglutition, qui lui permet de se nourrir quasi-exclusivement de l'allaitement maternel. Entre 6 et 36 mois, ce phénomène évolue vers un contrôle volontaire avec la maturation du système nerveux et l'expérience acquise. La cavité buccale évolue parallèlement pour permettre cette motricité volontaire. La coordination devient mature vers l'âge de 6 ans pour permettre à ce moment-là la déglutition de formes orales solides sans risque de fausse route. (Waton, 2015).

1.2 Choix de la forme galénique

Plusieurs disciplines entrent en jeu lors du développement d'un médicament pédiatrique, que ce soit la galénique, la pharmacocinétique ou la toxicologie.

Le choix de la forme galénique constitue le point de départ de la réflexion et doit être adapté à l'âge de la population ciblée. Sept critères ont été explicités au niveau Européen (EMA, 2013) en guise d'analyse préliminaire :

- la (ou les) classe(s) d'âge à laquelle (auxquelles) est (sont) destiné(s) le(s) médicament(s) et les caractéristiques physiologiques correspondantes,
- la pathologie que devra traiter la formulation et s'il y a lieu les caractéristiques particulières des enfants qui la développent, que ce soit un handicap physique ou mental, une restriction médicale, un état de conscience altérée, etc.,
- les caractéristiques pharmacocinétiques - par exemple une marge thérapeutique étroite -, et le schéma posologique usuel,
- les caractéristiques médico-sociales de la population cible, par exemple le fait d'aller à la crèche ou à l'école pour un enfant,
- la durée de traitement maximale et la fréquence d'administration,
- l'environnement où le médicament sera utilisé, à la maison ou à l'hôpital,
- les caractéristiques de l'enfant et des soignants chargés de l'administration.

1.2.1 Adaptation à l'âge

Un médicament destiné à l'enfant requiert une formulation galénique adaptée à son âge pour permettre une administration simple et sûre, qui prend en compte deux paramètres : l'ajustement au mieux de la dose du médicament à la posologie prescrite et l'adaptation de la forme galénique à son administration.

Une forme galénique doit assurer :

- une bonne prise et une bonne acceptabilité garantie par une étude d'acceptabilité/de palatabilité,
- une stabilité physico-chimique et microbiologique garantie par des études de stabilité,
- une biodisponibilité garantie par des études de bioéquivalence.

Le métabolisme particulier chez les enfants nécessite des adaptations spécifiques en termes de formulation, nécessitant un dosage adaptable ainsi qu'un système d'administration dédié. Parmi les formes galéniques destinées à l'administration par voie orale, il existe les comprimés, les poudres, les sachets, les capsules molles et les capsules dures - gélules -, les formes orodispersibles, les pastilles et les gommes à mâcher. L'adaptation des formes

galéniques à l'âge est présentée dans le Tableau II (d'après EMA, 2006). Lorsqu'une forme galénique est considérée adaptée à une classe d'âge elle est matérialisée par « X » dans la case du tableau correspondante ; dans le cas contraire la case demeure vide.

Tableau II. Adaptation des formes galéniques en fonction de l'âge en pédiatrie.

Forme pharmaceutique orales		Nouveau-nés prématurés	Nouveau-nés à terme	Nourrissons	Enfants pré-scolarisés	Enfants scolarisés	Adolescents
Age		< 37 SA *	0 à 28 jours	1 mois à 2 ans	2 à 5 ans	6 à 11 ans	12 à 18 ans
Formes orales	Solutions buvables/gouttes		X	X	X	X	X
	Suspensions buvables			X	X	X	X
	Comprimés effervescents		X	X	X	X	X
	Poudres/ granulés				X	X	X
	Comprimés					X	X
	Gélules					X	X
	Formes orodispersibles				X	X	X
Formes IV *		X					

* SA : Semaines d'Aménorrhée

* IV : Intra-Veineuse

Le médicament pédiatrique idéal doit être une forme orale, efficace, bien tolérée, devant être administrée un minimum de fois, pour toute catégorie d'âge, peu coûteuse et ayant une bonne saveur, c'est-à-dire un goût acceptable, sans arrière-goût, une bonne odeur et si possible un aspect agréable.

La distinction entre formes orales liquides et fomes orales solides se fait sur des critères évidents lorsque ces dernières ont été développées pour des adultes puisqu'elles ne sont pas indiquées chez l'enfant avant 6 ans qui ne peut les avaler sans risque de fausse route.

L'utilisation du comprimé présente une double complexité : celle du fractionnement souvent nécessaire mais pas toujours possible à partir d'une forme destinée à l'adulte ou à marge thérapeutique étroite, et celle de l'écrasement pour dispersion dans un liquide. Ces actions sont associées à plusieurs risques : l'imprécision de dose, l'incompatibilité avec les véhicules dispersants, la mauvaise acceptabilité, la sécurité de la personne réalisant l'administration.

Pour pallier le manque de formes commerciales adaptées, les pharmaciens réalisent des gélules qui correspondent à la dose pédiatrique. Une multitude de dosages de gélules est

donc nécessaire pour un temps de préparation prolongé et une utilisation qui n'est pas optimale : risque de confusion, imprécision de la dose réellement administrée et forme galénique intermédiaire nécessitant d'être ouverte pour administration.

De plus il n'est pas possible de les réaliser à partir de certains comprimés revêtus d'un enrobage gastro-résistant ou à libération modifiée/prolongée qui ne peuvent être ni broyés ni cassés sous peine d'altérer les propriétés pharmacocinétiques, la stabilité et l'efficacité du principe actif. Il existe à cet effet une liste nationale concernant l'écrasement des comprimés et l'ouverture des gélules publiée par la Société Française de Pharmacie Clinique en 2015 et accessible sur le site : http://sfpc.eu/fr/pratiques-professionelles/medicaments-ecrasables.html. Certaines formes orales solides unitaires sont plus adaptées à une dispersion avant administration comme les comprimés/granulés effervescents ou les comprimés orodispersibles. Cependant, ces actions de fractionner et d'écraser sont de la responsabilité médico-pharmaceutique et à risque d'erreurs médicamenteuses (Arnaud, 2015 ; EMA, 2014).

1.2.2 Place des formes orales liquides

Les formes galéniques liquides sont considérées comme adaptées aux enfants dès la naissance lorsqu'ils sont en capacité de déglutir. Il s'agit des solutions, suspensions, sirops, gouttes ou émulsions qui présentent l'avantage qu'une seule formulation permet l'administration à plusieurs classes d'âge, de poids, de surface corporelle. Leur développement présente toutefois des enjeux complexes en termes de choix d'excipients, d'acceptabilité et de stabilité. Leur homogénéité doit également être assurée. Le conditionnement en flacon multidose implique la nécessité d'intégrer un conservateur, ce qui n'est pas nécessaire avec les formes orales solides.

Selon la Pharmacopée Européenne, les solutions buvables sont définies comme des préparations liquides, claires et limpides, contenant un ou plusieurs principes actifs avec ou sans excipients et obtenues par dissolution d'un soluté dans l'eau. Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) recommande le développement de solutions les plus concentrées possibles afin de pouvoir administrer le volume le plus faible possible. Le dispositif d'administration adéquat devra bien entendu en permettre la mesure.

Selon la Pharmacopée Européenne, les suspensions buvables sont définies comme des préparations liquides obtenues par dispersion d'un ou plusieurs principes actifs solides dans un solvant aqueux. Elles ont pour avantage de permettre la dispersion d'une quantité plus importante de principe actif que les solutions et permettent donc d'obtenir des préparations plus concentrées. Elles nécessitent l'ajout d'un agent stabilisant (gomme arabique, gomme xanthane, carraghénanes, méthylcellulose, amidon de maïs modifié) pour éviter la

sédimentation pendant le stockage et faciliter la remise en suspension par agitation. Elles ont l'inconvénient d'être moins stables que les solutions et nécessitent une bonne information quant à l'obligation d'agitation avant emploi.

Les suspensions et solutions sont proches d'un point de vue du conditionnement et des modalités d'administration, la principale différence étant la nécessité d'une agitation rigoureuse avant utilisation des suspensions qui présentent un risque d'inhomogénéité voire de sédimentation.

Une des limites des formes orales liquides concerne la solubilité du principe actif : un principe actif liposoluble (phénytoïne, nifédipine, danazol, colistine ou furosémide, …) sera plus difficile à dissoudre dans ces matrices à base d'eau purifiée qu'un principe actif hydrosoluble (chlorhydrate d'amiloride, chlorhydrate de diltiazem, digoxine, aténolol, lamivudine ou valsartan, …) (VO, 2014). Globalement, les nouveaux principes actifs tendent à être de moins en moins hydrosolubles ce qui compromet leur solubilité dans les liquides hydrophiles à base d'eau.

Il faut savoir également que les solutions sont plus susceptibles à la dégradation chimique que les suspensions ; les suspensions d'acétazolamide et d'hydrochlorothiazide en sont l'illustration. Cependant, ce n'est pas toujours le cas car l'équilibre entre le principe actif et la forme solide varie entre suspension et solution. Par exemple, une suspension de furosémide sera plus sujette à dégradation à pH acide lorsque le principe actif sera en suspension, qu'à l'état alcalin totalement solubilisé (WHO, 2016).

Les avantages et inconvénients des différentes formes orales sont présentés dans le Tableau III. Ce tableau de synthèse mériterait d'être affiné ; des différences existant certainement en fonction des classes d'âge et des paramètres étudiés, que ce soit pour l'acceptabilité, la conservation, la facilité ou la précision d'utilisation.

La décision de réaliser une préparation doit se faire en prenant en compte 3 questions : quelle est l'utilité de la préparation, est-elle réalisable dans de bonnes conditions et comment la justifier au plan clinique et économique ?

Tableau III. Avantages et inconvénients des formes galéniques destinées à la voie orale en pédiatrie (d'après Ivanovska, Rademaker, Dijk *et al.*, 2014).

Voie d'administration et formes galéniques	Avantages	Inconvénients
Orale	Principale voie d'administration.	Effet de premier passage hépatique.
Formulation liquide	Acceptabilité, flexibilité des doses, facilité d'administration.	Volume d'administration < 5 mL en pré-scolaire à < 10 mL chez les scolarisés.
Suspensions	Flexibilité des doses, facilité d'administration, acceptabilité.	Agitation avant emploi pour assurer l'homogénéité. Risque de sous – et surdosage en cas d'agitation inadéquate. Instabilité des formes multidoses.
Solutions	Meilleure uniformité, flexibilité des doses, facilité d'administration, acceptabilité.	Stabilité ou instabilité potentielle des formes multidoses.
Sirops	Flexibilité des doses, facilité d'administration, acceptabilité.	Texture et sucre des sirops.
Gouttes	Utile pour administrer de petites doses, de petits volumes, acceptabilité.	Administration de moins de 10 gouttes. Pas applicable aux principes actifs à marge thérapeutique étroite. Stabilité ou instabilité potentielle des formes multidoses.
Formes effervescentes, solubles et dispersibles	Meilleure stabilité avant reconstitution.	Dissolution ou dispersion dans un liquide avant administration. Grand volume de liquide ± volume de rinçage nécessaire. Apports en électrolytes des formes effervescentes. Risques associés à une administration tel quel.
Formulation solide	Meilleure acceptabilité de principes actifs au goût amer. Possibilité d'administrer avec des aliments ou des liquides.	Incapacité d'avaler la forme intacte avant 6 ans.
Comprimés	Potentiellement utilisables dans les sous-populations qui peuvent déglutir des formes solides, selon la taille du comprimé et la co-administration avec des aliments semi-solides.	Risques associés à l'écrasement /au broyage des comprimés, pour le patient et le soignant. Dose administrable moins flexible. Acceptabilité moindre de principes actifs amers.

Gélules	Peuvent être administrées intactes ou ouvertes selon la capacité de déglutition.	Incapacité d'avaler la forme intacte avant 6 ans. Risques associés à l'ouverture des gélules, pour le patient et le soignant. Dose administrable moins flexible. Acceptabilité moindre de principes actifs amers.
Poudres, granulés, mini-comprimés	Potentiellement utilisables chez les nouveau-nés qui peuvent déglutir des formes solides, selon la taille du comprimé et la co-administration avec des aliments semi-solides.	Nécessité de déglutir une forme solide avec risque d'étouffement et de fausse-route.
Orodispersibles et gommes à mâcher	Peuvent être dispersés dans un liquide avant administration. Bonne acceptabilité.	Risque d'étouffement et de fausse-route.

Des pharmaciens des hôpitaux universitaires de Lausanne et Genève ont étudié la possibilité de substitution des formes orales solides les plus fabriquées par leur équivalent sous forme liquide et ont conclu que l'introduction de formes orales liquides présentait les avantages (Griffiths, Gloor, Berger *et al*., 2000) :

- de ne dispenser qu'une solution au lieu de plusieurs dosages *i.e* une bonne flexibilité,
- de diminuer le temps et donc le coût de fabrication,
- d'une meilleure précision d'administration,
- de réduire le temps entre la prescription et l'administration.

Les 3 premiers points semblent très intéressants et présentent une validité externe forte malgré le petit nombre de principes actifs concernés. La flexibilité est intéressante dans le cas de principes actifs à marge thérapeutique étroite pour lesquels la dose administrée doit être la plus proche possible de la dose calculée prescrite.

1.2.3 Acceptabilité

Si les caractéristiques de libération du principe actif sont respectées, il est préférable de privilégier la conception de solutions buvables acceptées par l'enfant. Plusieurs facteurs sont susceptibles de modifier l'acceptabilité d'une forme orale liquide comme le goût, la saveur, la viscosité, la texture et le volume administré (Liu, Ranmal, Batchelor *et al*., 2014 ; Salunke, Tuleu, 2015).

L'acceptabilité d'un médicament est susceptible d'avoir un impact sur l'observance et donc sur son efficacité. Elle dépend des caractéristiques du médicament et du patient ; on sait que le goût est essentiel pour l'acceptation du traitement par les enfants, qui ont une tolérance plus faible que les adultes aux goûts désagréables. Cette problématique est renforcée par l'hétérogénéité des sous-classes de population pédiatrique qui doivent donc bénéficier de tests spécifiquement dédiés au cours du développement d'une formulation (Ivanovska, Rademaker, Dijk et al., 2014). Concernant le médicament, des facteurs comme la palatabilité (*ie* le côté agréable), la texture, l'apparence, le volume à administrer et la posologie, le dispositif d'administration, le conditionnement peuvent influencer l'observance. Elle devrait être étudiée au cours du développement d'un médicament et testée chez les enfants par une méthode appropriée.

La palatabilité est un élément clé de l'acceptation d'une forme orale par l'enfant. Elle est définie par le ressenti en termes de goût, d'arrière-goût, de saveur et de texture. Elle dépend évidemment du principe actif et des excipients et doit motiver le choix d'une forme galénique adaptée si elle n'est pas bonne. D'ailleurs, peu d'informations sont généralement disponibles sur les caractéristiques organoleptiques du principe actif.

A l'inverse un traitement chronique doit avoir un goût neutre pour ne pas dégoûter le patient, et ne pas être trop attractif pour éviter une consommation récréative à risque d'intoxication.

Le mélange à des aliments ou boissons ne doit pas être un préalable nécessaire à l'utilisation, mais devrait être étudié comme possibilité par le fabricant et les résultats mis à disposition du patient.

L'utilisation du médicament en modifiant la galénique de la forme commercialisée est fréquente, par exemple en broyant ou en dispersant une forme orale solide dans de la nourriture ou une boisson. Cette pratique présente un risque de sous-dosage par manque d'uniformité ou perte de principe actif. Les propriétés physico-chimiques du principe actif doivent être étudiées préalablement dans ce cas, étant donné que le pH peut varier entre un jus de fruit (pH 4-4,5) ou un cola (pH 2-2,5), affectant la solubilité et la stabilité du principe actif. Les mêmes contraintes sont applicables à l'utilisation d'une forme injectable par voie orale (EMA, CHMP, PDCO, 2013). Bien entendu l'administration concommittante de jus de pamplemousse avec un médicament nécessitera une attention toute particulière quant au risque d'interaction médicamenteuse par inhibition des Cytochromes P 450 3A4/5 avec majoration des concentrations plasmatiques, très largement documenté (HUG, 2015).

1.3 Dispensation, administration et contrôle analytique à l'hôpital.

Ce chapitre a pour objet d'établir une vue d'ensemble des pratiques d'administration, de dispensation et de contrôle des préparations pour la population pédiatrique à l'hôpital ; ceci à partir des données issues de la littérature dans l'optique de dresser un constat.

1.3.1 Dispensation

La dispensation est l'acte pharmaceutique qui associe à la délivrance des médicaments « l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des médicaments […] » selon l'article R. 4235-48 du Code de la Santé Publique (CSP).

Une recherche dans la littérature a été effectuée à propos de la prescription hors-AMM en pédiatrie et du type de forme galénique préparée et/ou délivrée lors de la dispensation en pharmacie hospitalière française.

- Le rapport européen de 2010 sur la consommation des médicaments intra-veineux et per os en pédiatrie fournit des données sur la situation en France entre janvier 2007 et décembre 2008 (EMA, 2010). Plus d'un quart (25,7 %) des ordonnances sont prescrites hors-indication ou hors-AMM, ce qui est significatif. L'usage hors-AMM peut se matérialiser par la prescription d'un médicament sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Les enfants ont représenté 24 % des patients traités par médicament sous ATU, avec 127 médicaments dont principalement des anti-infectieux systémiques et des antiépileptiques. Selon ce même rapport, 44 % à 48 % des préparations extemporanées réalisées étaient destinées à la population pédiatrique. Ceci correspond à 1163 préparations différentes de 210 principes actifs différents. Les plus fréquemment réalisées concernaient des anti-arythmiques et des beta-bloquants, les solutions de nutrition parentérale, les inhibiteurs de la pompe à protons et les anti-H_2. Ces préparations sont utilisées hors-indications. Les médicaments administrés per os qui ont été les plus prescrits à l'hôpital chez plus de 5000 enfants sont présentés dans le Tableau IV, classés par ordre décroissant de volume de prescription.

Tableau IV. Médicaments les plus prescrits par voie orale en service de pédiatrie français (EMA, 2010).

Classement	Principes actifs administrés par voie orale
1	Lansoprazole
2	Acide folique
3	Fumarate ferreux
4	Carbonate de calcium + vitamine D3
5	Amphotéricine B
6	Sulfaméthoxazole-triméthoprime
7	Nifédipine
8	Acide ursodésoxycholique
9	Maléate d'énalapril
10	Prednisolone

- Selon le rapport d'analyse des préparations hospitalières en France sur la période 2008-2010 (AFSSAPS, 2010) plus de 2000 Préparations Hospitalières (PH) sont réalisées par les PUI à cette période ; la moitié est adressée à la population pédiatrique. Ces préparations sont majoritairement destinées à une administration par voie orale. Plus de la moitié (54 %) des PH se présentent sous forme de gélules et 26 % sous forme de solutions, dont 17 % de solutions orales. Un petit nombre d'entre elles sont en réalité une alternative galénique (n=33) à une spécialité commercialisée équivalente pour ce qui est du dosage.

Le nombre de préparations hospitalières pédiatriques a augmenté proportionnellement plus que le nombre total de préparations déclarées qui a diminué, en passant de 42 % des préparations hospitalières totales déclarées en 2004 à 50 % en 2010.
Les dix premières préparations pédiatriques en volume sont des formes orales solides, notamment des gélules. Cette constatation est contraire aux recommandations des autorités, qui rappellent qu'il n'est pas possible d'administrer des gélules dans leur intégrité avant l'âge de 6 ans. En pratique, la gélule est considérée comme le vecteur d'une poudre ; elle est destinée à être ouverte avant administration et diluée dans une boisson ou une alimentation semi-liquide.
Sept des 10 PH dont la fabrication a été arrêtée ont été remplacées par une solution/suspension buvable - sous ATU - alors qu'elles étaient fabriquées sous forme de gélule auparavant. Ceci traduit une orientation et une dynamique des industries pharmaceutiques.

Parmi les 38 premières PH pédiatriques réalisées par le plus grand nombre de PUI, 4 seulement sont des solutions/suspensions destinées à la voie orale : oseltamivir, citrate de caféine, sildénafil plus un sirop de morphine. Aucune ne figure parmi les 10 PH pédiatriques réalisées par le plus grand nombre de PUI.

Quarante trois des 60 premières PH réalisées sont destinées à la population pédiatrique. Le volume (nombre total d'unités fabriquées) et le nombre de PUI fabriquant les 10 premières d'entre elles destinées à la voie orale sont présentés dans le Tableau V.

Tableau V. Les 10 premières PH destinées à la population pédiatrique réalisées en plus grand nombre d'unités et le nombre de PUI qui les fabriquent (d'après AFSSAPS, 2010).

Principe actif	Forme pharmaceutique	Nombre total d'unités réalisées 2004-2010 (toute forme confondue)	Nombre de PUI fabriquant au moins une des formes pharmaceutiques (2008-2010)
Captopril	Gélule	624 346 (dont comprimés)	24
Bicarbonate de sodium	Gélule + poudre orale	573 798	8
Hydrocortisone	Gélule	412 203	14
Morphine	Gélule + solution buvable	292 448 (dont 69 794 solutions buvables)	6
Ferreux (fumarate, sulfate)	Gélule	275 353	9
Saccharose	Solution buvable + gélule	269 068 (dont 30 070 gélules)	10
Dexaméthasone (acétate de)	Gélule	253 854	8
Hydrochlorothiazide	Gélule	62 359 (dont 276 sirops)	9
Fumarate et sulfate ferreux	Gélule	275 353	9
Mercaptopurine	Gélule + suspension buvable	236 553 (dont 32 suspensions buvables)	4

- Rétrocessions à la population pédiatrique

Une étude a été menée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse pour caractériser les délivrances de médicaments per os en rétrocession à la population

pédiatrique (Castaing, 2017). Treize pour cent de l'ensemble des délivrances de médicaments per os étaient destinées à cette population. Quarante-cinq pour cent des spécialités rétrocédées ont des AMM dont 64 % une AMM pédiatrique, et 36 % hors-AMM pédiatrique. Dix-huit pour cent sont des ATU et 37 % des préparations hospitalières ou magistrales. Les formes galéniques per os représentent 80 % de la totalité des formes galéniques délivrées ; les spécialités buvables représentent 20 % des formes galéniques délivrées per os, les comprimés et les gélules 53 %.

- Préparations pharmaceutiques au CHRU de Nancy

Les préparations pharmaceutiques destinées à la voie orale fabriquées se répartissent entre les préparations magistrales au nombre de 15 000 unités par an, et les préparations hospitalières au nombre de 321 000 unités par an (données du 1er janvier au 31 décembre 2016). La forme pharmaceutique très majoritairement fabriquée est la gélule.

La proportion de préparations destinées à la pédiatrie est de l'ordre de 60 à 70 %. Plus de 80 % d'entre elles sont délivrées en rétrocessions.

1.3.2 Administration

La réflexion fondamentale à avoir à l'esprit lorsqu'il s'agit d'évaluer la dispensation d'un médicament est la règle des 5 B : administrer le Bon médicament, à la Bonne dose, sur la Bonne voie, au Bon moment, au Bon patient [HAS, 2011].

L'étude PEDIAD a été menée par la pharmacie de l'hôpital Robert Debré en coopération avec la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) au sein de 14 hôpitaux pédiatriques français en 2001 et 2002 (Fontan, Mille, Brion, 2004). Elle avait pour objectif l'identification des difficultés rencontrées par les infirmières lors de l'administration des médicaments. La problématique de l'administration de formes galéniques non adaptées à la néonatalogie a été mise en évidence auprès des soignants avec : 24,9 % de gélules, 11,6 % de comprimés, 7,5 % de sachets et 5 % de comprimés effervescents. Il est ressorti que dans 58 % des cas l'indication était hors AMM et que 8% des médicaments administrés per os étaient autorisés uniquement pour la voie injectable.

Une étude observationnelle récente a montré que 52 % de 148 prescriptions pédiatriques (âge moyen : 6,6 ans ; nombre moyen de médicaments : 6,8) étaient non idéales sur les 1012 analysées (Lafarge *et al.*, 2015). Ceci était dû pour une petite moitité à une posologie inadaptée à la forme galénique. Le taux d'erreurs médicamenteuses était d'environ 15 % tout comme la proportion de médicaments injectables prescrits per os. Dans 2 % des cas une forme adulte était prescrite alors qu'une forme pédiatrique existait. A noter qu'une fois sur quatre il n'existait aucune alternative permettant une prescription idéale. Concernant

l'administration des médicaments, environ 25 % des formes galéniques sont modifiées et autant de formes solides sont écrasées puis diluées.

Par ailleurs, les infirmières notifient manipuler des traitements non adaptés aux doses de l'enfant dans 55 % des cas, et avoir des soucis avec l'exactitude de la dose après préparation dans 35 % des cas (Schlatter, 2015).

Ces constats mettent en évidence l'enjeu de la formulation galénique lorsqu'il faut par exemple administrer une gélule ou le quart d'un comprimé pelliculé ; les dilutions, manipulations et calculs nécessaires présentent un risque d'Erreur Médicamenteuse (EM). L'adaptation de formes galéniques peut se faire par les soignants dans les unités de soins ou de manière centralisée par la pharmacie.

Le manque de formes orales liquides commercialisées est un problème courant en pratique hospitalière. Le pharmacien est donc obligé de recourir à la fabrication de formulations extemporanées pour y remédier. La façon la plus simple - mais pas celle recommandée - est pour cela d'utiliser le principe actif sous forme de gélule à ouvrir, de comprimé à écraser ou d'injectable à boire pour le disperser dans de l'eau, un sirop ou d'autres excipients afin d'obtenir une suspension.

1.3.3 Contrôle analytique

Le contrôle analytique des médicaments fait partie des rôles attribués aux PUI selon l'article L.5126-5 du CSP. Les bonnes pratiques de préparation (BPP) rappellent que la réalisation d'une préparation « n'est entreprise que si la pharmacie possède les moyens appropriés spécifiques pour la réaliser et la contrôler ». Effectivement, cela nécessite d'impliquer des ressources matérielles et humaines.

Un panorama du contrôle des préparations a été réalisé en 2013 à l'aide d'un questionnaire diffusé auprès de 59 PUI en France, 4 en Suisse et 4 en Belgique (Berge-Bouchara, Hergli, Olivier, 2016). Trente-cinq réponses ont été obtenues, représentatives de différents types d'établissements : CHU, CH, établissements privés et de lutte contre le cancer. Parmi les 35 PUI, 16 des 18 réalisant des contrôles analytiques ont exprimé des réponses exploitables. Il existe une grande variabilité entre l'étendue des activités réalisées et les moyens dédiés. Il est à noter que 9 PUI sous-traitent leur activité de contrôle (tout ou une partie) à un autre établissement dont 3 selon un contrat de sous-traitance validé par l'Agence Régionale de Santé.

L'informatisation n'est en vigueur que dans 41 % des PUI, avec une offre logicielle variable et plus ou moins adaptée. D'ailleurs, les auteurs notent que l'informatisation permettrait de réduire très significativement les erreurs dans le processus de contrôle.

Parmi les 18 PUI qui réalisent des préparations hospitalières 4 ne les contrôlent pas mais ceux qui réalisent des contrôles utilisent un pH-mètre (78 %), un spectrophotomètre (72 %), une CLHP ou un osmomètre dans 44 % des cas. Les 2 essais requis par la Pharmacopée Européenne sont les essais d'uniformité de masse et d'uniformité de teneur.
Le niveau d'exigence est variable ; 13 des 18 PUI réalisent un dosage du principe actif sur le produit fini. D'autres réalisent un essai d'uniformité de masse sur les lots de gélule, soit l'exactitude de la masse moyenne par rapport à la masse attendue et le coefficient de variation associé. L'essai d'uniformité de teneur, indispensable, n'est pas réalisé par tous les centres. L'essai d'uniformité de teneur modifié qui prend en compte l'écart à la teneur moyenne attendue plutôt que celle vérifiée, est encore plus discriminant (Berge-Bouchara, Hergli, Olivier, 2016).

La stratégie de contrôle au laboratoire de la PUI du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy repose sur l'identification et la réalisation des essais d'uniformité de teneur selon 3 pôles méthodologiques :

- titrage en milieu non aqueux avec indication potentiométrique du point d'équivalence (2.2.20) couplée à une identification par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24) : concerne les acides aminés et substances actives à propriétés acido-basiques,

- identification et dosage par spectrophotométrie d'absorption dans l'UV-visible (2.2.25) pour les substances actives possédant un chromophore,

- identification et dosage par chromatographie liquide (2.2.29) pour les principes actifs présentant un produit de dégradation connu : acide acétylsalicylique (acide salicylique), captopril (disulfure de captopril), maléate d'énalapril (énalaprilate) et mélatonine (pas de produit de dégradation).

Les paramètres et spécifications de ces contrôles libératoires sont ceux de la Pharmacopée Européenne.

La proportion de préparations destinées à la voie orale envoyées au laboratoire de la PUI pour contrôle de teneur et/ou identification est comprise entre 70 et 80 % du volume total d'unités fabriquées.

2 Mesures incitatives et exigences règlementaires associées au développement de médicaments en pédiatrie.

Le développement de médicaments en pédiatrie a historiquement concerné les maladies fréquentes et graves comme l'épilepsie, les maladies infectieuses ou l'asthme. Pour le reste, les médicaments ont souvent été utilisés par extrapolation de données ayant permis l'obtention d'AMM chez l'adulte ; leur usage chez l'enfant est hors-indication ou « off-label ». Cette transposition de données est naturellement plus risquée chez les nouveau-nés et les nourrissons que chez les adolescents.

Le manque d'essais cliniques chez l'enfant peut s'expliquer par :

- le faible effectif de la population pédiatrique,
- les faibles retombées économiques potentielles pour les firmes pharmaceutiques,
- les contraintes éthiques avec le consentement éclairé élargi aux parents et l'utilisation discutée du placebo,
- la multiplicité des classes d'âge.

La prise de conscience de ces difficultés par les acteurs du monde médico-pharmaceutique n'a pas suffi à renverser la tendance. Il a fallu que la société, via les institutions, initie des démarches incitatives et des exigences règlementaires pour pallier ces difficultés et parvenir à un usage du médicament basé sur les preuves ou « evidence based medicine ». (Klaus Rose, 2005)

Le cadre règlementaire international ayant permis la prise en compte des considérations pédiatriques dans la recherche clinique a été initié aux États-Unis par la FDA et dans l'Union Européenne par l'EMA. La démarche ayant donné lieu à l'émergence de recommandations et d'exigences pour de meilleures informations et plus d'essais cliniques sera développée ci-dessous.

2.1 États-Unis

Comme souvent à l'échelle internationale, ce sont les États-Unis qui ont produit les premières initiatives institutionnelles visant à générer des informations concernant la sécurité et l'efficacité de l'utilisation des médicaments en pédiatrie. Cet objectif est atteint des décennies plus tard, après des démarches d'harmonisation règlementaire et d'incitation de l'industrie pharmaceutique au développement de ces médicaments.

En 1994, la Food and Drug Administration (FDA) a créé la « Pediatric Labeling Rule » pour que les laboratoires pharmaceutiques mettent à disposition les données dont ils disposent

afin d'étayer l'utilisation de leurs médicaments en pédiatrie. En quelques années d'existence, cette démarche, basée sur le volontariat, n'a cependant pas permis d'augmenter significativement le nombre de médicaments pédiatriques.

La FDA a donc conceptualisé la « Pediatric Rule » qui a vu le jour en 1998. Cette nouvelle règle prévoit que des études cliniques soient réalisées spécifiquement en pédiatrie pour les nouveaux médicaments susceptibles d'être utilisés couramment chez les enfants, avant ou juste après la commercialisation avec la nouvelle indication (Zisowsky, Krause, Dingemanse, 2010). Ces exigences s'accompagnent d'une extension de 6 mois des droits de propriété intellectuelle pour le laboratoire pharmaceutique.

En 2002, le « Best Pharmaceutical for Children Act » (BPCA) a renouvelé l'incitation qui vise à disposer de l'exclusivité pour les firmes pharmaceutiques volontaires développant des médicaments, en contre partie de la publication des résultats des études pédiatriques menées.

En 2003, le « Pediatric Research Equity Act » (PREA) ou loi sur l'équité en matière de recherche en pédiatrie apporte des exigences en regard de l'étude de la sécurité et de l'efficacité.
Il porte sur le développement de formulations adaptées à l'âge dans les études cliniques, désormais devenues obligatoires pour les médicaments destinés à un usage pédiatrique.

En 2007, dans le cadre de la loi sur les amendements de la Food and Drug Administration (FDAAA), le PREA et le BPCA ont été modifiés et leur application étendue jusqu'à la fin de l'année 2012. De plus, un comité d'examen pédiatrique PeRC est créé. Un rapport d'étape en 2015 montre que parmi les 259 PREA ayant demandé un prolongement, 199 ont été accordés et 30 refusés (Addy, 2015).

2.2 Europe

En Europe, la population pédiatrique a été estimée à 100 millions d'enfants soit 21 % de la population totale, susceptible d'être exposée à un médicament (EMA, 2013).

Les études réalisées révélent que 50 à 75 % des médicaments utilisés n'ont pas été étudiés dans cette population (Schlatter, 2015). De surcroît, seul un faible nombre de médicaments avait été spécialement mis au point pour des enfants. Ceci s'explique par le cadre règlementaire qui complexifie les investigations cliniques contrôlées, l'intérêt commercial limité pour l'industrie pharmaceutique, le manque d'infrastructures pour réaliser les essais cliniques hors CHU, la difficulté d'évaluer à long terme l'efficacité et la toxicité des médicaments ou encore les problèmes éthiques. Une partie de ces manquements peut

s’expliquer par le fait que la proportion d’enfants atteints d’une pathologie chronique nécessitant une prise régulière de médicament est inférieure à celle des adultes. Les firmes pharmaceutiques ont été confrontées au problème de la différence des exigences réglementaires entre la FDA et l’EMA concernant le développement d'un nouveau médicament dans la population pédiatrique. L’EMA a rapidement proposé, après les États-Unis, des recommandations et incitations fortes désormais intégrées dès le début du processus de développement d'un nouveau médicament. Elles seront détaillées plus loin.

L’objectif de l’Union Européenne est d’améliorer la qualité et l’éthique de la recherche clinique en pédiatrie, et *in fine* d’augmenter le nombre de médicaments autorisés spécifiquement dans cette population ainsi que l’accès aux informations associées à leur bon usage.

- De meilleurs médicaments pour les enfants

Le rapport de la Commission Européenne « Better Medicines for Children » en 2002 mentionnait qu’une grande partie des médicaments administrés aux enfants n’étaient pas spécialement étudiés dans cette population. Les médecins prescrivent des produits autorisés pour les adultes en modifiant la posologie, avec les risques d’inefficacité ou d’effets indésirables qui en résultent. Pour obtenir une amélioration de l’offre thérapeutique, il est nécessaire d’équilibrer la balance entre incitations économiques et obligations règlementaires.

- Règlement Pédiatrique Européen (RPE)

Face au manque de médicaments mis au point pour répondre aux besoins, l’Union Européenne a établi un cadre réglementaire relatif aux médicaments à usage pédiatrique : le RPE numéro 1901/2006 (EMA, 2006).

Ce dernier rappelle notamment que « l'action des seules forces du marché s'est révélée insuffisante pour stimuler des activités appropriées de recherche, de développement et d'autorisation de médicaments à usage pédiatrique ». Les industriels expliquent ce constat par la complexité de mise en œuvre de recherches en pédiatrie ; ceci est à mettre en balance avec la problématique éthique que constitue l’administration de médicaments à une population sur laquelle ils n'ont pas encore été testés de manière appropriée.

Pour essayer d’avancer, le RPE a des objectifs qui sont d’assurer/ de promouvoir :

- la conduite de recherches de qualité pour la conception de médicaments destinés aux enfants,

- qu'à terme la majorité des médicaments utilisés chez les enfants seront expressément autorisés pour cette utilisation suivant des formulations appropriées,
- la disponibilité d'informations de qualité sur les médicaments utilisés chez les enfants.

- Comité pédiatrique européen (PDCO)

Le Comité Pédiatrique Européen (PDCO, à prononcer « Pedco ») a vu le jour en 2007 par application de l'article 8 du RPE. Il est missionné de l'évaluation scientifique et de l'approbation de Plans d'Investigation Pédiatrique (PIP) et de l'application des mesures de soutien prévues par le RPE 1901/2006. Ses domaines de compétence sont le développement pharmaceutique, la médecine pédiatrique, la recherche clinique, la pharmacovigilance, l'éthique et la santé publique. A noter qu'un groupe de travail dénommé PDCO FWG pour « Formulation Working Group » s'intéresse uniquement à l'évaluation des formulations pharmaceutiques.

- Plans d'Investigation Pédiatrique (PIP)

Le plan d'investigation pédiatrique (PIP) contient les mesures prévues pour évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique concernée. Il propose également des modifications de formulations nécessaires à l'usage en population pédiatrique. Il doit être obligatoirement soumis par les industries pharmaceutiques au PDCO qui émet un avis mensuel en retour, et ce :

- avant toute nouvelle demande d'AMM,
- avant toute demande de modification de l'AMM relative à une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique ou une nouvelle voie d'administration,
- lors d'une demande de « Paediatric Use Marketing Authorization » (PUMA) ou autorisation de mise sur le marché en pédiatrie ; ce sont des autorisations de mise sur le marché pour des médicaments destinés exclusivement à la pédiatrie avec des indications, dosages, formes pharmaceutiques ou voies d'administrations appropriées. Ce nouveau type de demande d'AMM est issu d'une démarche volontaire qui concerne les médicaments déjà autorisés mais n'étant plus couverts par des droits de propriété intellectuelle et qui seront développés exclusivement pour les enfants. L'indication, la formulation et les informations accompagnant le bon usage du médicament doivent être adaptées à la population visée. Une protection de 10 ans est alors offerte au laboratoire dans l'indication pédiatrique obtenue.

Il est nécessaire qu'un PIP soit approuvé et ses résultats soumis avec le dossier de demande d'AMM pour tout nouveau médicament aux États-Unis tout comme dans l'Union Européenne. L'UE est plus exigeante car le PIP doit être soumis pour validation après les études de phase I alors que ce n'est qu'au cours des études de phase II ou III aux États-Unis. Les comités d'experts des autorités compétentes peuvent apporter un soutien direct à l'élaboration du PIP. Parmi les mesures incitatives, les firmes pharmaceutiques bénéficient en contrepartie d'une prorogation de six mois des droits de propriété intellectuelle. (Pfliegera, Bertramb, 2014).

L'analyse de la moitié des PIP de l'année 2009 par le PDCO FWG montre que 92 % des 125 formulations étudiées présentent au moins un problème ; 96 étaient en lien avec la forme galénique dont 21 avec la forme choisie, 12 présentaient un problème d'acceptabilité, les autres soucis concernaient les excipients et la précision du dosage (Quijano Ruiz, Desfontaine, Arenas-Lopez *et al.*, 2014).

Bien entendu, les exigences applicables aux études pédiatriques ne doivent pas retarder l'autorisation de médicaments destinés à d'autres populations mais visent à assurer le développement de médicaments dans la population et les sous-populations pédiatriques de façon incitative. Le PIP dans l'Union Européenne apporte de la souplesse puisqu'il combine incitations et exigences d'un point de vue règlementaire, alors qu'aux États-Unis les incitations sont gérées par le BPCA et les exigences règlementaires par le PREA. Ces différences de fonctionnement ne masquent pas la complémentarité et la coopération entre les 2 unions, pour gagner du temps et limiter les redondances ou études inutiles en recherche clinique pédiatrique.

- De meilleurs médicaments pour les enfants font-ils déjà leur apparition ?

La question soulevée dans le rapport de la commission au parlement européen et au conseil « De meilleurs médicaments pour les enfants – du concept à la réalité » expose une première impression des enseignements acquis après 5 ans d'application du RPE, en septembre 2012 (EMA, 2013). Ces résultats sont partiels et incitent à considérer ce rapport comme un point d'étape intermédiaire ; connaissant le cycle de développement d'un médicament qui dure au moins dix ans il sera nécessaire d'attendre un prochain rapport pour parvenir à mesurer l'influence de la législation dans son intégralité. Globalement, les données montrent que la mise en œuvre du RPE est positive, des analyses provisoires peuvent être formulées dès aujourd'hui. Historiquement, les enfants ont été « épargnés » par la recherche. Ceci du point de vue des considérations sociétales et éthiques en train d'être dépassées par un meilleur encadrement des essais cliniques en pédiatrie grâce au RPE, malgré sa complexité apparente. D'un point de vue économique, l'hétérogénéité de la

pédiatrie en termes de classes d'âge divise les axes de recherche, les financements associés et le retour sur investissement.

- Recommandation sur le développement pharmaceutique des médicaments pour l'usage pédiatrique.

L'agence européenne du médicament a publié récemment (EMA, 2014) une recommandation complète destinée à mieux cadrer le développement des formulations en pédiatrie, à destination des industriels principalement et dont les critères peuvent également servir de base à la formulation en pharmacie hospitalière.

Ces lignes directrices publiées en 2014 avaient fait l'objet de critiques d'auteurs français qui les jugeaient bienvenues mais insuffisantes pour que les firmes pharmaceutiques et les agences les prennent en considération rapidement.

- Quelques chiffres

L'Union Européenne engage de plus en plus de moyens humains en faveur de la pédiatrie qui représentait 0,52 % des ressources humaines de l'EMA en 2006 contre 7,33 % en 2012. Cet investissement se traduit par un plus grand recrutement de patients pédiatriques dans les essais cliniques et ce à nombre d'essais pédiatriques constant, traduisant une meilleure qualité des études (Tableau VI). Le pourcentage des essais pédiatriques faisant partie d'un PIP est passé de 1 % en 2005 à 23 % en 2012, sans que le pourcentage des essais pédiatriques sur le nombre total d'essais n'augmente par ailleurs : 8 % en 2005, 9 % en 2012.

Tableau VI. Evolution du nombre d'enfants recrutés dans des essais cliniques entre 2006 et 2012 (d'après EMA, 2014).

Nombre d'individus	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Nouveau-nés prématurés	0	0	0	207	82	2281	1712
Nouveau-nés	0	0	5	64	169	1105	1172
Nourrissons et tout-petits	330	21	20	59	351	2788	3141
Enfants	2142	181	200	2230	2055	10325	20677
Adolescents	368	111	205	1577	2861	9054	13193
Total	**2840**	**313**	**430**	**4137**	**5517**	**25553**	**39895**
Référence: nombre d'essais pédiatriques	316	355	342	404	379	334	332

Source: Base de données d'EudraCT avec requête prédéfinie introduite le 6 mars 2013, après exclusion des études relatives à des «médicaments immunologiques»

La constitution récente de ce corpus règlementaire commence donc à porter ses fruits.

2.3 International

2.3.1 Organisation Mondiale de la Santé

L'OMS possède un comité d'experts intitulé « Expert Committee on specifications for Pharmaceutical Preparations » qui vient de publier son 50ème rapport concernant les préparations pharmaceutiques, centré sur l'accès à des médicaments adaptés à l'âge et/ou autorisés à être administrés de manière efficiente aux patients pédiatriques (WHO, 2016). L'annexe de ce rapport contient un rapport technique commun entre l'OMS et la Fédération Internationale de Pharmacie intitulé « FIP-WHO technical guidelines : points to consider in the proposition by health-care professionnals of children-specific preparations that are not available as authorized products ». Ce document correspond pleinement à la manière d'aborder le sujet dans ce manuscrit, et détaille notamment les considérations élémentaires à prendre en compte lors de la décision de réaliser ou non une préparation pharmaceutique :

- s'assurer de la qualité « Pharmacopée » des principes actifs et excipients utilisés,
- considérer l'utilisation d'une forme galénique existante comme matière première,
- s'aider de la littérature et des recommandations,
- prendre en compte le risque d'erreur médicamenteuse lié à la préparation,
- extrapoler prudemment les résultats d'autres formulations,
- insister sur l'agitation avant utilisation,
- lorsqu'aucune information n'est disponible, le pharmacien doit prendre en compte les propriétés physico-chimiques du principe actif et les caractéristiques du véhicule utilisé.

2.3.2 International Conference on Harmonisation E11

Les États-Unis et l'Union-Européenne ont élaboré des réglementations spécifiques, à la différence du Japon qui a seulement mis en place des mesures incitatives. Pour pallier le manque de médicaments pédiatriques, l'ICH a publié en 2000 une première ligne directrice E11 en convention tripartite Japon-FDA-EMA. Cette recommandation constitue la première concernant le développement de médicaments en pédiatrie au Japon (Zisowsky, Krause, Dingemanse, 2010).

- ICH E11

Le développement de médicaments pédiatriques doit respecter la ligne directrice E11 de la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH), établie en 2000. Son objectif est de

promouvoir la recherche clinique en pédiatrie aux États-Unis, dans l'Union Européenne et au Japon. Cette convention tripartite est intitulée « Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population ».

- ICH E11 (R1) : deuxième étape de l'investigation clinique des médicaments en pédiatrie

Cet *addendum* en cours de validation en octobre 2016 complète la version initiale en apportant des progrès dans la méthode d'extrapolation, de modélisation et de simulation et en méthodologie des essais cliniques.

Le contenu comporte des considérations éthiques sur les classes d'âges - y compris celle des nouveau-nés - ; la réflexion porte sur leur côté restrictif et évolutif. Les essais cliniques doivent prendre en compte en pratique la faisabilité et l'évaluation des résultats notamment sur le long terme.

Le point formulation qui nous intéresse tout particulièrement bénéficie de plusieurs recommandations, à savoir :

- une formulation avec un dosage adapté aux classes d'âges et bénéficiant d'une bonne acceptabilité permettant d'améliorer l'efficacité en limitant le risque d'erreur médicamenteuse,
- les excipients doivent être utilisés selon une balance qui prend en compte leur sécurité par rapport à la sévérité de la maladie et aux alternatives disponibles,
- d'apporter une considération particulière au développement de médicaments pour les nouveau-nés prenant en compte les effets physiologiques, le mode et les conditions d'administration.

Il est intéressant de noter que la démarche ICH est la plus globale dans le sens où la mise à jour de la recommandation E11(R1) prendra en compte les avis publics des pays suivants : États-Unis, Union Européenne et Suisse, Japon, Canada, Brésil et Corée du Sud.

L'impact de la ligne directrice E11 au Japon a été étudié, dans le même contexte de déficit de médicaments pédiatriques qu'ailleurs dans le monde (Tsukamoto, Carroll, Onishi *et al.,* 2016). L'indicateur de développement de médicaments pédiatriques élaboré correspond au nombre annuel d'essais cliniques pédiatriques de phase II/III par million d'enfants au Japon, dans l'Union Européenne et aux États-Unis avant et après 2010 (2006-2009 ; 2010-2014) - qui correspond à l'année de publication des recommandations ICH E11. Le développement de médicaments pédiatriques au Japon a fortement augmenté après la recommandation de l'ICH E11 en 2000, jusqu'à atteindre le niveau de l'Union européenne. Plus de 15 % des

essais cliniques pédiatriques bénéficiaient d'un PIP approuvé après 2008. Une synthèse de la législation à l'échelle internationale est proposée dans le Tableau VII.

Tableau VII. Historique de la législation internationale associée au développement de médicaments pédiatriques.

Année	1994	1997	2000	2002	2003	2006	2007	2017
États-Unis	Pediatric Labeling Rule	Pediatric Rule	ICH E11 "Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population"	BCPA : Best Pharma-ceutical For Children Act	PREA : Pediatric Research Equity Act		FDAAA: Food and Drug Administration Amendments Act	ICH E11 (R1)
Europe		Table ronde de l'Agence Européenne du Médicament (EMEA)		Document de concertation "Better medicines for children-proposed regulatory actions on paediatric medicinal products"		Règlement pédiatrique Européen		
Japon								

La constitution récente d'un corpus réglementaire et incitatif ayant trait au développement des médicaments spécifiquement à usage pédiatrique s'est fait au niveau international et européen.

L'impact en termes d'augmentation de la qualité et de la quantité de médicaments a commencé à se concrétiser.

Il persiste un écart à combler du point de vue de l'adaptation des formulations galéniques ; lorsque celle-ci n'est pas réalisée par les industriels, elle doit être assumée au niveau national par les Pharmacies à Usage Intérieur principalement.

2.4 National

L'analyse a porté précédemment sur les médicaments disposant d'une AMM, soulignant les progrès à réaliser quant à la mise à disposition de formes adaptées. Objectivement, la grande majorité des nouvelles demandes d'AMM en France sont issues de la procédure centralisée au niveau européen ; la procédure nationale est de moins en moins utilisée (LEEM, 2011). La place et le rôle des instances nationales sont donc l'objet de notre questionnement. La réalisation de préparations pharmaceutiques en ville ou au sein d'une PUI est encadrée par une règlementation nationale qui sera détaillée ci-dessous. Un état des lieux des fabrications hospitalières réalisées sera fait. Pour terminer, des propositions récentes de l'académie nationale de pharmacie seront présentées.

Pour pallier le manque de spécialités disponibles et adaptées, les autorités compétentes autorisent les pharmaciens hospitaliers et officinaux à réaliser des préparations. Le pharmacien peut fabriquer une préparation à partir d'une Matière Première à Usage Pharmaceutique (MPUP) - synonyme de Active Pharmaceutical Ingredient (API) - ou de médicaments autorisés, lorsqu'il n'existe pas de forme commercialisée adaptée disposant d'une autorisation. Le choix de fabriquer doit donner l'assurance de la meilleure qualité, sécurité et efficacité étant donné les risques associés à la préparation. Ceci reste un équilibre, sachant que la modification d'une forme galénique non adaptée à la classe d'âge est généralement découragée.

Parallèlement à cela l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé rappelle que les infirmiers ont sous leur responsabilité la reconstitution extemporanée des médicaments réalisée selon le RCP et les protocoles d'administration validés au sein de l'établissement. Les infirmiers ont la compétence pour administrer les médicaments dans le respect strict du RCP pour les spécialités commercialisées et ne sont donc pas autorisés à modifier les formes pharmaceutiques. La modification d'une forme pharmaceutique est de la responsabilité pharmaceutique. Par conséquent, l'opération de dilution ou de mélange non prévue par le RCP ou le protocole de recherche biomédicale constitue une préparation.

Les préparations doivent être effectuées dans le respect des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), texte opposable destiné à assurer leur qualité et publié sous l'égide de l'ANSM en 2007. En plus des conditions de préparation proprement dites comme les gestes techniques, la formation du personnel, l'assurance qualité ou les locaux, les BPP précisent que les études de stabilité sont du rôle du pharmacien hospitalier. Effectivement, « la date limite d'utilisation des préparations terminées est fixée à la suite d'études bibliographiques

et/ou d'essais de stabilité » selon le chapitre 1 des BPP. Le chapitre 2 précise que « le pharmacien a d'autres attributions telles que […] le contrôle de la stabilité des produits ».

Par ailleurs, il est à noter que selon l'article R.5126-104 du CSP, les préparations réalisées dans un établissement de santé peuvent être dispensées aux patients ambulatoires dans le cadre de leur activité dite de rétrocession, après autorisation préalable de l'ARS.

Les préparations peuvent être réalisées à partir de Matières Premières à Usage Pharmaceutique (MPUP), qui sont les substances ou mélanges pourvus d'une action diagnostique, thérapeutique, en vue d'atténuer, de traiter, de prévenir les maladies. Utilisées pour fabriquer des formes pharmaceutiques, les MPUP sont le plus souvent additionnées d'excipients.

2.4.1 Préparations magistrales

Une Préparation Magistrale (PM) est définie, selon l'article L. 5121-1 du Code de la Santé Publique (CSP), de la manière suivante : « Tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé soit dans la pharmacie dispensatrice, soit, dans des conditions définies par décret, dans une pharmacie à laquelle celle-ci confie l'exécution de la préparation par un contrat écrit et qui est soumise pour l'exercice de cette activité de sous-traitance à une autorisation préalable délivrée par le représentant de l'Etat ».

Selon l'article R.5126-8 du CSP, la réalisation d'une PM est considérée comme une activité obligatoire pour une Pharmacie à Usage Intérieure (PUI), sauf en cas d'impossibilité découlant des textes en vigueur, ou lorsque la préparation est dangereuse.

Les préparations rendues nécessaires pour l'adaptation des posologies dans le cadre des traitements destinés à la pédiatrie ou à la gériatrie sont prises en charge par l'assurance maladie, à condition que la mention « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes » soit apposée.

Le pharmacien a le pouvoir de décision sur l'exécution de la préparation en fonction des critères de faisabilité. Dans le cas des PM et PH, il peut éventuellement proposer au prescripteur, selon les indications de la préparation, des modifications pour une optimisation de la formule. En toutes circonstances, le pharmacien engage pleinement sa responsabilité dans la réalisation et la délivrance de la préparation.

Selon les BPP, toutes les préparations terminées sont soumises aux contrôles galéniques mentionnés par la pharmacopée. Des contrôles physicochimiques supplémentaires tels que l'identification et la quantification du principe actif sont obligatoires pour les préparations

stockées. Ils ne sont donc pas obligatoires pour les préparations magistrales mais le sont pour les préparations hospitalières.

2.4.2 Préparations hospitalières

Selon l'article L. 5121-1 du CSP, une Préparation Hospitalière (PH) est définie de manière suivante: « Tout médicament, à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la Pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5 du CSP, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une PUI d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L.5124-9 du CSP ».

Les préparations hospitalières sont fabriquées par lot de maximum 300 unités galéniques. Elles sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par la PUI dudit établissement.

Contrairement aux préparations magistrales, depuis le 24 novembre 2004, les pharmaciens assurant la gérance des PUI ont pour obligation de déclarer à l'ANSM les PH qu'ils réalisent. Cette déclaration a pour objectifs l'identification des spécialités indispensables et l'optimisation de leur fabrication. Le bilan de ces déclarations fait l'objet d'un rapport publié tous les deux ans par l'ANSM, dont le dernier date de 2010.

La composition du Formulaire national et le rapport d'analyse des PH déclarées à l'AFSSAPS permettent de faire un état des lieux des préparations pharmaceutiques.

- Académie nationale de Pharmacie

L'Académie nationale de Pharmacie a émis 6 recommandations relatives à l'amélioration du développement des médicaments pédiatriques (Académie nationale de Pharmacie, 2012), synthétisées ici :

1. Assouplir et accélérer l'usage du règlement européen pour augmenter le nombre de médicaments et/ou d'indications en pédiatrie de médicaments existants.
2. Améliorer la mise à disposition d'informations au niveau européen concernant les spécialités actuellement utilisées hors-AMM chez l'enfant (CMPH).
3. Encourager la mise au point de formes galéniques adaptées et/ou de conditionnements nouveaux et développer les tests de palatabilité pour une meilleure évaluation de l'acceptabilité des formes pédiatriques par les nouveau-nés, nourrissons et enfants d'âge pré-scolaire.

4. Faciliter et soutenir la mise à disposition de préparations de bonne qualité.
5. Renforcer les dispositifs permettant un usage sûr des médicaments en-dehors du cadre de l'AMM.
6. Informatiser la prescription, assurer la traçabilité et la promotion du bon usage du médicament par une validation pharmaceutique notamment et la constitution d'un livret thérapeutique adapté à la pédiatrie.

Une vision à long terme de l'activité de préparation pharmaceutique destinée à la voie orale en population pédiatrique pourrait permettre de considérer que cette dernière est là de manière transitoire pour combler l'écart qui persiste entre le développement industriel de médicaments adaptés et les formes réellement disponibles pour la population pédiatrique.

3 Risque d'erreur médicamenteuse associé aux préparations orales liquides en pédiatrie

L'objectif de notre travail est de mettre au point une formulation orale liquide destinée à un usage pédiatrique. Une étape indispensable est de mettre en évidence les facteurs contributifs du risque d'Erreur Médicamenteuse (EM) et les actions de prévention menées ou à proposer préalablement à l'inscription d'une préparation orale liquide pédiatrique dans le circuit du médicament.

3.1 Définition de l'erreur médicamenteuse

L'EM a été définie en 2005 par la Société Française de Pharmacie Clinique comme un « écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. Elle est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient ». Elle est évitable par définition et n'induit pas forcément un événement indésirable. (Schmitt, Antier, Bernheim *et al*., 2006).

La définition de l'EM est également énoncée quelques années plus tard dans le décret 2012-1244 de transposition de la directive européenne 2010/84/UE, via l'article R. 5121-151 du CSP (JORF, 2012). Il s'agit alors d'« une erreur non intentionnelle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers, selon le cas, survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament ou un produit de santé entrant dans le champ de compétence de la pharmacovigilance notamment lors de la prescription, de la dispensation ou de l'administration (CSP, article R. 5121-152, alinéa 13) ». Le tiers peut concerner dans le cas de la pédiatrie les parents ou l'entourage de l'enfant.

L'erreur peut être liée au médicament lui-même (confusion de dénomination, conditionnement inadapté, dispositif d'administration complexe, problème d'étiquetage ou de notice d'information, etc) ou à son usage contrarié au cours du processus de prise en charge médicamenteuse. Un des enjeux de l'analyse *a posteriori* de ces erreurs est leur caractérisation avec pour objectifs une meilleure compréhension et une diminution de leur incidence.

3.2 Risque d'erreur médicamenteuse

Les patients hospitalisés en pédiatrie ont un risque d'EM globalement 3 fois supérieur à celui des adultes. Ces EM sont sources d'évènements indésirables médicamenteux évitables (The Joint Commission, 2008).

Les médicaments en pédiatrie sont dans la grande majorité des cas prescrits en fonction du poids ou de la surface corporelle, ce qui majore le risque d'EM par rapport à la population adulte où la prise en compte de ces paramètres n'est pas nécessaire dans un grand nombre de cas.

Une revue systématique de la littérature menée entre 1951 et 2006 n'a trouvé que 32 articles concernant les EM de prescription et d'administration en pédiatrie. La définition et le taux d'EM sont variables ; les erreurs de dose sont cependant les plus fréquentes avec trop souvent des ratios de 10 par rapport à la dose prescrite ou « erreurs de virgule ». Les médicaments les plus impliqués sont les antibiotiques et les sédatifs, qui sont également les plus utilisés dans cette population. L'incidence - donc l'ampleur réelle - et la cause ne sont pas estimables de manière fiable à cette période (Ghaleb, Barber, Franklin *et al*., 2006).

La « Joint Commission » mentionne sur la base de la littérature en 2008 un taux de 11,1 % d'évènements indésirables médicamenteux chez les patients pédiatriques, proportion bien supérieure à ce qui était décrit jusqu'alors. Vingt-deux pour cent étaient évitables, 17,8 % auraient pu être identifiés plus précocément, et 16,8 % auraient pu être mieux pris en charge. Ce rapport identifie 4 facteurs impliqués dans la survenue d'erreurs et d'évènements indésirables médicamenteux :

- les formulations et leur conditionnement conçus pour un usage en population adulte qui nécessitent des calculs et des préparations pour obtenir la dose pédiatrique,
- la non adaptation de l'environnement médical aux besoins spécifiques des enfants en matière de formation du personnel, de management de la qualité et de références pédiatriques accessibles ; ceci plus particulièrement dans les services d'urgences,
- les enfants - plus spécifiquement les nouveau-nés et les nourrissons - possèdent moins de réserves physiologiques pour faire face à ces effets indésirables,
- les enfants ne laissent souvent transparaître aucun signe d'alerte une fois l'EM commise.

3.3 Facteurs contributifs des erreurs médicamenteuses

Les données issues de la base de données des erreurs médicamenteuses MEDMARX® (USP) de 2006-2007 montrent que près de 2,5 % des EM pédiatriques ont été source d'évènements indésirables pour les patients. La nature de l'erreur a concerné : une dose/quantité inappropriée (37,5 %), une omission (19,9 %), un médicament non autorisé/mauvais médicament (13,7 %), la prescription (9,4 %), la technique d'administration, le mauvais moment, la préparation, la mauvaise posologie et la mauvaise voie.

Les facteurs contributifs de l'EM ont été une erreur humaine 43,0 %, un déficit de connaissances 29,9 %, le non respect du protocole 20,7 %, un défaut de communication 16,8 %, puis des erreurs de calcul, de prescription informatisée, un défaut de surveillance, un mauvais usage des pompes et une erreur de documentation.

3.3.1 Prescription : hors-AMM et hors-indication

On parle de prescription hors-indication ou « off-label » quand un médicament dispose d'une AMM mais qu'il est utilisé en dehors des conditions prescrites dans le RCP, à savoir :

- pour une indication non mentionnée,
- à une dose significativement différente de celle recommandée,
- par une voie d'administration non indiquée,
- pour une classe d'âge non indiquée,
- avec une contre-indication médicamenteuse ou physiopathologique.

La prescription d'un médicament n'ayant pas l'AMM - hors-AMM ou « unlicensed » est définie par la situation où :

- il est préparé par une pharmacie,
- il est importé (avec ou sans AMM dans son pays d'origine),
- il est en attente d'AMM (en essai clinique, en ATU).

Ces situations sont associées à un manque d'information disponible notamment via le RCP des spécialités et sont donc à risque d'EM.

Une revue de la littérature (depuis 1950) a montré que la proportion de prescriptions hors-AMM ou hors-indication en pédiatrie est comprise entre 3,3 et 56 % en ville, et entre 36 et 100 % à l'hôpital (Mason, Pirmohamed, Nunn, 2012). Ceci 5 ans après l'émergence du contexte règlementaire et incitatif détaillé précédemment.

Il a été montré que les médicaments hors-AMM ou hors-indication sont significativement plus impliqués dans la survenue d'un effet indésirable médicamenteux que les médicaments utilisés en indication (risque relatif = 1,67 ; [1,38 ; 2,02] ; $P < 0,001$) chez des enfants hospitalisés (Bellis, Kirkham, Nunn *et al.*, 2013). La proportion de patients avec au moins un médicament hors-AMM ou hors-indication est plus élevée chez les nouveau-nés (58,3 %) que chez les adolescents (29,5 %) selon les mêmes auteurs.

Parmi les patients hospitalisés hors-oncologie, 24 % des médicaments étaient utilisés hors indication et 5 % hors-AMM. Trente-huit pour cent des effets indésirables médicamenteux

impliquent des médicaments hors-AMM ou hors-indication, sans qu'il n'y ait de différence avec ceux disposant d'une AMM (risque relatif = 1,03 ; [0,76 ; 1,41] ; p = 0,83).

Ainsi, dans une population globale et hétérogène d'enfants hospitalisés, les nourrissons sont plus exposés à l'usage hors-AMM ou hors-indication que les adolescents. La nature et le nombre de médicaments plus que leur statut et leur provenance semblent liés à un sur-risque d'effets indésirables médicamenteux.

La prescription elle-même est source d'EM chez 5 à 27 % des enfants hospitalisés. C'est pourquoi l'informatisation de la prescription a été fermement approuvée par les sociétés savantes malgré le peu de données disponibles comparativement à la population adulte (Johnson, Lehmann, 2013). Les erreurs de dose sont les plus fréquentes suivies par celles issues d'une écriture manuscrite illisible qui représentent au moins 20 % de toutes les erreurs. L'informatisation de la prescription est en mesure de les prévenir en :

- présentant des intitulés de formulation standardisés moins susceptibles d'être confondus par le prescripteur et les soignants,
- utilisant le poids du patient pour calculer une dose,
- convertissant cette dose en volume pour les liquides,
- limitant les doses individuelles et les doses quotidiennes totales pour les systèmes les plus modernes, par rapport aux valeurs normales basées sur la surface corporelle ou le poids,
- rédigeant la dose chiffrée sous forme textuelle pour les systèmes particulièrement sophistiqués (*i.e* « Dix » pour « 10 ») afin d'améliorer encore la clarté et de réduire le risque de falsification de la prescription,
- ayant la possibilité d'ajouter un commentaire et même d'annoter les prescriptions avec le calcul réel qui a conduit à la dose.

3.3.2 Dispensation

L'étape qui nous intéresse ici est l'étape de préparation pharmaceutique qui peut contribuer directement ou indirectement à une augmentation du risque d'EM lors de la dispensation. Illustration peut en être faite par des formes orales liquides pédiatriques autorisées en France qui ne respectent pas les préconisations en matière d'osmolalité, d'excipients ou de conditionnement avec bouchon sécurisé. Par exemple, 3 médicaments contiennent une quantité totale d'éthanol pouvant être létale chez des enfants en âge d'être capables d'ouvrir les flacons : Digoxine nativelle® 5 µg/mL buv, Kaletra® 80/20 mg/mL buv et Norvir® 80

mg/mL buv. Parmi ces 3 spécialités, seul le Kaletra® possède un bouchon sécurisé. Globalement, seulement 59 % d'un panel représentatif de l'ensemble des spécialités possède un bouchon sécurisé (Waton, 2015).

La fabrication du médicament correspond à l'étape de dispensation, elle doit se faire dans le respect strict des Bonnes Pratiques de Préparation. Malgré l'expertise pharmaceutique et le double contrôle en vigueur, des erreurs peuvent survenir.

Des exemples sont disponibles dans la littérature ainsi que dans la presse étrangère. Une erreur de préparation par inversion de principe actif dans une préparation liquide réalisée pour un enfant de 8 ans a été commise. Ce dernier a reçu un sirop à base de baclofène dosé à 135 mg/mL (dose toxique) au lieu de tryptophane à 150 mg/mL ; cette erreur de préparation pharmaceutique a conduit au décès de l'enfant (CBC/Radio-Canada, 2016).

Les préparations magistrales et hospitalières ne bénéficient pas toujours des nombreux garde-fous des médicaments commercialisés comme : une efficacité et une sécurité démontrées, un contrôle analytique libératoire, des informations sur le bon usage et la pharmacovigilance. Il a été démontré que les préparations réalisées en pharmacie hospitalière présentaient beaucoup plus de non-conformités que les médicaments autorisés par les instances comme la FDA ou l'EMA. Un contrôle de teneur réalisé par la FDA en 2006 sur 36 préparations a mis en évidence que 33 % d'entre elles ne respectaient pas les spécifications, avec des concentrations comprises entre 68 et 268 % de la valeur cible. D'autres auteurs ont trouvé des résultats similaires avec 1,6 à 25,2 % de non-conformité et un intervalle de concentration de 0 à 450 % (Gudeman, Jozwiakowski, Chollet *et al.*, 2013).

Les résultats d'une étude multicentrique conduite en Palestine montrent que 22,4 % des doses prescrites étaient en sur- ou sous-dosage ; ceci est en accord avec les résultats de la littérature occidentale pour laquelle 0,15 % à 34,8 % des prescriptions comportent ce type d'erreur (Al-Ramahi, Hmedat, Alnajajrah *et al*., 2017). Les auteurs recommandent une meilleure communication entre cliniciens aux points de transition dans le parcours de soins du patient, l'intervention de pharmaciens cliniciens, l'informatisation de la prescription avec un système d'alerte d'erreur potentielle de dose paramétré.

Entre préparations hospitalières et magistrales, entre la ville et l'hôpital, l'enjeu de la dispensation est également associé à la continuité des traitements médicamenteux. Il apparaît probable que la variabilité des concentrations des formes orales liquides fabriquées soit une cause d'EM.

3.3.3 Administration

Les adaptations et les fractionnements de doses à partir de posologies et/ou de formes galéniques adultes sont une source importante d'EM (Schlatter, 2015). Elles peuvent d'emblée s'expliquer par les faibles doses administrées en pédiatrie ainsi que le calcul des doses quasiment toujours nécessaire en fonction du poids et/ou de la surface corporelle. Les doses maximales ont moins de notoriété que celles des adultes.

- Une étude portant sur les EM d'un facteur 10 avérées a recensé 252 cas en 5 ans, soit 3,8 % des EM constatées, dont 22 majeures. Parmi ces dernières, 6 sont liées directement à une confusion due aux multiples dosages commercialisés d'un même médicament. Les opioïdes sont les médicaments les plus impliqués. Les erreurs de dose lors de l'administration semblent plus élevées chez le nouveau-né, avec un petit poids, polymédiqué et hospitalisé pour une longue durée (Doherty, McDonnell, 2012).

- Un total de 135 signalements de risques d'erreurs et d'erreurs médicamenteuses avérées ou potentielles en lien avec l'utilisation ou l'absence de dispositifs d'administration ont été rapportées dans la base de données Erreurs Médicamenteuses de l'ANSM avant 2013 (Dahani, Durand, Cardona *et al.*, 2013). Parmi ceux-ci 109 sont des erreurs avérées dont 37 % ont entrainé la survenue d'effets indésirables (dont 48 % sont des effets graves, au sens de la pharmacovigilance) et 46 % sans effet. La survenue d'effet indésirable n'était pas renseignée dans 17 % des cas (n = 18). Cinquante six pour cent (61 cas) des cas d'erreur avérée concernent les enfants (2 – 11 ans), 32 % les nourrissons (35 cas) et 5 % les nouveau-nés (5 cas). Les parents ou proches du patient (85 %, n = 93) sont très majoritairement impliqués dans la réalisation de l'erreur ; les professionnels de santé le sont à hauteur de 10 % (n = 11). L'information n'est pas renseignée dans 5 % des cas (n = 5).

L'analyse des signalements extraits de la base de données EM a été très complexe. Plusieurs défaillances non interceptées sont souvent la cause d'une EM, qui peut être directement imputable au dispositif ou bien à une erreur humaine.

- Entre 2013 et 2015, l'ANSM a recensé 163 cas d'erreurs en lien avec un dispositif d'administration dans la base EM (ANSM, 2016). Parmi ces 163 cas, 129 (79 %) sont des erreurs avérées dont 53 % ont entrainé la survenue d'effets indésirables (dont 51 % sont des effets graves) et 26 % sans effet. Soixante et onze pour cent (92 cas) des cas d'erreur avérée concernent la population pédiatrique (nouveau-né, nourrisson, enfant).

Majoritairement, les parents ou proches du patient (74 %) sont impliqués dans la réalisation de l'erreur ; les professionnels de santé le sont à hauteur de 23 %. L'information n'est pas renseignée dans 3 % des cas. Des erreurs humaines sont en cause dans la majorité des cas

rapportés avec dans 58 % des cas l'administration d'un médicament avec le dispositif d'un autre médicament.

Dans 30 % des cas, les dispositifs d'administration peuvent être directement la cause de la survenue des erreurs, en lien avec une graduation dans une unité différente de celle de la posologie recommandée dans le RCP, ou dans plus de 30 % des cas avec un manque de lisibilité des graduations du dispositif d'administration.

3.3.4 Axes d'amélioration

Une partie des pistes pour prévenir la survenue d'EM découlent directement des facteurs contributifs qui viennent d'être mis en évidence. Une recherche spécifique mais non exhaustive dans la littérature paraît tout de même utile pour élargir le point de vue.

- La « Joint Commission » a proposé une stratégie globale pour réduire le risque d'EM :

  - standardiser les préparations et leur conditionnement,
  - établir un formulaire pédiatrique à jour avec des critères d'évaluation et de sélection selon l'utilisation thérapeutique,
  - limiter le nombre de formulations et dosages différents pour un médicament,
  - utiliser les seringues orales pour l'administration des formes orales liquides,
  - donner accès en ligne au sein de l'hôpital à des outils à jour comme des courbes taille-poids, des outils de calcul de dose, des données de dose minimale/maximale par principe actif,
  - paramétrer des alertes relatives aux doses dans le logiciel de prescription,
  - appliquer la traçabilité par data matrix si possible.

- La revue Prescrire a émis en 2011 vingt propositions pour améliorer le développement de médicaments dédiés à l'usage pédiatrique, à propos de la consultation publique au sein de l'Union Européenne « Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use » (Prescrire, 2011). Ces dernières seront reprises comme référence tout au long du document lorsqu'approprié. Parmi celles-ci, beaucoup concernent des problèmes pratico-pratiques intéressants le pharmacien hospitalier et les soignants comme :

  - l'élévation des exigences de qualité et de sécurité des conditionnements (n°4),
  - les étiquetages en matière de prévention des EM (n°6),

- les dispositifs doseurs (n°10 à 15),
- les bouchons de sécurité (n°16),
- le renforcement de l'information des soignants sur les effets indésirables des excipients (n°20).

Les auteurs concluent que la priorité doit être donnée à la protection des enfants en prenant en compte la pratique courante du hors-AMM en pédiatrie et l'enjeu du conditionnement qui inquiète quant aux nombreuses non qualités à risque d'EM.

- L'ANSM communique régulièrement aux professionnels de santé via la liste de diffusion quotidienne et via des campagnes de communication à destination du grand public. L'une d'elle intitulée « Ne vous mélangez pas les pipettes ! » a été publiée en 2013 pour sensibiliser le grand public suite au travail du guichet des EM.

- La réduction du risque d'EM passe par la standardisation des étapes pour une qualité assurée : la fabrication, le contrôle, le stockage, la délivrance, le stockage puis l'administration. Le circuit de la fabrication au contrôle devra être décrit dans une procédure interne connue des protagonistes, du préparateur en pharmacie au technicien de laboratoire jusqu'au pharmacien.

L'étape de fabrication doit être décrite par un mode opératoire prenant en compte également l'étiquetage des conditionnements primaires, secondaires et de la seringue. Le contrôle analytique doit également bénéficier d'un mode opératoire.

La réalisation d'un Protocole Thérapeutique Médicamenteux Infirmier informatisé via le logiciel de prescription permettrait de sécuriser l'administration de la préparation et de réduire les erreurs de prescription, de reconstitution et d'administration.

- Formation

Une étude interventionnelle conduite en Malaisie auprès de nourrissons a montré qu'une action de formation auprès des infirmiers a permis de réduire de façon significative la proportion totale d'EM lors de l'administration, passant de 44,3 % avant à 28,6 % après (Odds-Ratio = 3 ; p <0,001). L'action de formation entreprise a consisté en une présentation des résultats d'EM constatés lors de la 1ère phase de recueil suivie d'une session de questions-réponses pour une durée totale d'une heure. Les EM les plus fréquemment rencontrées ont été des erreurs de technique d'administration et de préparation du médicament. L'absence d'agitation des suspensions avant utilisation a été la troisième cause la plus fréquente d'EM (Chua, Choo, Sulaiman *et al.*, 2016).

Cette première partie a permis d'entrevoir les enjeux du développement de formes orales liquides destinées à la population pédiatrique ainsi que le continuum qui doit exister entre les exigences règlementaires destinées à la commercialisation de formulations et les pratiques de fabrication hospitalière. L'objectif peut se résumer à la nécessaire mise à disposition d'une préparation adaptée et sûre dont l'impact devrait pouvoir se mesurer en terme de réduction du risque d'erreur médicamenteuse.

PARTIE 2. Initiatives récentes

Le développement d'une formulation orale liquide pédiatrique est une tache complexe qui exige des considérations multiples. Parmi celles-ci figurent le goût, le choix des excipients, le conditionnement ou encore la stabilité.

Le but de cette seconde partie est de faire un point sur les initiatives récentes dans le domaine des formulations orales liquides pédiatriques dans l'optique d'appliquer les recommandations les plus actuelles à la préparation en pharmacie hospitalière. Après un état des lieux des formulations réalisées à travers le monde, la place des véhicules prêts à l'emploi sera analysée à travers les critères de sélection issus de la littérature pour déterminer la qualité des formulations étudiées.

1 Etat des lieux : variabilité des formulations

1.1 Les Formulaires

La variabilité des formes pharmaceutiques fabriquées est possiblement visible au niveau international, européen et au sein d'un même pays, et ce malgré les démarches d'harmonisation en cours.

- Le Formulaire national français

Le Formulaire national est un « document de standardisation de la qualité des préparations réalisées en petites séries et stockées » (ANSM, 2016). Ce recueil de monographies est publié sous l'égide de l'ANSM en application des articles L. 5112-1 et R. 5112-4 du Code de la Santé Publique selon les exigences relatives à la Pharmacopée française et à la Pharmacopée Européenne. Il rassemble les préparations réalisables en officine ou à l'hôpital. Cependant, sa portée a des limites car le volume de monographies disponibles demeure en deça de l'offre de fabrication réellement proposée par les pharmaciens, notamment hospitaliers.

Le Formulaire national comprend 37 monographies en avril 2017 (Tableau VIII). Parmi les formes galéniques décrites, 8 sont destinées à l'usage pédiatrique mais une seule solution buvable est décrite, il s'agit de la « SOLUTION BUVABLE DE GLYCEROL A 0,644 g/mL », préparation qui satisfait à la monographie de la Pharmacopée Européenne « Préparations liquides pour usage oral - Solutions, émulsions et suspensions buvables (0672) ».

Effectivement, les gélules sont les formes les plus populaires auprès des pharmaciens hospitaliers, du moins il y a quelques années encore comme le témoignent le Formulaire national, le rapport de l'ANSM (ANSM, 2010) ou encore la littérature (Brion, Nunn, Rieutord *et al.,* 2013).

Tableau VIII. Liste des préparations hospitalières figurant au Formulaire national et adaptation à l'usage pédiatrique.

Préparations hospitalières figurant au Formulaire national	Destinée à l'usage pédiatrique
Alcool coloré bleu patenté V (60 pour cent V/V) (2010) (15/02/2012)	
Alcool iodé à 1 pour cent (2007) (15/02/2012)	
Bâtons au nitrate d'argent à 633 mg/g (2012) (15/02/2012)	
Cérat cosmétique (2010) (15/02/2012)	
Cérat de Galien (2010)	
Cérat de Galien modifié (2010) (15/02/2012)	
Cérat glycériné (2012) (15/02/2012)	
Collodion (1994) (15/02/2012)	
Comprimés placebo à usage thérapeutique (2007) (15/02/2012)	
Crème oléocalcaire (2007) (15/02/2012)	
Comprimés placebo à usage thérapeutique (2007) (15/02/2012)	
Gélules de bicarbonate de sodium (0,125 g - 0.25 g - 0,5 g - 1g) (2007) (15/02/2012)	Oui
Gélules de carmin de cochenille (2010) (15/02/2012)	Oui
Gélules de chlorhydrate d'amiodarone (5 mg à 200 mg) (2017) (30/12/2016)	Oui
Gélules de chlorure de sodium (0,5 g - 1 g) (2007) (15/02/2012)	Oui
Gélules de spironolactone 0,5 à 25 mg (2017) (30/12/2016)	Oui
Gélules placebo à usage thérapeutique (2007) (15/02/2012)	
Glycérolé à l'oxyde de zinc (2007) (15/02/2012)	
Glycérolé d'amidon (2007) (15/02/2012)	
Gélules de nadolol (1 mg à 50 mg) (2017) (30/12/2016)	
Liniment calcaire (2007) (15/02/2012)	Oui
Mélange de Bonain (2012) (07/06/2012)	
Mélange pour tisanes pour préparations officinales	

(2013) (01/08/2013)	
Pâte à l'oxyde de zinc (2007) (15/02/2012)	Oui
Pâte zincique à l'eau (2007) (15/02/2012)	
Pommade à l'acide salicylique (2007) (15/02/2012)	
Pommade à l'argent colloïdal (2007) (15/02/2012)	
Pommade à l'oxyde de zinc (2007) (15/02/2012)	Oui
Pommade camphrée (10 pour cent - 20 pour cent) (2007) (15/02/2012)	
Pommade cupro-zincique (2008) (15/02/2012)	
Potion gommeuse (2012) (15/02/2012)	
Préparation simplifiée de solutions éthanoliques de titre approprié (2007) (15/02/2012)	
Sirop placebo à usage thérapeutique (2007) (15/02/2012)	
Sirop simple (1992) (15/02/2012)	
Solution d'acétate basique de plomb (2012) (15/02/2012)	
Solution buvable de glycérol à 0,644 g/mL (2014) (01/07/2014)	
Solution stérile de céfuroxime à 10 mg/mL pour injection intracamérulaire (2010) (15/02/2012)	
Suspension à l'acétate basique de plomb pour usage vétérinaire (2012) (15/02/2012)	

Etant donné que le Formulaire reflète la réalité, la gélule est bien plus fabriquée en France que les solutions/suspensions buvables. Cependant, ces capsules à enveloppe dure ne sont pas recommandées du fait de l'immaturité de la déglutition avant l'âge de 6 ans. En pratique, les gélules sont ouvertes pour être mises en suspension et administrées via un liquide après simple ou double dilution. La particularité est que le médicament n'est pas fourni sous forme prête à l'emploi mais nécessite une modification galénique ; de fait elle implique un transfert de responsabilité pharmaceutique vers le personnel infirmier et s'accompagne d'un risque d'EM.

Une monographie type de gélule est organisée selon plusieurs chapitres avec tout d'abord une définition de la formule et de ses composants, suivie du descriptif de la préparation et des caractères de la formulation. Ensuite, il est décrit au moins 2 méthodes d'identification ainsi que 2 méthodes de dosage dont une de chromatographie liquide. L'applicabilité des essais d'uniformité de masse et de teneur est mentionnée au chapitre éponyme. Pour finir, il

est notifié les caractéristiques de l'étiquetage, la durée de conservation et la classe thérapeutique du principe actif.

L'inscription d'une monographie nécessite le dépôt d'une demande d'inscription au Formulaire national, qui est suivie d'une évaluation de la qualité de la formulation puis de sa publication éventuelle après consultation publique.

Une action d'amélioration pourrait consister en l'harmonisation d'un livret des préparations hospitalières au sein et au-delà d'un groupement hospitalier de territoire pour éviter les ruptures au cours de la prise en charge ville-hôpital.

- Le Formulaire Thérapeutique Magistral belge

Le Formulaire thérapeutique magistral (FTM) a vu le jour en 2003 sous l'égide de la Commission de la Pharmacopée belge. Il est édité sous la direction de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et disponible sous une 3ème version actualisée et approuvée par Arrêté royal du 22 juin 2016 (AFMPS, 2016). Il est composé de monographies qui débutent par une introduction générale sur les aspects thérapeutiques suivant les données d'utilisation du RCP et se poursuivent par la description des préparations magistrales avec « indications spécifiques, composition, mode opératoire, mode de conservation, mode de délivrance, durée de validité, durée limite d'utilisation et posologie ». Elles ont été validées du point de vue galénique et analytique.
A noter qu'un Formulaire est spécifiquement dédié aux médecins, il comprend plus d'informations sur les indications que sur la formulation galénique. L'intervalle de teneur qui norme la stabilité des préparations est 90,0 – 110,0 % sauf pour les triturations (95,0 – 105,0 %). La durée de validité est fixée à un maximum de 2 mois, extensible jusqu'à 12 mois sous réserve de preuve de stabilité. La durée limite d'utilisation est au maximum de 2 mois après ouverture.
A noter que pour toutes les préparations unidoses dont la teneur unitaire en substance active est inférieure ou égale à 10 mg, un surdosage de 5 % de la teneur déclarée en substance active doit être appliqué (afin de compenser les pertes lors de la préparation).

La majorité des monographies sont dédiées aux préparations à visée dermatologique, en accord avec la vocation initiale du FTM.
Parmi les 148 monographies, 54 sont destinées à l'administration par voie orale systémique, 34 décrivent des gélules, 6 des suspensions, 5 des solutions, 2 des gouttes et 7 des sirops. Neuf monographies sont destinées à la population pédiatrique : les 6 suspensions, 1 solution et 2 sirops. On observe une forte proportion de solutions/suspensions/gouttes buvables par rapport aux gélules, beaucoup plus qu'au sein du Formulaire national français. Il n'est pas utilisé de véhicule prêt à l'emploi pour ces formulations.

Pour les formes orales liquides le solvant le plus utilisé est l'eau purifiée ; les autres excipients peuvent être l'éthanol, le propylèneglycol, le glycérol ainsi que des antioxydants, des complexants, des tensioactifs, des viscosifiants, des colorants, des arômes, des édulcorants, des conservateurs antimicrobiens et des tampons.

L'eau conservante définie au chapitre B-I-3-a.10 du FTM est constituée d'eau purifiée additionnée de parahydroxybenzoate de propyle à 0,02 % et de parahydroxybenzoate de méthyle à 0,08 %. Elle sert de base à la formulation de la plupart des solutions, suspensions et sirops destinés à la voie orale systémique. Pour les suspensions orales, la gomme xanthane et la dispersion à 4 % de cellulose microcristalline et carmellose sodique - Avicel RC 581® - ont été retenues comme agents viscosifiants. Les sirops peuvent être constitués d'eau conservante additionnée de sirop simple, d'arôme banane et par exemple d'acide citrique anhydre. Dans les sirops sans sucre, le sirop simple est remplacé le plus souvent par le sorbitol liquide non cristallisable édulcoré avec de la saccharine sodique.

Le dispositif d'administration recommandé est « une cuillère ou un godet, pour les volumes de 5 mL ou multiples de 5 mL, ou une seringue pour administration orale pour les autres volumes ».

- USP Compounding compendium

Le formulaire publié par la Pharmacopée des États-Unis - l'United States Pharmacopoeia (USP) - contient 175 monographies. Parmi celles-ci, 94 formules contiennent un principe actif destiné à l'usage humain par voie orale, 69 sont des suspensions, 20 sont des solutions et 5 sont des sirops ou des teintures (USP, 2017). Les 81 autres monographies représentent d'autres formes galéniques (pommades, pâtes, extraits fluides, émulsions, …) et des préparations destinées à l'usage vétérinaire. Il est donc surprenant ici de ne pas trouver de monographies concernant une forme orale solide dans ce référentiel qui apparaît particulièrement d'actualité. De plus, des monographies utilisant les véhicules pour solution (Ora-Sweet®) et pour suspension (Ora-Plus®) sont disponibles par l'intermédiaire de cette Pharmacopée américaine.

Une monographie type mentionne le : nom du principe actif ou de la préparation, sa définition, son conditionnement, ses conditions de stockage, les exigences d'étiquetage et les spécifications qui consistent en une série de tests accompagnés de leur procédure et des critères d'acceptation des résultats d'analyse.

L'USP sélectionne les révisions/nouvelles monographies puis laisse une période d'interaction par consultation publique de 90 jours ; ensuite le groupe d'experts juge de la

pertinence de la demande de révision/d'inscription pour décider de la suivre, de la reporter ou de l'annuler.

1.2 La littérature

- A l'échelle de l'Union Européenne (Brion, Nunn, Rieutord *et al.,* 2013).

Une étude anglaise a recensé les 20 préparations orales les plus exécutées dans 16 pays de l'Union Européenne et a montré qu'il existe une grande variabilité dans l'activité de fabrication puisque ce sont les formulations orales liquides qui prédominent en Angleterre et en Suède, les gélules en France et en Espagne, les poudres en Finlande et en Italie.
Une partie de ces préparations existaient sous une formulation alternative disposant d'une AMM dans d'autres pays hors Union Européenne, tels que les États-Unis et l'Australie.

Au-delà de la forte variabilité dans les préparations, il existe un manque d'informations concernant leur stabilité et la qualité des matières premières utilisées pour leur fabrication. Une harmonisation règlementaire est nécessaire pour faciliter l'importation ou l'autorisation d'alternatives thérapeutiques adaptées.

Une étude a comparé en 2007 la disponibilité sur les marchés serbes, allemands et états-uniens de formulations adaptées à l'âge utilisables chez les enfants de moins de 12 ans, par classe thérapeutique. Le nombre de médicaments destinés à la voie orale était de 204 aux États-Unis, 235 en Allemagne et 156 en Serbie. Seuls 21,2 à 47,7 % de ces médicaments sont appropriés pour les classes d'âges concernées. Une forte variabilité existe selon les classes thérapeutiques, sachant qu'aucun médicament de la sphère cardiovasculaire n'est disponible en Serbie et aucun antiparasitaire en Serbie ou en Allemagne.

Il existe donc des différences significatives entre les pays au sein de l'Union Européenne et avec les États-Unis quant au nombre, à la proportion et au type de médicaments destinés à la voie orale adaptés aux classes d'âge pédiatriques. Elles s'expliquent par des différences règlementaires qui ont été partiellement harmonisées par le RPE de 2006 (Bajcetic, Kearns, Jovanovic *et al*., 2015).

- Variabilité en Suisse (Fonzo-Christe, Di Paolo, Brunner *et al*., 2010)

En Suisse, 25 à 40 % des médicaments ne sont pas adaptés à leur utilisation en pédiatrie et doivent donc être fabriqués en pharmacie hospitalière ou importés. Ces deux solutions engendrent des problèmes de disponibilité de l'information (étiquetage, notice d'utilisation) et de continuité des soins (préparation disponible, autorisation d'importation, remboursement) lorsque les médicaments doivent être importés. Une étude a montré en 2010 que parmi les 499 préparations pédiatriques et de néonatalogie recensées dans le pays, la moitié sont

destinées à la voie orale et seulement 21 % sont des solutions ou des suspensions orales. Les préparations hospitalières sont majoritaires dans les CHU alors que les préparations magistrales le sont dans les autres hôpitaux. Des médicaments sont importés lorsqu'il n'existe pas de formulation adaptée ou de préparation injectable sur le marché suisse ou si ce sont des principes actifs jugés importants (médicaments de soins intensifs par exemple).

- Variabilité aux États-Unis (Rood, Engels, Ciarkowski *et al.*, 2014)

Un état des lieux a été réalisé en 2014 à l'échelle d'un état américain - le Michigan - où environ 60 % des solutions orales délivrées ne sont pas commercialisées et doivent être fabriquées par les pharmaciens hospitaliers et d'officine. Deux tiers des 163 pharmacies de l'état fabriquent des solutions orales, dont la concentration est déterminée dans deux tiers des cas selon des publications scientifiques. Un minimum de 3 concentrations différentes sont rapportées pour la majorité des médicaments [extremums : 1-9]. Les 147 médicaments fabriqués l'ont donc été selon 470 concentrations différentes, avec un intervalle entre la plus faible et la plus forte concentration compris entre 5 et 50. Pour le cas de la clonidine, 6 concentrations différentes sont rapportées. Ces variations de concentration sont à risque d'EM selon les pharmaciens interrogés.

D'un point de vue pratique, la majorité des pharmacies fabriquaient moins de 5 formulations orales liquides par semaine ; 8,6 % d'entre elles ont rapporté une erreur de fabrication dans les 12 derniers mois.

La variabilité de formulation constitue un risque d'EM pour les patients. De plus elle va à l'encontre de la flexibilité offerte par ces formulations qui permettent de moduler la dose par le volume administré et non par la multiplicité des concentrations.

- Besoin de standardisation pour faciliter l'évaluation, améliorer l'efficience des préparations et limiter le risque d'EM (Engels, Ciarkowski, Rood *et al*., 2016).

Une solution a été proposée par la même équipe du Michigan pour uniformiser les concentrations des formulations orales liquides pédiatriques. Des concentrations standards ont été proposées et adoptées par les pharmaciens puis diffusées aux prescripteurs et aux pharmaciens.

Cette démarche volontaire a été accueillie favorablement par la plupart des pharmacies, elle est perçue comme ayant réduit le risque d'erreurs aux points de transition dans le parcours de soins des enfants recevant des formulations orales liquides. La nécessité de l'initiative de normalisation a été reconnue par 77 % des répondants au sondage et l'adoption des normes a été observée par 57 % des interrogés. En outre, 70 % des répondants au sondage ont été d'accord pour dire que l'adoption des normes a amélioré la sécurité des patients. Pour

conclure, la création et l'adoption de normes par une proportion importante de répondants et leur avis qu'elle améliorait la sécurité des patients sont un encouragement à poursuivre.

Les pharmaciens et médecins du Michigan ont donc concrétisé ce projet financé par la FDA dans le cadre de la thématique « Des interventions innovantes et des collaborations pour améliorer l'utilisation sûre des médicaments » par une 3ème et dernière étape qui est la création d'un site web répertoriant les 104 concentrations standards proposées pour harmoniser l'activité de fabrication dans cet état. Les résultats sont consultables sur un site web qui propose une monographie de chaque formule accessible ici : http://www.mipedscompounds.org/standard-formulations. Elles ont une validité externe forte mais laissent entrevoir deux limites : elles sont majoritairement préparées dans Ora-Blend® ou le mélange 1 :1 Ora-Plus®/Ora-Sweet® et à partir de comprimés plutôt que de MPUP.

- Le modèle français

L'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) a conduit une mission sur les PH et PM dont l'objectif est de réaliser une mise au point qualitative et quantitative des préparations réalisées au cours de l'année 2014. Le résultat des 102 réponses obtenues auprès de Pharmaciens hospitaliers français a mis en évidence le rôle indispensable des préparations à l'hôpital pour des besoins non couverts par les industriels, avec :

- 2100 préparations (PM et PH),
- 432 principes actifs,
- 1,2 millions d'unités préparées en 2014.

Le rapport détaillé sera présenté aux pharmaciens des PUI qui le désirent courant 2017.

Outre cet état des lieux national qui s'annonce très complet, un questionnaire ciblé a été mis au point par nos soins et soumis aux pharmaciens hospitaliers pour établir un bilan des préparations orales liquides pédiatriques en pharmacie hospitalière francophone. D'un point de vue méthodologique, ce questionnaire a été créé via Google Forms® (Google Inc., Californie, États-Unis). Il a ensuite été envoyé par mail aux représentants régionaux d'internes en pharmacie hospitalière pour cibler de manière indirecte les pharmaciens hospitaliers ; il a été suivi d'une relance. De plus, un addressage direct par mail a été réalisé auprès de 35 pharmaciens hospitaliers d'Île-de-France, adresse mail obtenue via le site internet de l'Agence Régionale de Santé. Un envoi supplémentaire a été fait directement à un pharmacien suisse et aux pharmaciens hospitaliers wallons via le forum de l'Association Francophone des Pharmaciens Hospitaliers Belges.

Le contenu de ce sondage a été défini en accord avec un expert et a bénéficié d'une relecture extérieure. Les questions s'articulent autour de 4 thèmes :

- la fabrication, avec des questions relatives au nombre de préparations hospitalières et magistrales réalisées sous forme orale liquide ou solide, le mode de fabrication, l'utilisation ou non d'un véhicule prêt à l'emploi, ainsi que les 3 formulations les plus fabriquées,
- le contrôle, pour savoir si les pharmaciens réalisent un contrôle de teneur de ces formulations et s'ils réalisent des études de stabilité ou s'appuient sur la littérature pour en déterminer la durée de validité,
- l'administration, avec la confrontation aux difficultés rencontrées et la connaissance de l'initiative PaedForm,
- l'utilisation de la clonidine en pédiatrie, avec les indications et la forme galénique dispensée.

Les résultats obtenus sont limités d'un point de vue quantitatif puisque seuls 11 pharmaciens ont répondu au questionnaire, mais de manière complète. Les résultats exhaustifs sont présentés en Annexe A, une synthèse est disponible ci-dessous et dans le Tableau IX :

- dix d'entre eux réalisent des préparations magistrales et hospitalières [200-321000 unités par an] destinées à la population pédiatrique mais seuls 9 réalisent des formulations orales liquides,
- deux réalisent 4 formulations orales liquides différentes, les 7 autres en réalisent 10, 14, 15, 17, 19, 28 et 47 [10-6694 unités par an]. Le principe actif est utilisé à la fois sous forme de MPUP et de formes orales solides commercialisées par 7 pharmaciens,
- neuf d'entre eux utilisent des véhicules prêts à l'emploi: Inorpha® (n = 5), Ora-Plus® – OraSweet® – Ora-Blend® (n = 5), Syrspend® (n = 4),
- un centre utilise Inorpha® et Syrspend®, 3 utilisent Inorpha® et au moins un véhicule de la gamme Ora®. Seul Syspend® serait disponible en Belgique. Les formulations réalisées à l'aide de ces véhicules sont : acide ursodésoxycholique 20 mg/mL ; azathioprine 10 mg/mL ; colistine sulfate 100000 UI/mL ; déxaméthasone 1 mg/mL (n = 2) ; hydrate de chloral 250 mg/mL ; hydrocortisone ; mélatonine 2 mg /mL (n = 2) ; méthotrexate 2,0 mg/mL et 2,5 mg/mL ; oméprazole 4 mg/ml ; pyridoxine 25 mg/mL ; spironolactone ; sulfadiazine ; spironolactone (n = 2) ; valganciclovir 60 mg/mL,

- trois réalisent partiellement et 1 complètement un contrôle de teneur des préparations orales liquides parmi les 9 qui en fabriquent, ceci par UPLC, CLHP-UV, CLHP-UV et spectroscopie UV.
- les indications de la clonidine en pédiatrie sont multiples : 3 hôpitaux l'utilisent en péri-opératoire (suspension, comprimé), 2 pour le test de l'hormone de croissance sous forme gélule et comprimé, 1 pour le sevrage de nouveau-nés de mère héroïnomane (solution), 1 en psychiatrie infantile sous forme de gélules et 1 centre comme anti-hypertenseur (injectable, comprimé).
- seuls 3 des 11 pharmaciens connaissent l'initiative PaedForm.

Tableau IX. Données relatives aux préparations de formes orales destinées à la population pédiatrique recueillies auprès d'hôpitaux français et belges.

Pays	**France**								**Belgique**	
Etablissement	CHU ; Hauts-de-France	CHU ; Ile-de-France	CH ; Hauts-de-France	CHU ; Pays de la Loire	CHU ; Ile-de-France	CHU ; Bretagne	CHU ; Rhône-alpes	CHU ; Nancy	CH ; Liège	CH ; Namur
Magistrales (unités par an)	40131	8388	2000	2964	5000	17623 (357 buvables, 17266 gélules)	12000	15000	1999	50000
Hospitalières (unités par an)	40490	17837	26	4143	200	40844 (dont 2340 buvables, 34507 gélules)	16000	321000	166	30000
Formulations orales liquides (unités par an)	19	10	4	10	4	47	14	0	17	15
Préparations orales liquides (unités par an)	2137	28	20	468	150	6694	150	0	336	30000
Forme de matière 1ère	Orale solide ; MPUP								Orale solide ; MPUP	MPUP
Véhicule(s) prêt(s) à l'emploi utilisé(s)	Inorpha®, Ora-Sweet®, Ora-Plus®, Ora-Blend®	Inorpha®, Ora-Sweet®, Ora-Plus®	Syrspend®	Inorpha®, Ora-Sweet®, Ora-Plus®, Ora-Blend®	Inorpha®, Ora-Blend®	Inorpha®, Syrspend®	Ora-Sweet®, Ora-Plus®, Ora-Blend®	Non	Syrspend®	
Formulations les plus réalisées	Méthotrexate ; mélatonine ; azathioprine	Azathioprine ; spironolactone	Sulfa-diazine ; hydro-cortisone ; spirono-lactone	Dexa-méthasone ; méthotrexate ; acide ursodésoxy-cholique	ND	Mélatonine ; dexaméthasone ; colistine sulfate	Spirono-lactone ; pyridoxine ; hydrate de chloral	NA	Omé-prazole ; Val-ganciclovir	ND

Etudes de stabilité	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non
Contrôle de teneur ; méthode	Oui ; UPLC	Oui, en partie ; CLHP-UV	Non	Oui, en partie ; CLHP-UV	Non	Oui, en partie ; CLHP-UV	Non	Oui ; Potentiométrie, UV, CLHP-UV	Non	Non
Utilisation de la Clonidine	Solution ; péri-opératoire	Non	Gélules ; psychiatrie	Test de stimulation de l'hormone de croissance ; CATAPRESSAN® cpr	Non	Péri-opératoire, sevrage des nouveau-nés ; CATA-PRESSAN® cpr et susp	Test hormone de croissance ; gélule	Péri-opératoire, sevrage des nouveau-nés ; CATA-PRESSAN® cpr et inj		Non

* NA : Non Applicable ; ND : Non Documenté

Ces résultats vont dans le sens d'une modernisation de l'activité de préparation avec l'utilisation d'un ou de plusieurs véhicules prêts à l'emploi. Une grande variabilité persiste dans les formes galéniques délivrées. Un répondant a notifié que des pharmacies d'officine de leur territoire ne souhaitent pas préparer de formes buvables ; les médecins hospitaliers ayant eu des cas de réticence à ce sujet ont déjà proposé quelques fois le retour aux gélules.

2 Les initiatives récentes

2.1 PaedForm

Le « Paediatric Formulary » (PaedForm) ou Formulaire national Européen pédiatrique est destiné à devenir un recueil de monographies de formulations extemporanées destinées à la population pédiatrique. Ce projet a été lancé en novembre 2015 par le Comité Européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (CD-P-PH) et la Commission européenne de Pharmacopée.

- Mission

Actuellement en cours d'élaboration, il a pour objet de sélectionner les formulations selon des critères qui viennent d'être définis pour harmoniser les formulaires nationaux des états membres. Les préparations concernées dans ce cadre pourront être préparées à l'avance et stockées. Il vise à fournir aux cliniciens et aux pharmaciens des formulations appropriées facilement accessibles en ligne dans toute l'Europe pour les médicaments pédiatriques ne bénéficiant pas d'une AMM spécifique.

Le choix des premières monographies de formules pédiatriques pourrait s'orienter sur les préparations les plus réalisées et en plus grand nombre par les pharmacies. La sélection donnera la priorité à celles qui répondent à un besoin thérapeutique fréquent et non encore couvert ou à celles qui apportent une sécurité de traitement accrue. Elle se fera parmi les formulaires nationaux ou régionaux déjà existants, ce qui pose la question de la place de la France dont le Formulaire national n'est que partiellement orienté face aux besoins pédiatriques. De plus, la sélection ne doit pas entrainer de mise à l'écart de préparations destinées aux maladies pédiatriques rares pour lesquelles les monographies européennes seraient très utiles.

- Intérêt thérapeutique, justification clinique et qualité.

Le groupe d'experts a explicité ces critères - un point fort au niveau méthodologique - qui standardisent la qualification des formulations destinées à figurer dans PaedForm. PaedForm articule ses 7 critères de sélection autour de 3 axes d'analyse qui représentent l'exigence pour une monographie de formulation extemporanée (Figure 1).

Figure 1. Critères de sélection des monographies selon PaedForm (d'après Leutner, 2015)

Ils peuvent être utilisés pour constituer une grille d'analyse des formulations au sein de véhicules prêts à l'emploi, répartis comme ci-dessous :

Intérêt thérapeutique et justification clinique

1. **Principe actif** : validé dans la population cible : pas de signal de pharmacovigilance, pas de retrait du marché, bénéfice thérapeutique démontré et utile en pratique courante, principe actif ayant l'AMM dans d'autres populations (*ie* chez l'adulte).
2. **Excipients** : non toxiques.
3. **Formulation :** absence de forme commerciale équivalente existante. Dosage de la formulation adapté à l'âge.

Critères de qualité de la préparation

4. **Production** : processus de fabrication décrit et reproductible.
5. **Formulation** : tous les composants satisfont aux exigences de la Pharmacopée européenne ou à celles des Pharmacopées nationales.
   Tous les excipients nécessaires par leur fonction et compatibles.
   Composition qualitative et quantitative définie.
6. **Tests** : contrôles en cours de fabrication ou contrôles analytiques sur le produit fini.
7. **Conservation** : démonstration de la stabilité chimique, physique et microbiologique
   Durée de conservation validée dans le conditionnement du produit fini.
   Conditionnement de qualité Ph. Eur.

2.2 EuPFI

L'« European Paediatric Formulation Initiative » (EuPFI) est un consortium constitué d'experts en formulations pédiatriques et de dix firmes pharmaceutiques, 5 universités, un hôpital et de l'agence européenne du médicament (EMA) en tant que membre observateur. Créé à Londres en 2007, il a pour objectif global d'accélérer le développement de médicaments meilleurs et plus sûrs pour les enfants en prenant en compte les enjeux du développement des formulations pédiatriques, par la recherche et la diffusion d'informations.

EuPFI est constitué de 5 groupes de travail centrés sur (1) l'adaptation des formulations à l'âge, (2) les biopharmaceutiques, (3) les dispositifs d'administration, (4) les excipients et (5) l'évaluation du goût. Les avancées se font par des réunions présentielles deux fois par an, des téléconférences mensuelles faisant le point sur le travail individuel ; l'ensemble est valorisé par des publications et une conférence annuelle. Les groupes avancent selon des objectifs et produisent des résultats synthétisés dans le Tableau X.

Tableau X. Objectifs et production des groupes de travail EuPFI sur les formulations pédiatriques (d'après Salunke, Liu, Batchelor *et al.*, 2016).

Groupe de travail	Activités
(1) Adaptation des formulations à l'âge	Objectif : évaluer les médicaments développés dans le cadre d'une demande d'AMM auprès de l'EMA et soutenir la mise en œuvre des actions d'amélioration proposées. Etude de la balance bénéfice-risque des formulations selon des critères liés à la voie d'administration et aux excipients en matière de sécurité, d'efficacité, de coût, de qualité d'utilisation et de praticité pour les patients. Recommandations à tous les acteurs du médicament (industriels, institutions, chercheurs académiques). Etude des différences d'acceptabilité entre classes d'âges et entre formes galéniques. Evaluation des caractéristiques et de la méthodologie permettant le développement de formulations ayant une meilleure acceptabilité chez les enfants. Suivi de l'harmonisation des formulations adaptées à l'âge par les industriels, après publication de recommandations dans ce sens. Les formulations à libération prolongée et globalement les différentes voies d'administration doivent être étudiées.
(2) Biopharmaceutiques	Objectif : améliorer la connaissance de la libération et de la dissolution du médicament via une meilleure description anatomo-physiologique du tube digestif et de son évolution au cours de la croissance concernant notamment la perméation des principes actifs, en développant des méthodes d'évaluation *in vitro*. L'étude des interactions médicament-aliments pour mettre à disposition des recommandations issues d'essais *in vitro*

	transposables *in vivo*, et permettre le développement d'un médicament plus sûr en un minimum de temps. Etude de l'effet des excipients sur les propriétés biopharmaceutiques et donc sur la biodisponibilité, enjeu pour le futur proche.
(3) Dispositifs d'administration	Objectif : apporter de l'information pour le développement de dispositifs adaptés, accessibles, précis et faciles d'utilisation permettant d'améliorer l'observance. Etat des lieux des connaissances et de l'utilisation des dispositifs d'administration dédiés aux voies orale et pulmonaire en pédiatrie, chez les soignants et auprès de l'entourage. Développement de règles pour la conduite d'études auprès des utilisateurs ; étude des connaissances méthodologiques et règlementaires à apporter aux industriels pour le développement des dispositifs d'administration.
(4) Excipients	Implémentation de la base de données « Safety and Toxicity of Excipients in Pediatrics » (STEP) regroupant diverses sources d'information institutionnelles ou académiques et des données cliniques ou non cliniques. Une mise à jour continue amène pour l'heure à la description de 40 excipients à disposition du public hospitalier, industriel ou institutionnel pour faciliter l'émergence de formulations plus sûres.
(5) Evaluation et masquage du goût	Objectif : améliorer la compréhension des méthodes d'évaluation du goût utilisées lors de la mise au point de formulations et des possibilités de masquage du goût. Conception et étude d'une langue artificielle ayant une bonne corrélation avec le goût humain, permettant une meilleure orientation des choix galéniques lors de la mise au point d'un médicament. Etudier la tolérance des excipients et étendre le domaine d'application des langues électroniques.

Pour élargir le point de vue, il faut considérer rapidement les initiatives similaires menées aux États-Unis avec le consortium « United States Paediatric Formulation Initiative (USPFI) » qui a vu le jour en 2005 dans le contexte règlementaire du BPCA ou ailleurs avec le « Global Research in Paediatrics (GRiP) ».

L'USPFI créé par l' « Eunice Kennedy-Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) » a pour objet l'amélioration des formulations en pédiatrie. Son travail s'articule initialement autour de 3 groupes de travail : scientifique, économique, goût et saveur. Le but est d'assurer l'efficacité, la sécurité et le bon usage des médicaments dans cette population (NICHD, 2005). Cette initiative n'est pas liée directement au formulaire de l'USP.

Le GRiP est un réseau de scientifiques qui a pour objectif global de renforcer le développement et l'utilisation sûre de médicaments en pédiatrie. Le point de départ de la réflexion est le manque d'informations relatives au bon usage en ce qui concerne la posologie, le suivi thérapeutique et les modalités d'administration. Le projet mobilise des institutions européennes, nord américaines et japonaises ; il est financé par l'Union Européenne et coopère avec l'Organisation Mondiale de la Santé. Plusieurs groupes de travail fonctionnent selon une organisation matricielle pour produire des recommandations à propos de : formation et éducation ; épidémiologie et études post-AMM ; outils d'interopérabilité ; études cliniques pédiatriques ; développement de médicaments pour les nouveau-nés. Le sujet de recherche principal est la pharmacologie clinique pédiatrique avec la production de données issues de consensus, d'outils et de méthodes à destination des chercheurs dont ceux de l'industrie pharmaceutique, des institutions et du patient. Les productions sont consultables sur leur site web : http://www.grip-network.org/index.php/cms/en/home.

Il existe un risque de redondance des actions entre les diverses organisations à l'échelon international avec risque de recouvrement des recommandations, de perte d'efficience des acteurs et de limitation de la portée de leur travail. Ceci paraît compréhensible mais évitable par la prise de conscience qu'en ont les intéressés. Effectivement, on peut constater que le GRiP travaille sur la pharmacologie, mais par contre l'USPFI tout comme l'EuPFI avancent sur les formulations en pédiatrie. Une illustration de cette prise de conscience est la coopération entre ces deux derniers qui a donné naissance à la base de données STEP « Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics ». En guise d'ouverture, un atelier transatlantique a eu lieu en juin 2016 organisé par « M-CERSI (University of Maryland's Center of Excellence in Regulatory Science) » et financé par la FDA en partenariat avec l'université du Maryland pour partager les expériences et arriver à des consensus facilitants le développement de médicaments adaptés à l'âge répondant aux exigences règlementaires.

Les recommandations issues d'EuPFI serviront de méthodologie d'analyse des formulations pour la comparaison des véhicules prêts à l'emploi.

2.3 STEP Database : pour des excipients non toxiques et fonctionnels.

La sélection des excipients est un élément clé de la formulation en pédiatrie, population hétérogène chez laquelle leur sécurité d'utilisation n'est pas toujours bien documentée.

Il faut d'emblée garder à l'esprit qu'en pédiatrie les concentrations totales d'excipients peuvent se révéler toxiques et ceci indépendamment de la toxicité intrinsèque de l'excipient

(Ivanovska, Rademaker, Dijk *et al*, 2014). C'est dans la dose que réside le poison indifféremment de sa nature.

Les excipients servent de support à la substance active en facilitant sa mise en forme galénique et l'administration du médicament. Ils sont des agents épaississants, des édulcorants, des arômes, des colorants et des agents solubilisants, stabilisants, conservateurs, etc. L'innocuité de ces ingrédients n'est pas toujours garantie et des accidents sont survenus chez l'enfant, par exemple avec le chlorure de benzalkonium - un agent conservateur souvent retrouvé dans les préparations antiasthmatiques - qui a été responsable de réactions allergiques (Sviestina, Mozgis, 2017).

Une enquête rétrospective concernant l'exposition des nouveau-nés à certains excipients à effet notoire - parabènes, polysorbate 80, propylène glycol, benzoates, saccharine de sodium, sorbitol, éthanol et chlorure de benzalkonium - a mis en évidence que 60 à 80 % sont exposés et qu'une alternative n'est possible que dans 30 % des cas (Sviestina, Mozgis, 2017).

La base de données STEP - STEP database - est développée par l'EuPFI en collaboration avec son correspondant américain United States Pediatric Formulation Initiative (USPFI). Elle met à disposition des informations, permet une meilleure utilisation des données existantes et une analyse critique des excipients en matière de sécurité et de toxicité pour de meilleures préparations en pharmacie hospitalière. Elle est conçue par des utilisateurs pour l'accès rapide aux données de sécurité et de toxicité des excipients. C'est une source unique librement accessible après enregistrement d'un compte (http://pharmacyapp-a.ucl.ac.uk:8080/eupfi/appDirectLink.do?appFlag=login) qui permet une recherche facile de généralités, de données règlementaires et une synthèse de données cliniques, non cliniques ou *in vitro* sur les excipients. Ces données pourraient également servir de base à une action d'information des soignants sur les effets indésirables des excipients (Prescrire, 2011).

Lancée avec 10 excipients en 2014, la base en contient actuellement 39 : alcool, aspartame, chlorure de benzalkonium, acide benzoïque, alcool benzylique, cyclodextrines (Alpha, Beta, Gamma), lactose, mannitol, parabènes (butyl, propyl, méthyl, éthyl), polysorbate (80, 20, 40, 60, 65), propylène glycol, polyéthylène glycol, saccharine, sodium benzoate, métabisulfite de sodium, sorbitol, sucralose, acide sorbique, vitamine E, polyéthylène glycol succinate (TPGS), xylitol, laurysulfate de sodium, gomme xanthane, crospovidone, povidone, butylhydroxyanisole (BHA), carmellose sodique, carboxyméthylcellulose, glyxéryl monocaprylate (Capmul MCM C8), hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), cellulose microcristalline, saccharine de sodium, butylhydroxytoluène (BHT), sucrose, acide borique, poloxamères, maltitol, L-Proline, tréhalose et stéarate de magnésium.

Une recherche dans la base de données STEP a été effectuée pour l'ensemble des excipients contenu dans les 6 véhicules commercialisés prêts à l'emploi étudiés : Inorpha®, Ora-Blend®, Ora-Plus®, Ora-Sweet®, Ora-Sweet® SF et SyrSpend® SF (cherry). Le nombre d'excipients à effet notoire a été recensé et les excipients concernés sont marqués d'une astérisque (*). Le résultat des informations obtenues est présenté ci-dessous par classe fonctionnelle d'excipient. EIles sont issues de différentes références bibliographiques toutes explicitées au sein de la base de données STEP (STEP, 2017). Lorsqu'aucune donnée n'est disponible dans cette dernière, la base de données des excipients à effet notoire de l'ANSM est consultée (ANSM, 2009). Si elle n'amène aucune donnée supplémentaire il sera mentionné « Aucune donnée n'est disponible dans les bases de données consultées ».

- **Conservateurs**

Sorbate de potassium*

Le sorbate de potassium est un sel de l'acide sorbique dont la teneur ne doit pas excéder 0,6 % dans les préparations prêtes à l'emploi. La dose quotidienne maximale est de 25 mg/kg chez les jeunes enfants. Ce conservateur est présent uniquement dans Inorpha®, à une concentration de 3,0 mg/mL ; ceci représente donc 180,0 mg par flacon pré-rempli d'Inorpha®. Cette quantité est inférieure de moitié au taux de 0,6 % qui correspond à 360,0 mg/60 mL d'Inorpha®. Dépasser la dose quotidienne maximale nécessiterait l'ingestion de plus de 16 mL par jour pour un nouveau-né de 2,0 kg, chose inenvisageable.

Méthylparabène et Propylparabène*

Le méthylparabène et le propylparabène sont des conservateurs antimicrobiens dont la teneur ne doit pas excéder 0,4 % lorsqu'ils sont seuls et 0,8 % en cas d'association de plusieurs esters de parabène. La FDA considère que ces excipients sont « généralement reconnus comme sûrs » et recommande une concentration inférieure à 0,1 % dans l'alimentation en 2016.

La dose quotidienne totale de parabènes acceptable est comprise entre 0 et 10 mg/kg chez les jeunes enfants.

Les parabènes peuvent provoquer des réactions allergiques cutanéomuqueuses après administration par voie orale ou topique, une hyperbilirubinémie ainsi que des effets oestrogéniques bien documentés pour le propylparabène dont le rôle de perturbateur endocrinien semble bien documenté (Nellis et al. 2015).

Ces informations s'appliquent à Ora-Blend® et Ora-Sweet® qui contiennent du méthylparabène et à Ora-Plus® et Ora-Sweet® SF qui contiennent du méthyl et du propylparabène. Cependant la concentration en parabènes de ces excipients est inconnue, une analyse plus fine n'est donc pas possible. Le principe de précaution en vigueur suggèrerait de s'en éloigner si possible.

- **Epaississants**

Hydroxyéthylcellulose

C'est un agent de suspension pour lequel il n'existe pas de dose quotidienne totale maximale, et qui n'a pas été étudié par voie orale chez l'enfant.

Cellulose microcristalline

C'est un agent de suspension pour lequel il n'existe pas de dose quotidienne totale maximale, et qui n'a pas été étudié par voie orale chez l'enfant.

Carboxymethylcellulose de sodium ou croscarmellose sodique

C'est un agent de suspension, augmentant la viscosité et un émulsifiant pour lequel il n'existe pas de dose quotidienne totale maximale, et qui n'a pas été étudié par voie orale chez l'enfant.

Gomme xanthane

La gomme xanthane est un polysaccharide issu de la fermentation de *Xanthomonas campestris*. C'est un agent de suspension, gélifiant, augmentant la viscosité et émulsifiant. La dose quotidienne totale maximale est de 1,2 g/L dans les aliments destinés à des fins médicales particulières. Il n'existe pas d'étude spécifique par voie orale chez l'enfant. En tant qu'épaississant il améliorerait la capacité de déglutition chez des adultes dysphagiques (Rofes, Arreola, Mukherjee *et al*., 2014).

Carraghénanes

Aucune donnée n'est disponible dans les bases de données consultées. Cependant les carraghénanes ne sont pas recommandées chez le nourrisson (Helin-Tanninen, Autio, Keski-Rahkonen *et al.*, 2012).

Amidon de maïs modifié

Aucune donnée n'est disponible dans les bases de données consultées.

- **Anti-cristallisation**

Glycérol*

C’est un édulcorant doux qui peut provoquer par voie orale des troubles digestifs et un effet laxatif léger (diarrhée) en quantité ≥ 1 g, des céphalées et des troubles digestifs (diarrhée) pour des quantités ≥ 10 g par dose.

- **Edulcorants**

Sucralose

C’est un édulcorant ayant un pouvoir sucrant 600 fois supérieur à celui du sucrose, non calorique et très peu absorbé par la muqueuse gastro-intestinale.
La dose quotidienne totale de sucralose acceptable est de 5 mg/kg en pédiatrie.

Sucrose (saccharose)*

C’est un disaccharide constitué d’une molécule de glucose et d’une molécule de fructose. Hydrolysé dans l’intestin pour former les deux monosaccharides, le saccharose est contre-indiqué chez les enfants qui souffrent d’intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase. Il expose à un risque de carie et est déconseillé chez les enfants diabétiques ; une dose supérieure à 5 g doit être prise en compte chez le sujet diabétique.

Sorbitol*

Le sorbitol est un glucide de la famille des polyols, c’est à la fois un agent édulcorant, stabilisant, plastifiant et humectant utilisé dans la fabrication des formes orales solides et liquides. Il a une valeur calorique moindre - 2,6 kcal/g - qui permet son administration sans risque chez le diabétique et sans risque de carie dentaire. Etant donné sa plus faible absorption intestinale que les polyosides traditionnels, il exerce un effet laxatif léger à modéré qui peut être à l’origine de diarrhées osmotiques et de flatulences.

Le sorbitol commence à exercer des effets laxatifs bien au-delà de 10 grammes, bien au-dessus de la consommation adulte habituelle. Il est estimé que la consommation moyenne d’enfants âgés de 6 à 23 mois ne dépasse pas celle susceptible d’entrainer un effet laxatif sans qu’une dose maximale quotidienne tolérable soit établie.

Le sorbitol est déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose. La FDA considère que cette substance est « généralement reconnue comme sûre ».

- **Aromatisants**

Arôme caramel ; arôme agrumes/cerise ; arôme artificiel cerise.

Aucune donnée n'est disponible dans les bases de données consultées.

- **Agent masquant d'amertume**

Aucune donnée n'est disponible dans les bases de données consultées.

- **Agents tampon, antioxydants, autres**

Acide citrique ; citrate de sodium ; phosphate de sodium ; trisodium phosphate ; sulfate de calcium.

Aucune donnée n'est disponible dans les bases de données consultées.

- **Agent anti-mousse**

Siméticone

Aucune donnée n'est disponible dans les bases de données consultées.

Il n'y a pas d'excipients à effet notoire dans SyrSpend® SF (cherry) mais il y en a 2 dans Ora-Sweet® SF, Ora-Plus® (sorbate de potassium, parabènes) et Inorpha® (glycérol, sorbate de potassium). Ceci est un élément important en terme de sécurité dans certains sous-groupes de populations et compte dans le choix du véhicule (Tableau XII).

3 Des véhicules prêts à l'emploi comme vecteur d'harmonisation

3.1 Véhicules commercialisés

Les véhicules prêts à l'emploi sont des excipients, ce ne sont pas des MPUP ni des médicaments. Ils constituent un vecteur utile au pharmacien hospitalier faisant face au besoin d'adapter sa fabrication à l'usage pédiatrique d'une manière sûre et aisée. Ces véhicules présentent des avantages et des inconvénients qui sont résumés dans le Tableau XI.

Tableau XI. Avantages et inconvénients des véhicules prêts à l'emploi

Avantages	Inconvénients
Faciles à administrer	Nécessité d'un dispositif d'administration approprié, intégré au conditionnement et dédié
Goût agréable et possibilité de masquer des principes actifs amers	Nombreux excipients à effet notoire
Possibilité d'intégrer de multiples principes actifs	Stabilité à démontrer
Fabrication simple	Contrôle analytique complexe car effet de matrice

Leur simplicité d'usage plus ou moins grande ne doit pas faire oublier le manque de données de stabilité et de biodisponibilité. Des études de pré-formulation pour garantir la stabilité physico-chimique du principe actif dans la matrice devraient être tenues, en premier lieu par les industriels commercialisants, mais sont réalisées en pratique en partenariat avec les pharmaciens hospitaliers : il s'agit d'étudier les interactions contenu-contenu, contenant-contenu, la biodisponibilité, la stabilité.

La formulation, les excipients, le conditionnement et le dispositif d'administration sont notamment des points clés dans le développement, et doivent être soumis à une analyse critique comme ce sera le cas dans la partie suivante.

Parmi les véhicules commercialisés, 6 sont principalement utilisés en Europe ou aux États-unis : Inorpha® (Inresa, Bartenheim, France), Ora-Blend®, Ora-Plus®, Ora-Sweet®, Ora-Sweet® SF (Perrigo, Minneapolis, Minnesota) et SyrSpend® SF (cherry) (Fagron US, St. Paul, Minnesota). La gamme Ora-Plus®, Ora-Sweet®, Ora-Sweet® SF a été la première sur le marché ; SyrSpend® SF (cherry) et Inorpha® ont été développés par la suite. Les caractéristiques principales de ces véhicules sont présentées dans le Tableau XII et seront détaillées dans la suite de cette partie.

Tableau XII. Sécurité et toxicité associées aux excipients des véhicules de formulation orale liquide prêts à l'emploi.

Véhicule	Inorpha®	Ora-Plus®	Ora-Sweet®	Ora-Sweet® SF	Ora-Blend®	SyrSpend® SF (cherry)
Epaississant	Hydroxyéthyl cellulose	Non	Non	Non	Non	Non
	Non	Cellulose microcristalline	Non	Non	Cellulose microcristalline	Non
	Non	Carboxyméthyl-cellulose de sodium	Non	Non	Carboxy-méthylcellulose de sodium	Non
	Non	Gomme xanthane	Non	Non	Gomme xanthane	Non
	Non	Carraghénanes	Non	Non	Carraghénanes	Non
	Non	Non	Non	Non	Non	Amidon de maïs modifié
Anti-cristallisation	Glycérol*	Non	Glycérol*	Glycérol*	Glycérol*	Non
Edulcorants	Sucralose	Non	Sucrose (saccharose)*, Sorbitol*	Sucralose	Sucrose (saccharose)*, Sorbitol*	Sucralose
Aromatisants	Arôme caramel	Non	Oui	Oui	Arôme agrumes/cerise	(Arôme artificiel cerise)

Agent masquant d'amertume	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
Agents tampons, antioxydants, autres	Acide citrique, citrate de sodium	Acide citrique, phosphate de sodium	Acide citrique, phosphate de sodium	Acide citrique, citrate de sodium, phosphate de sodium	Acide citrique, phosphate de sodium, trisodium phosphate, sulfate de calcium	Acide citrique, citrate de sodium, acide malique
Agent anti-mousse	Non	Siméticone	Non	Non	Siméticone	Siméticone
Conservateurs	Sorbate de potassium*	Sorbate de potassium*	Sorbate de potassium*	Sorbate de potassium* (0,1 %)	Sorbate de potassium*	
		Méthylparabène*	Méthylparabène*	Méthylparabène* (0,03 %)	Méthylparabène*	
		Propylparabène*	Non	Propylparabène* (0,008 %)		
Excipients à effet notoire*	2	2	3	2	4	0

3.2 Propriétés physiques

3.2.1 Osmolalité

Il est recommandé que l'osmolarité des formules pédiatriques ne dépasse pas 400 mOsm/L, soit une osmolalité de 450 mOsm/kg. Ceci pour rester proche de l'osmolarité du lait maternel qui est voisine de 300 mOsm/L, tout comme celle des sécrétions gastro-intestinales (Waton, 2015). L'osmolalité des formes orales liquides doit être maintenue en-dessous de 450 mOsm/kg chez le nouveau-né prématuré, une osmolalité supérieure à 450 mOsm/kg pouvant être responsable d'entérocolite ulcérative nécrosante. Au-delà d'une osmolalité de 1 000 mOsm/kg des nausées, vomissements et des crampes peuvent survenir suite à une constriction du pylore (Waton, 2015). La comparaison de l'osmolalité des véhicules prêts à l'emploi commercialisés montre que Ora-Blend® ne respecte pas cette recommandation avec une hyperosmolalité > 1000 mOsm/kg. La faible osmolalité d'Inorpha® et de Syrspend® - 170 mOsm/kg et moins de 50 mOsm/kg respectivement - combinée avec l'absence de sorbitol leur assure une très bonne tolérance digestive (Fernandez *et al.*, 2009).

Il est à noter qu'au-delà de l'osmolalité, la viscosité est explicitée comme un argument par certains. En effet la forte viscosité du véhicule Syrspend® doit permettre une sédimentation lente et un meilleur maintien en suspension du principe actif, avec une remise en suspension plus rapide et donc nécessitant une agitation moindre avant utilisation.

Une étude a montré en ce sens que l'utilisation de véhicules prêts à l'emploi (Ora-Plus®/Ora-Sweet® (SF), Syrspend® SF Cherry) ne nécessitait que 3 agitations par retournements successifs pour satisfaire au test d'uniformité de teneur de la Pharmacopée Européenne - qui n'est cependant pas requis concernant les suspensions multidoses -, alors que les suspensions à partir de méthylcellulose ou d'hypromellose nécessitaient 10 à 15 agitations similaires pour obtenir le même résultat (Helin-Tanninen, Autio, Keski-Rahkonen *et al.*, 2012).

Toujours concernant les modalités d'agitation avant utilisation, une équipe française a étudié le temps nécessaire à une bonne remise en suspension de la mélatonine à 2 mg/mL dans Inorpha®. Les concentrations prélevées sont dans l'intervalle de confiance à 95 % de la valeur cible après 10 secondes d'agitation alors qu'elles ne le sont pas sans agitation ou après 5 retournements successifs. Après 10 secondes le coefficient de variation était de plus de 8 % entre les échantillons prélevés pour diminuer à moins de 5 % après 20 secondes d'agitation. Les auteurs concluent à une agitation minimum de 10 secondes nécessaire, 20 secondes garantissant une homogénéité encore supérieure (Luizard, Napoly, Bordenave *et al*., 2014).

3.2.2 pH

Les principales réactions de dégradation chimiques d'un principe actif sont l'oxydation, l'hydrolyse et la réduction. Ces réactions sont influencées par le pH, des catalyseurs xénobiotiques et la lumière.

La plupart des véhicules prêts à l'emploi sont tamponnés à un pH légèrement acide et voisin de 4. Certains principes actifs sont dégradés en conditions acides et ne peuvent donc pas être formulés dans la plupart des véhicules prêts à l'emploi. Il s'agit par exemple des inhibiteurs de la pompe à protons et du furosémide qui sont hydrolysés en conditions acides. Une possibilité de formulation a été développée par Fagron dans le véhicule Syrspend® ALKA, tamponné à pH>7 avec du carbonate de calcium et donc compatible avec les actifs stables à pH basique. La commercialisation de ZEGERID® (Bayer, Leverkusen, Germany) associant 20 mg d'oméprazole avec 1100 mg de bicarbonate de sodium est un autre exemple de cette adaptation.

3.3 Conditionnement - Étiquetage

Le conditionnement est défini par l'article R. 5121 du CSP. Il est garant de l'intégrité et de la sécurité du médicament, en assurant au mieux son utilisation et sa conservation. Il fait partie à ce titre du dossier de demande d'AMM et doit répondre aux standards de qualité de la Pharmacopée Européenne. L'élévation des exigences de qualité et de sécurité des conditionnements constitue la proposition n°4 de la revue Prescrire.

Le conditionnement n'est pas seulement le contenant immédiat du produit (flacon multidose en polyéthylène par exemple), il englobe aussi la boîte en carton (conditionnement secondaire) qui renferme le flacon contenant le médicament, son dispositif d'administration et sa notice.

Le conditionnement primaire contient le médicament. Il doit y figurer obligatoirement la DCI, la forme pharmaceutique, le dosage, le numéro de lot et la date de péremption. La prise en main doit être sûre et facile. Le récipient a des rôles importants, il doit permettre un prélèvement aisé et précis, protéger le contenu et ne pas l'altérer, être sûr pour ne pas qu'un enfant puisse l'ouvrir.

Un dispositif doseur gradué ainsi qu'un bouchon de sécurité sont deux éléments qui devraient être associés à la dispensation d'une formulation orale liquide.

Le conditionnement secondaire joue un rôle de protection du conditionnement primaire et d'information sur le dosage du médicament pour éviter les EM grâce à un étiquetage adapté qui doit également figurer sur le dispositif doseur. Le conditionnement secondaire doit

protéger le conditionnement primaire de la lumière et être obligatoirement présent lorsque le médicament est sensible à la dégradation photochimique.

L'application de ces règles aux véhicules prêts à l'emploi devrait se faire par étape pour une amélioration continue de leur qualité, étant donné que ces derniers ne sont pas des médicaments mais des excipients complexes ayant certes un conditionnement primaire souvent bien défini, mais un conditionnement secondaire incomplet. En effet, il est de la responsabilité du pharmacien d'associer l'étiquetage adéquat et si nécessaire le dispositif doseur approprié pour que le véhicule puisse devenir médicament. L'étiquetage a été retenu comme point clé par la revue Prescrire (proposition n°6).
La plupart des véhicules ne bénéficient pas de conditionnement secondaire ; seul Inorpha® propose un conditionnement secondaire qui inclut un dispositif d'administration (adaptateur et seringue orale BAXA). Le conditionnement primaire des véhicules prêts à l'emploi se présente sous deux formes différentes : des flacons de 473 mL de véhicule utilisables comme matière première ou des flacons pré-remplis de petit volume - 40 mL pour Syrspend® et 60 mL pour Inorpha® - sous une forme prête à l'emploi. La présence d'un bouchon sécurisé sur les formes prêtes à l'emploi est une suggestion à destination des fabricants pour améliorer la sécurité du conditionnement.

L'étiquetage devra se conformer aux exigences du décret n° 2012-1201 du 29 octobre 2012, entré en vigueur le 1er avril 2013, qui fixe les règles d'étiquetage des préparations magistrales, officinales et hospitalières. Il comprendra nécessairement les mentions listées sur la Figure 2.

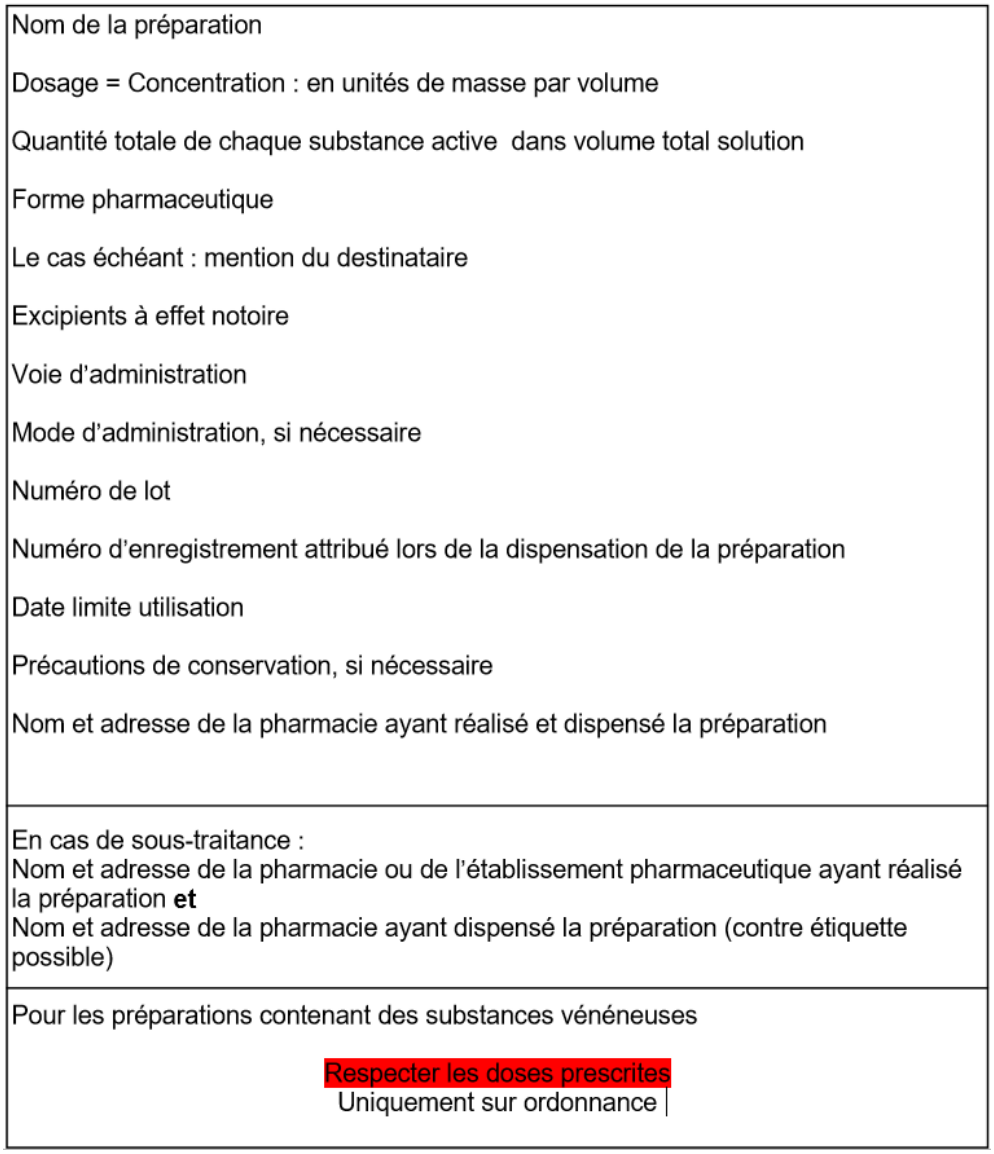


Figure 2. Mentions requises pour l'étiquetage des préparations orales liquides administrées directement au patient (d'après ANSM, 2013).

Des précisions peuvent être ajoutées concernant la date d'expiration comme « se conserve 30 jours après ouverture » et la « date d'ouverture » pour permettre le calcul de la durée limite d'utilisation après ouverture. Les instructions sur les précautions de conservation : « conserver entre 5 °C ± 3 °C » et « agiter avant utilisation » doivent être mentionnées si applicables.

De plus le chapitre 7 de la Pharmacopée Européenne concernant les préparations liquides pour usage oral mentionne que l'étiquette doit indiquer le nom de tout conservateur antimicrobien ajouté.

Un modèle d'étiquette est proposé par l'ANSM à partir des mentions précédentes (Figure 3).

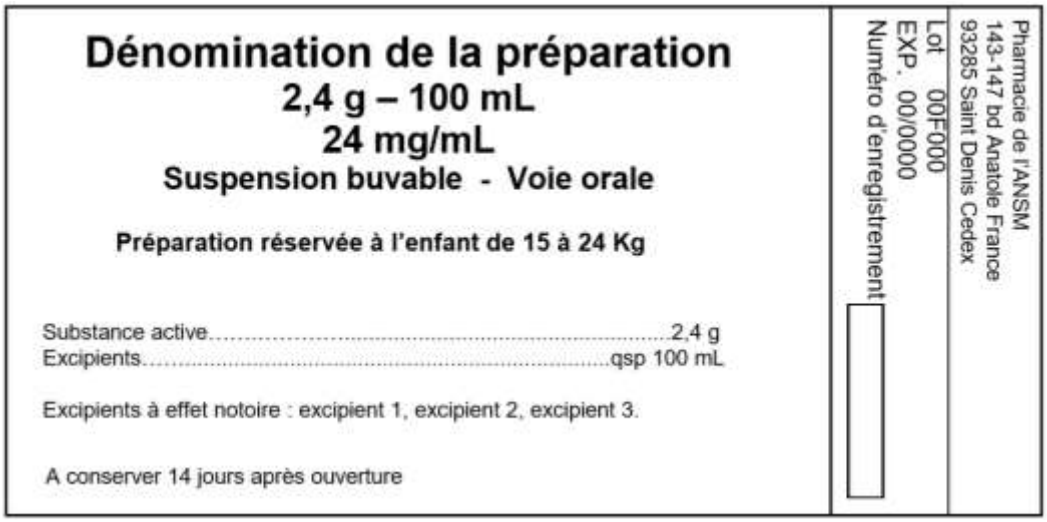


Figure 3. Modèle d'étiquette d'une préparation orale liquide administrée directement au patient (d'après ANSM, 2013).

3.4 Dispositif d'administration

Le dispositif (*i.e* dispositif d'administration ou dispositif doseur) est un point sensible nécessitant d'être pris en compte au cours du développement d'une formulation orale liquide pédiatrique du point de vue du risque d'EM (propositions n° 10 à 15 de la revue Prescrire, 2011).

Les préparations orales liquides multidoses doivent contenir un dispositif dédié dans leur conditionnement. Dans l'idéal ce dispositif aura été testé pour vérifier sa précision qui dépend de la viscosité de la préparation. Ses caractéristiques doivent être précisées dans la notice et sur le conditionnement primaire. Si un adaptateur est nécessaire il devra être fourni. La prescription doit se faire en millilitre, doit correspondre au volume réellement administré et doit être accompagnée de la concentration ou de la dose totale administrée en milligrammes (EMA, 2014).

Une synthèse des avantages et inconvénients des dispositifs existants pour les formulations orales liquides est présentée dans le Tableau XIII (adapté de Walsch, Bickmann, Breitkreutz *et al*., 2011 pour EuPFI).

Tableau XIII. Avantages et inconvénients des dispositifs d'administration.

Dispositif	Avantages	Inconvénients	Commentaires
Cuillère mesure	Facile d'utilisation Facilement disponible	Volume < 5 mL Variabilité Imprécision Risque de perte de produit Erreurs médicamenteuses	Très répandue
Gobelet doseur	Facilement disponible Pas de limite de volume	Risque de surdosage Multiplicité et lisibilité des graduations Risque de perte et persistance de produit	Peu répandu
Compte-gouttes	Facilement disponible Adapté aux très faibles volumes	Précision affectée par la verticalité et les conditions de température	Pour les nouveau-nés, les nourrissons et les petits enfants
Seringue orale	Précision Flexibilité de dose Fiabilité d'administration	Coût Mesure possiblement confuse	Très répandue

Les seringues dédiées à la voie orale sont considérées depuis quelques années comme le dispositif standard des formes orales liquides en pédiatrie, en terme de précision et de réduction du risque d'EM par les autorités françaises et d'Amérique du nord comme le Center for Disease Control and Prevention (CDCP), la Food and Drug Administration (FDA), l'Institute for Safe Medication Practices (ISMP) et l'Association Academy of Pediatrics (AAP) (ISMP, 2011 ; Budnitz, Salis, 2011). Elle est précise et facile à utiliser par les professionnels de santé ou l'entourage. Des recommandations ont vu le jour suite aux nombreuses EM affectant la population pédiatrique. Dix-sept propositions ont récemment été émises par l'ANSM à destination des industriels afin de diminuer le risque d'EM associé à l'utilisation de ces dispositifs (ANSM, 2016) :

- un dispositif doit être fourni, la dénomination de la spécialité doit y figurer et il doit être gradué de manière claire dans la même unité que celle de la posologie recommandée dans le RCP et la notice du médicament et le conditionnement le cas échéant,
- la présence du dispositif doit être mentionnée sur les conditionnements et les décimales de graduation doivent être le plus clair possible,
- il doit permettre de prélever la plus petite dose et si possible la plus grande dose recommandée dans le RCP, mais en aucun cas ils ne doit permettre l'adaptation d'une aiguille.

Des instructions doivent être données aux soignants/ parents, concernant le remplissage et le vidage correct de la seringue et l'absence de bulles d'air. Le bouchon de seringue est un accessoire à éviter du fait du risque d'étouffement qu'il représente pour un enfant.

Les seringues orales sont particulièrement adaptées chez les enfants pré-scolarisés, le volume recommandé étant ≤ à 5 mL jusqu'à 5 ans et les enfants d'un âge supérieur ayant tendance à dénigrer ce dispositif qui n'est bien accepté que jusque vers 3 ans (Walsch, Bickmann, Breitkreutz *et al*., 2011). Leur utilisation reste bien entendu possible à tout âge.

Parmi les véhicules prêts à l'emploi, Syrspend® propose un système All In One constitué d'une capsule adaptable au flacon, d'un bouchon sécurité et d'une seringue orale graduée (1 mL, 2 mL, 4 mL, 5 mL) disponibles séparément du véhicule. Inorpha® propose une seringue orale graduée de 5 mL associée à un adaptateur, tous les deux contenus dans le conditionnement secondaire.

Il a été développé plus récemment des dispositifs combinant l'avantage de la seringue orale et du biberon, comme Medibottle® (www.medibottle.com/). Ce dispositif, adapté aux nouveau-nés et nourrissons, permet de diluer le contenu de la seringue dans le biberon lorsque ce dernier boit. L'acceptabilité semble meilleure que celle de la seringue seule, pour un coût cependant bien plus élevé d'environ 15 dollars américains (Kraus, Stohlmeyer, Hannon *et al*., 2001).

3.5 Origine du principe actif : MPUP ou médicament autorisé

Le principe actif (PA) à incorporer dans le véhicule doit être préférentiellement sous forme de poudre plutôt qu'issu du broyage de comprimés. En effet et à la différence d'un médicament commercialisé, l'utilisation de PA sous forme de poudre au statut de matière première à usage pharmaceutique (MPUP) apporte la connaissance de la teneur réelle en PA de la MPUP par l'intermédiaire du certificat de lot libéré sous responsabilité pharmaceutique.

Par ailleurs les excipients contenus dans les préparations fabriquées à partir de comprimés peuvent réduire la stabilité en affectant le pH ; c'est le cas de la suspension d'amiloride par exemple qui est plus stable lorsqu'elle est préparée à partir de MPUP sous forme de poudre qu'à partir des comprimés (WHO, 2016).

3.6 Analyse comparative des principales caractéristiques des véhicules prêts à l'emploi.

Les caractéristiques des véhicules sont synthétisées dans le Tableau XIV qui regroupe les informations sur le conditionnement, la composition et les caractéristiques physico-chimiques.

Tableau XIV. Comparaison des principales caractéristiques des véhicules de formulation extemporanée commercialisés en France. Sources d'informations (données fabricants ; Fagron, 2017 ; Glass, Haywood, 2006 ; Helin-Tanninen, Autio, Keski-Rahkonen et al., 2012 ; Ma, Decarie, Enson, 2004 ; Schlatter, 2015)

Véhicule	Inorpha®	Ora-Plus®	Ora-Sweet®	Ora-Sweet® SF	Ora-Blend®	SyrSpend® SF (cherry)
Qualification fabricant	Excipient liquide aromatisé pour préparation de solution ou suspension buvable	Véhicule de suspension	Véhicule de solution aromatisé		Véhicule de suspension aromatisé. Combine les propriétés suspensives d'Ora-Plus® et les agents aromatisants d'Ora-Sweet®	Véhicule de suspension
Conditionnement	Flacon 1L blanc opaque. Flacon 60 mL brun pré-rempli avec seringue et adaptateur	Flacon 473 mL blanc opaque	Flacon 473 mL blanc opaque		Flacon 473 mL blanc opaque	Flacon 450 mL blanc opaque. Flacon de 40 mL
Dispositif d'administration	Seringue orale BAXA Exacta-Med® 5 mL et adaptateur BAXA	Non	Non		Non	Système All In One : capsule adaptable au flacon, bouchon sécurité et seringues orales 1 mL, 2 mL, 4 mL, 5 mL
Conservation après ouverture	3 mois	2 mois	ND	2 mois	ND	1 an
Phase liquide	Eau purifiée	Eau purifiée	Eau purifiée		Eau purifiée	Eau purifiée
Aspect visuel	Liquide légèrement visqueux couleur brun-jaune	Liquide translucide, blanc laiteux, thixotrope	Liquide clair avec une teinte légère		Liquide opaque rosâtre	Liquide opaque blanc
Agent de suspension	Hydroxyéthyl cellulose	Cellulose microcristalline, carboxyméthyl-cellulose de sodium, gomme xanthane,	Non		Cellulose microcristalline, carboxyméthyl-cellulose de sodium, gomme	Amidon de Maïs modifié

		carraghénanes			xanthane, carraghénanes	
Véhicule	Inorpha®	Ora-Plus®	Ora-Sweet®	Ora-Sweet® SF	Ora-Blend®	SyrSpend® SF (cherry)
Anti-cristallisation	Glycérol	Non	Glycérol		Glycérol	Non
Edulcorants	Sucralose	Non	Sucrose (saccharose), sorbitol	Sucralose	Sucrose (saccharose), sorbitol	Sucralose
Arômatisants	Arôme caramel	Non	Baies d'agrumes		Arôme agrumes/cerise	(Arôme artificiel cerise)
Agent masquant d'amertume	Oui	Non	Non		Non	Agent masquant du gout.
Agent tampon, antioxydant, autres	Acide citrique, citrate de sodium	Acide citrique, phosphate de sodium	Acide citrique, citrate de sodium, phosphate de sodium	Citrate de sodium, phosphate de sodium	Acide citrique, phosphate de sodium, trisodium phosphate, sulfate de calcium	Acide citrique, citrate de sodium, acide malique
Agent anti-mousse	Non	Non	Non		simeticone	simeticone
Conservateurs	Sorbate de potassium	Sorbate de potassium, methyl et propylparabène	Sorbate de potassium, methylparabène	Sorbate de potassium, methyl et propylparabène	Sorbate de potassium, méthylparabène	Benzoate de sodium 0,06 %
pH	4,4-4,7	4,2	4,0-4,4		4,2	4,0
Osmolalité (mOsm/kg)	170	230	3240	1979	2107	< 50
Densité	1,007	1,010	1,284	1,061	ND	1,014
Fabricant	Inresa, Bartenheim, France	Perrigo, Minneapolis, USA	Perrigo, Minneapolis, USA	Perrigo, Minneapolis, USA	Perrigo, Minneapolis, USA	Fagron US, St. Paul, USA
Formulations validées	12	≥ 90			≥ 7	115 (dont 4 dans ALKA)

4 Etude de la stabilité

4.1 Stabilité des formulations orales liquides

4.1.1 Stabilité chimique

La principale limite de l'utilisation en routine des véhicules prêts à l'emploi est le manque de données de stabilité fournies par les fabricants avec leur excipient. Les principes actifs peuvent subir une dégradation, le plus souvent par réaction d'hydrolyse ou d'oxydo-réduction, influencée par le pH et accrue par l'augmentation de la température. Il est démontré par exemple et de manière non exhaustive que les inihibiteurs de la pompe à protons sont sensibles à l'acidité, le témozolomide à l'hydrolyse, la mercaptopurine à l'oxydation et le captopril à l'oxydation catalysée par des traces de métaux. Pour assurer une meilleure stabilité des préparations, la plupart des véhicules prêts à l'emploi sont tamponnés à un pH de 4 (Haywood, Glass, 2013). Ces mêmes auteurs ont mis en évidence que 7,2 % des préparations réalisées à partir d'un médicament commercialisé présentaient des problèmes de stabilité.

C'est pourquoi il est souvent nécessaire de prendre en main l'étude de la stabilité d'une formulation que l'on souhaite fabriquer s'il n'existe pas encore de donnée correspondante dans la littérature (Trissel, 2012). Elle nécessite une méthode d'analyse indicatrice de stabilité, un schéma expérimental adapté et complet comme pour toute préparation.

La particularité à prendre en compte est l'effet de matrice des excipients contenus dans la préparation qui complexifient la séparation et la quantification du principe actif des autres molécules d'intérêt étudiées.

Une méthode séparative doit être utilisée, la Spectrophotométrie Ultra-Violet/Visible est la plus répandue, la Chromatographie Liquide Ultra Haute Performance est plus récente et l'Electrophorèse capillaire très marginale.

L'étude de la stabilité physique se fait en prenant en compte l'aspect visuel et l'aspect subvisuel de la préparation et leur évolution dans le temps : le pH, l'osmolalité, la présence de particules, d'une sédimentation.

4.1.2 Stabilité microbiologique

Les véhicules prêts à l'emploi intègrent dans leur composition des excipients destinés à lutter contre la prolifération microbienne. Le choix est varié d'un point de vue anti-microbien, entre le sorbate de potassium, les parabènes, le benzoate de sodium ou bien le sucre du sirop

simple. Les critères pharmacopée d'acceptation de la qualité microbiologique d'une préparation aqueuse voie orale non stérile sont (Pharmacopée Européenne, 2014) :

- dénombrement des germes aérobies totaux : max 100 UFC/mL,

- dénombrement des moisissures/levures totales : max 10 UFC/mL,

- absence d'E. Coli.

4.2 Stabilité en cours d'utilisation

Disposer d'un véhicule prêt à l'emploi pour formuler des principes actifs est un atout certain lorsque ce dernier répond aux meilleurs critères de qualité et de sécurité. Effectivement, la libération d'une préparation implique la responsabilité directe du pharmacien, garant d'une obligation de résultat, conditionnée par la stabilité de la préparation. Malheureusement les formulations liquides sont moins stables que les formes solides, de surcroît les médicaments en contenant multidose qui peuvent présenter un risque de dégradation physico-chimique et/ou de contamination microbiologique une fois que le contenant a été ouvert et qu'il subit des ouvertures et fermetures répétées (Maldonade, Schaufelberger, 2011).

L'étude de la stabilité du médicament est accessible aux pôles pharmaceutiques disposant d'un laboratoire de contrôle équipé en chromatographie liquide. Elle doit être réalisée selon les dernières recommandations de ICH et comprendre une partie de l'étude en conditions réelles/en cours d'utilisation ou « in use », au-delà du schéma classique un flacon par temps d'analyse. Il est donc nécessaire d'approfondir les conditions de réalisation d'études de stabilité en cours d'utilisation, d'un point de vue physico-chimique et microbiologique.

L'objectif des études de stabilité en cours d'utilisation est d'établir la durée limite d'utilisation, période pendant laquelle un médicament multidose peut être utilisé tout en conservant ses qualités dans les spécifications acceptées après ouverture du contenant. La conduite de ce type d'étude constitue un niveau de rigueur supplémentaire. L'intérêt par rapport aux études classiques réduites à quelques temps analytiques intermédiaires peut s'illustrer par ces 2 suspensions buvables commercialisées : LIKOZAM® 1 mg/mL qui bénéficie d'une durée de conservation de 3 ans avant / 28 jours après ouverture et XALUPRINE® 20 mg/mL qui possède une durée de conservation de 1 an / 56 jours après la première ouverture selon les RCP de la base de données publique du médicament de l'ANSM.

Le design et la conduite d'études pour définir la durée de conservation d'un médicament en cours d'utilisation doivent s'approcher le plus possible de son utilisation en conditions réelles. Le document publié par l'EMA en 2001 tente de définir un cadre permettant la sélection de

lots, le design des études, les conditions de conservation et la manière de les tester (EMA, 2001).

- Sélection des lots

Un minimum de deux lots doit être soumis à l'essai. Au moins l'un des lots doit être choisi vers la fin de sa durée de vie. Si ces résultats ne sont pas disponibles, un lot doit être testé vers la fin de sa durée de vie. Le numéro de lot, la date de fabrication et la taille de chaque lot doivent être indiquées. Le conditionnement, son système de fermeture et, le cas échéant, le dispositif d'administration du médicament doivent être équivalents à ceux proposés avec le médicament dispensé.

- Conception de l'étude

L'étude doit être conçue pour simuler l'utilisation du produit dans la pratique, en tenant compte du volume de remplissage du contenant et de toute dilution/reconstitution avant utilisation. Selon ce qui s'appliquera à l'utilisation réelle, des quantités appropriées doivent être retirées du contenant multidose par le dispositif destiné à son administration, s'il existe. Ceci doit se dérouler selon les conditions de conservation prévues au cours de l'utilisation pratique du médicament. Les propriétés physiques, chimiques et microbiennes du médicament doivent être étudiées à des points intermédiaires et à la fin de la durée de conservation prévue.

- Conditions de stockage

Le produit doit être stocké dans des conditions prédéfinies et monitorées tout au long de la période de l'étude. Toute autre condition de stockage doit être justifiée.

- Paramètres étudiés

Les propriétés physiques, chimiques et microbiennes du médicament devront être étudiées. Parmi les paramètres à suivre :

- physique : couleur, limpidité, intégrité de la fermeture, texture,
- chimique : teneur en substance active, teneur en agent de conservation antimicrobien et antioxydant, teneur en produit de dégradation, pH,
- microbiologique : germes viables totaux, contamination microbienne.

Les méthodes analytiques utilisées durant l'étude doivent être décrites et entièrement validées.

- Présentation des résultats

Les résultats doivent être résumés et présentés graphiquement le cas échéant. Les conclusions de l'évaluation fondée sur les données fournies doivent être présentées. Dans le cas de résultats anormaux, ceux-ci devraient être expliqués. Si applicable, une durée d'utilisation en conditions réelles doit être établie, avec les conditions de conservation associées. Concernant l'étiquetage du conditionnement primaire, la durée de conservation et la durée limite d'utilisation doivent être indiquées sur l'étiquette. Un emplacement doit être prévu au niveau de l'étiquette pour notifier la date d'ouverture et/ou la date limite d'utilisation. Les conditions de stockage et la durée de conservation et d'utilisation devraient figurer sur la notice et le conditionnement secondaire.

- Microbiologique

Le contexte de la pédiatrie est particulier étant donné que la majorité des médicaments utilisés sont des formes orales solides autorisées chez l'adulte, à partir desquelles des formulations orales liquides sont préparées de manière extemporanée. L'utilisation de véhicules de suspension permet d'assurer une durée d'utilisation prédéfinie de 1 mois à 1 an maximum selon le véhicule (données fabricants), sans qu'il soit nécessaire d'en étudier la stabilité microbiologique. Dans le cas où une dilution du véhicule est nécessaire, cette durée de conservation pourrait être compromise (Ghulam, Keen, Tuleu *et al*., 2007). Ces auteurs ont étudié l'influence de la dilution des véhicules de suspension sur leur propriété de conservation antimicrobienne, par dilution 1 :1 de méthylcellulose 1 % et de sirop simple British Pharmacopoeia (BP) et étude selon les critères de la BP de 2007. Les résultats ont montré que cette formulation ne respecte pas les critères et que la dilution représente donc un risque microbiologique. Les auteurs ont conclu que les monographies devraient tenir compte de l'utilisation quotidienne des contenants multi doses plus que pendant la simple durée de conservation pour les études de stabilité.

5 Analyse comparative des formulations réalisées à l'aide d'Inorpha®

L'objectif est de mettre en évidence les possibilités d'harmonisation de la fabrication au sein d'un CHRU à l'aide d'un véhicule prêt à l'emploi, en prenant en compte les qualités et les limites de sa composition et des formulations développées dont il constitue l'excipient.

La qualité d'une préparation orale liquide est basée sur l'adaptation de sa concentration et de sa forme galénique à son indication, le système de fermeture, les conditions de stockage, la stabilité, le dispositif d'administration, la durée de conservation.

Une analyse comparative des 12 principes actifs ayant fait l'objet d'une étude de stabilité dans Inorpha® est présentée dans le Tableau XV. Ce dernier se base notamment sur les critères PaedForm pour l'analyse. La présence ou non d'une étude en cours d'utilisation, le nombre de lots testés, la stabilité microbiologique démontrée ou non pendant la durée de l'étude, l'aspect visuel, l'osmolalité et le pH sont pris en considération. Le conditionnement est présenté, les excipients contenus dans Inorpha® ont eux déjà fait l'objet d'une analyse.

Les durées de stabilité s'échelonnent de 14 jours (Bétaxolol) à 6 mois (Mélatonine), avec 5 études qui valident une stabilité de 2 mois. Globalement ces durées de validité permettent une fabrication et un stockage adaptés à l'utilisation en pharmacie hospitalière. Seules 3 études ont été conduites avec une partie en cours d'utilisation qui reflète les conditions réelles d'utilisation et assure une durée limite d'utilisation de 28 jours après ouverture.

D'un point de vue méthodologique 8 études sur 12 comprennent une étude de dégradation forcée et ont validé leur méthode comme indicatrice de stabilité. Seules 2 études ont utilisé plus d'un lot de MPUP. Plusieurs points sont à discuter concernant ces études :

- la suspension d'amiodarone a été additionnée de méthylcellulose (1,5 % - CAELO) afin d'améliorer la solubilisation du principe actif. Ce changement de formulation s'est accompagné d'une viscosité trop importante en conservation à 5 °C ± 3 °C, c'est pourquoi la température de stockage recommandée est de 25 °C ± 2 °C avec la même durée de conservation,

- l'étude du Miglustat a été réalisée à plusieurs pH : 4,4 ; 6,5 et 7,5. Un changement de couleur d'Inorpha® (jaune => brun) est survenu à pH 7,5. Ceci traduit la nécessité de respecter les caractéristiques initiales du véhicule car toute modification - pouvant par ailleurs se justifier d'un point de vue du principe actif - est susceptible d'en affecter les propriétés,

- l'idébénone s'est révélée bien plus stable dans Inorpha® que dans les excipients de la gamme Ora®. Les auteurs expliquent ceci par une interférence des excipients d'Ora-Blend® ; ce dernier contient de la méthylcellulose - polymère hydrophile - qui augmente la viscosité des véhicules et réduit le taux de décantation,

- les flacons pré-remplis n'ont été utilisés que dans 3 études, alors que ce conditionnement paraît bien adapté. Les auteurs de l'étude de stabilité de l'idébénone justifient le choix de contenants en verre - hydrophobe par nature - pour limiter l'adsorption potentielle du principe actif sur les parois d'un flacon en polyéthylène par exemple.

Tableau XV. Analyse comparative des formulations réalisées à l'aide du véhicule prêt à l'emploi Inorpha®.

Formulation	Auteurs	Posologie	Principe actif	Conservation	Conditionnement	Dégradation forcée	Etude produits dégradation	In use	Microbiologie	Aspect visuel	Osmolalité, pH	Seuil stabilité	Stabilité
Amiodarone 20 mg/mL	Bonsergent, Chaigneau, Lalli et al,	250-500 mg/m²	MPUP	25 °C ± 2 °C	Flacons 60 mL pré-remplis + méthylcellulose (1,5 % - CAELO)	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	90 – 110 %	49 j
Azathioprine 10 mg/mL	Amin, Vidal, Merlette *et al.*, 2015	7-62,5 mg/j	MPUP	25 °C ± 2 °C	Flacons 60 mL pré-remplis	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	90 – 110 %	56 j
Betaxolol 1 mg/mL	Auvity, Chiadmi, Cisternino *et al*., 2013	ND	KERLONE cpr	5 °C ± 3 °C et 25 °C ± 2 °C	Seringues orales plastiques ambrées	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	ND	14 j
Captopril EDTA 1 mg/mL	Lambert, Millot-Lustig, Aujoula *et al*, 2012	ND	ND	5 °C ± 3 °C	ND	Oui	Oui	Non	oui	oui	oui	90 – 110 %	60 j
Hydrochloro-thiazide 2 mg/mL	Napoly, Bordenave, Benoit *et al.*, 2014	ND	ND	5 °C ± 3 °C	ND	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	ND	3 m
Hydro-cortisone 2 mg/mL	Bourget, Amin, Vidal *et al.*, 2014	3 mg/prise	MPUP	5 °C ± 3 °C	Flacons 60 mL pré-remplis	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Oui	90-100 %	42 j

Idébenone 100 mg/mL	Schlatter, Bourguignon, Majoul *et al.*, 2016	ND	MPUP	25 °C ± 2 °C	Flacons en verre ambrés de 30 mL	Oui		Non	Oui	Oui	Oui	90-100 %	90 j
Kétamine 5 mg/mL	Boulanger Kreutter, Gairard-Dory *et al*, 2015	ND	ND	25 °C ± 2 °C	Flacon verre opaque 250 mL	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	pH uniquement	95-105 %	98 j
Mélatonine 2 mg/mL	Zerbit, Bordenave, Benoit *et al.*, 2014	0,5 – 10 mg	MPUP poudre	25 °C ± 2 °C	Flacons en verre	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	95-105 %	6 m
Miglustat 20 mg/mL pH ajusté ; 5 et 10 mg/mL pH non ajusté	Riahi, Ambühl, Stichler *et al.*, 2015	100 – 600 mg/j	ZAVESCA 100 mg caps	5 °C ± 3 °C	Flacons 100 mL en verre et tubes 50 mL PP	Non	Non	Non	Oui	Couleur change de jaune à brun à pH > 6,5	pH uniquement	ND	28 j
Morphine 1 mg/mL	Bourdon, Simon, Lannoy *et al.*, 2015	ND	MPUP	5 °C ± 3 °C	Flacon verre 100 mL et seringues 1 mL BAXA	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	90-110 %	60 j
Pento-barbital 25 mg/mL	Schlatter, Kabiche, Balde *et al., 2015*	4-8 mg/kg/j	MPUP	5 °C ± 3 °C	Flacon PP 4 mL	Oui	Oui	Non	NA	Oui	Oui	90-110 %	60 j

* NA : Non Applicable ; ND : Non Documenté

PARTIE 3. Stabilité d'une solution de chlorhydrate de clonidine dans Inorpha®

Les objectifs de cette partie sont de mettre au point une solution orale de chlorhydrate de clonidine dans Inorpha® (10 µg/mL) et de valider une méthode de chromatographie liquide indicatrice de stabilité pour étudier la stabilité de cette solution en mesurant les concentrations en chlorhydrate de clonidine (substance active), en sorbate de potassium (conservateur) et en investiguant si nécessaire la présence de 2,6-dichloroaniline (2,6 DCA), potentielle impureté de dégradation.

1 Place de la clonidine en pédiatrie

1.1 Indications thérapeutiques

Le chlorhydrate de clonidine est un anti-hypertenseur central antagoniste des récepteurs aux imidazolines (ANSM, 2014). Ce principe actif est agoniste partiel des récepteurs alpha-2 adrénergiques et exerce une action adrénolytique centrale.

- Syndrome de sevrage

La clonidine peut être utilisée pour diminuer les symptômes de sevrage chez les nouveau-nés de mères héroïnomanes (Siu, Robinson, 2014). Le syndrôme de sevrage néo-natal ou Neonatal Abstinence Syndrome (NAS) est une préoccupation clinique qui prend de l'ampleur dans de nombreux pays ; il représente à l'heure actuelle plus de 3 % des admissions en soins intensifs de néonatalogie aux États-Unis (Tolia, Patrick, Bennett *et al*., 2015).
Il est consécutif à une toxicomanie par héroïne dans l'immense majorité des cas, mais est possible avec d'autres opioïdes comme le tramadol, la méthadone ou la codéine. Bien que les soins non pharmacologiques participent à la prise en charge initiale, 50 à 80 % des nourrissons souffrant de NAS nécessitent un traitement pharmacologique pour une durée moyenne d'hospitalisation de trois semaines. Une grande variabilité persiste dans l'évaluation et la gestion du syndrôme, alors qu'aucun médicament n'est actuellement approuvé par la FDA ou l'EMA dans cette indication (Bagley, Wachman, Holland *et al*., 2014). À l'heure actuelle, le traitement médicamenteux le plus couramment utilisé contient un opioïde en première ligne comme la morphine, la méthadone ou la buprénorphine (Wachman, Schiff, 2016). L'utilisation thérapeutique de la clonidine se fait hors-AMM, seule ou en association, à la dose de 0,5-1 µg/kg/4-6 heures chez les nourrissons où elle semble être efficace en réduisant la durée du traitement par rapport au placebo ou aux opiacés seuls (Taketomo, 2016).

Le schéma de dose est dégressif par paliers de 0,25 µg/kg/6 heures après stabilisation (Streetz, Gildon, Thompson *et al*., 2016). Une surveillance de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque est recommandée pour s'assurer de la tolérance (Broome, So, 2011). Aucune différence d'efficacité significative n'a été détectée entre les schémas thérapeutiques à base de clonidine et ceux basés sur une réduction des doses de méthadone sur une période d'environ 10 jours, mais le niveau de preuve de ces études demeure modéré.
L'adjonction de clonidine (1 µg/kg/4h) à une teinture d'opium a permis de réduire significativement la durée de traitement par rapport au placebo avec une bonne tolérance à court terme (Agthe, Kim, Mathias *et al.,* 2009).
Une étude de faible effectif mais de bonne qualité méthodologique a permis de mettre en évidence une durée de traitement significativement plus courte chez les nouveau-nés traités par clonidine par rapport à ceux traités par morphine : durée médiane 39 [26–89] jours contre 27,5 [18–107] jours ; p = 0,02). La fréquence d'administration était toutes les 3 heures. La dose initiale de morphine était de 0,4 mg/kg/jour et la dose optimale de 0,5 mg/kg/jour ; pour la clonidine la dose initiale était de 5 µg/kg/jour et la dose optimale de 7,5 µg/kg/jour, en accord avec la littérature internationale (Bada, Sithisarn, Gibson *et al.,* 2015).

- Péri-opératoire

Chez l'enfant, l'administration orale de clonidine à la posologie de 2 à 4 µg/kg entraîne un effet sédatif plus important que celui induit par le diazépam. Une méta-analyse a montré une supériorité de la clonidine sur le midazolam concernant l'anxiolyse et la consommation post-opératoire de morphiniques (Lambert, Cyna, Knight *et al*., 2014). La clonidine possède des propriétés recherchées par les anesthésistes en pédiatrie : une sédation permettant de simplifier l'entrée au bloc opératoire et l'acceptation du masque facial sans entraîner d'amnésie post-opératoire. Elle permet de limiter les effets secondaires hémodynamiques délétères induits par la laryngoscopie et l'intubation. Cette molécule semble de plus avoir un effet bénéfique sur les nausées et vomissements post-opératoires dans la chirurgie du strabisme, pouvant la rendre particulièrement intéressante en anesthésie pédiatrique (De Queiroz Siqueira, Tosetti, 2015).

- Psychiatrie

Certaines équipes utilisent les propriétés sédatives sus-citées en établissement psychiatrique. La clonidine est largement utilisée notamment en Amérique du Nord dans la prise en charge des jeunes patients atteints de Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) au même titre que les stimulants comme le méthylphénidate (Cochrane, 2011).

- Endocrinologie

La clonidine est administrée par voie orale à la dose de 0,1 mg/m2 en tant que sécrétagogue pour explorer le pic d'hormone de croissance et dépister de manière spécifique un retard de croissance d'origine endocrine chez des enfants en pré- et postpuberté (Borges, Teixeira, Feltrin *et al.*. 2016).

1.2 Problématique associée : risque iatrogène médicamenteux

La forme commerciale de clonidine - CATAPRESSAN® 0,15 mg/mL injectable - est actuellement utilisée pour administration par voie orale après dilution dans de l'eau au CHRU de Nancy. Cette pratique d'administrer par voie orale une forme injectable n'est généralement pas recommandée car elle n'est pas adaptée à une administration sûre et précise du médicament (WHO, 2016 ; Standing, Tuleu, 2005). Les facteurs à prendre en compte lorsque cette pratique est cependant envisagée sont l'hydrosolubilité du principe actif, l'absence d'excipients à effet notoire, un pH et une osmolalité adaptés, une bonne biodisponibilité, une saveur et un goût acceptables. Le chlorhydrate de clonidine est par définition hydrosoluble et bénéficie d'une distribution rapide et large dans les tissus. Il n'y a pas d'effet de premier passage hépatique et la pharmacocinétique est linéaire. CATAPRESSAN® injectable ne contient que 3 excipients dont aucun n'est à effet notoire : chlorure de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables. Il n'y a donc pas d'obstacle à son utilisation par voie orale pour ce qui est de la tolérance ou de la biodisponibilité.

Les surdosages en clonidine représentent la 2ème cause d'hospitalisation pour intoxication médicamenteuse par voie orale chez les enfants de moins de 6 ans aux États-Unis avec 7,4 %. Après extrapolation ceci représente plus de 700 passages aux urgences dans le pays sur la période 2007-2011 dont plus de la moitié suivis d'hospitalisation (Lovegrove, Mathew, Hampp, 2014). Plusieurs cas sont retrouvés dans la littérature dont celui d'un enfant de 5 ans décédé après avoir reçu une dose de clonidine 1000 fois supérieure à celle recommandée alors qu'il était traité pour un TDAH (Romano, Dinh, 2001). Ceci était en fait dû à une erreur de préparation pharmaceutique, la concentration de la suspension était de 50 mg/mL au lieu de 50 µg/mL. Un enfant de 9 ans a subi un surdosage de 10 fois la dose (0,23 mg au lieu de 0,023 mg) lors d'un test d'exploration de la sécrétion de l'hormone de croissance. La symptomatologie a débuté par une somnolence associée à une bradycardie, une hypotension artérielle et un myosis (Schmitt, Kervegant, Ajaltouni, 2014). Ces EM peuvent être attribuées à des erreurs d'administration dans la grande majorité des cas, à la très forte concentration des médicaments commercialisés pour la population adulte et à de très rares erreurs de préparation pharmaceutique. Un facteur contribuant à ces EM est la

variabilité des formulations, mise en évidence aux États-Unis où 6 concentrations différentes de solutions de chlorhydrate de clonidine ont été rapportées au sein d'un seul État (Rood, Engels, Ciarkowski *et al.*, 2014). La prise en charge est symptomatique avec de fortes doses d'atropine, un remplissage vasculaire et l'utilisation d'agonistes adrénergiques.

1.3 Conception d'une solution orale liquide de chlorhydrate de clonidine

Le véhicule choisi pour la réalisation de la solution de chlorhydrate de clonidine est Inorpha® ; il constituera donc le centre de notre analyse pour cette dernière partie.
Parmi les véhicules disponibles, Inorpha® bénéficie d'une composition optimisée. Il est constitué de 9 excipients réputés sûrs et fonctionnels avec cependant 2 excipients à effet notoire - le glycérol et le sorbate de potassium :

- un agent de suspension, l'hydroxyéthylcellulose mais pas de carboxyméthylcellulose,
- aucun parabène mais du sorbate de potassium comme conservateur anti-microbien,
- le sucralose comme édulcorant,
- pas d'alcool,
- un aromatisant saveur caramel,
- un agent masquant d'amertume.

De plus, il dispose dans son conditionnement secondaire d'une seringue orale BAXA Exacta-Med® de 5 mL fournie avec l'adaptateur BAXA pour le flacon et graduée de 0,2 mL en 0,2 mL. Cependant la mesure de volumes de 0,2 mL est déconseillée avec ce dispositif, qui n'est donc pas adapté aux très petits poids et aux très petites posologies. L'administration de volumes à chiffres impairs n'est pas envisageable de manière précise avec la seringue orale de Inorpha® (0,3 ou 0,7 mL par exemple). Le Tableau XVI présente le volume d'une solution de chlorhydrate de clonidine à 10 µg/mL à administrer en fonction du poids de l'enfant et de la posologie.

Tableau XVI. Volume de la solution de chlorhydrate de clonidine à 10 µg/mL à administrer en fonction du poids de l'enfant et de la posologie.

Poids (kg)	Volume à prélever (mL) toutes les 6-8 heures en fonction de la dose cible		Volume (mL) nécessaire pour 15 jours à 1 µg/kg/6h
	0,5 µg/kg	1 µg/kg	
2,0	0,1	0,2	12
3,0	0,15	0,3	18
4,0	0,2	0,4	24
5,0	0,25	0,5	30
6,0	0,3	0,6	36

La faible concentration de la solution rend nécessaire sa fabrication en 2 étapes : préparation d'une solution mère de chlorhydrate de clonidine (0,6 mg/mL), puis surcharge d'un flacon prêt à l'emploi d'Inorpha®. L'ensemble de ces opérations est effectué selon les Bonnes Pratiques de Préparation (ANSM, 2016).

1.3.1 Solution mère de chlorhydrate de clonidine (0,6 mg/mL)

Cinq millilitres d'eau pour préparations injectables ont été introduits dans un bécher de 140 mL pour dissoudre 60,0 mg de chlorhydrate de clonidine. Après agitation magnétique, 95,7 g d'Inorpha® (d = 1,007 g/mL) ont été introduits et le mélange final homogénéisé par agitation magnétique pendant 5 minutes. Le contenu du bécher a été transvasé quantitativement dans un flacon vide en PET ambré de 60 mL avec bouchon et homogénéisé par dix retournements successifs. La teneur en clonidine a été déterminée par CLHP pour s'assurer de l'accord avec les spécifications de 95,0-105,0 %.

1.3.2 Préparation hospitalière de chlorhydrate de clonidine (10,0 µg/mL)

Une fois la conformité de la solution mère établie, 1,0 mL de cette solution est réparti dans 16 flacons d'Inorpha® pré-remplis (60 mL) à l'aide d'une seringue orale et du bouchon adaptable fourni. La teneur en clonidine et en sorbate de potassium est déterminée par CLHP. Ce mode opératoire reflète la pratique quotidienne en pharmacie hospitalière.

2 Etude de stabilité

2.1 Méthode d'analyse

2.1.1 Choix de la méthode analytique

Il n'existe pas de monographie de médicament à base de chlorhydrate de clonidine dans la Pharmacopée britannique et l'USP-National Formulary. Il a été décidé d'appliquer la

méthode chromatographique utilisée pour le test des substances apparentées décrit dans la monographie de la Pharmacopée Européenne pour le chlorhydrate de clonidine. Cette méthode permet de séparer les 3 impuretés (de synthèse et/ou de dégradation) répertoriées dans la liste de transparence. Parmi elles, la 2,6-dichloroaniline semble être le seul produit potentiel de dégradation.

2.1.2 Instrumentation et conditions chromatographiques

Le matériel utilisé comprend une chaîne de chromatographie liquide ELITE LaChrom® (VWR Hitachi, Radnor, USA), composée d'un organiseur pour 4 solvants, d'une pompe quaternaire L-2130, d'un injecteur automatique L-2200 thermostaté à 10 °C, d'un four à colonne L-2300 thermostaté à 40 °C et d'un détecteur à barrette de diodes L-2455. La colonne chromatographique utilisée est une phase stationnaire en gel de silice propylsilylé pour chromatographie R. La colonne est de type ZORBAX SB-C3 (lot B12220) d'une longueur de 150 mm, d'un diamètre interne de 3,0 mm. La taille des particules est de 5 µm (Agilent Technologies, Santa Clara, USA). La phase mobile A est constituée par la dissolution de 4 g de phosphate monopotassique R (KH_2PO_4) dans 1 000 mL d'eau ultra pure ajustée à pH 4,0 avec de l'acide phosphorique R (H_3PO_4). La phase mobile B est un mélange de phase mobile A et d'acétonitrile R1 (25:75, V/V). Le gradient suivant est appliqué au débit de 1,5 mL/min (Tableau XVII).

Tableau XVII. Gradient de phases mobiles de la méthode analytique

Intervalle (min)	Phase mobile A (% V/V)	Phase mobile B (% V/V)
0	90	10
0-15	90 → 30	10 → 70
15-15,1	30 → 90	70 → 10
15,1-20,0	90	10

Les éluants ont été filtrés à travers un filtre 0,22 µm (Merck Millipore, Darmstadt, Germany). Le volume d'injection est de 5 µL pour la détermination du sorbate de potassium et de 20 µL pour la détermination du chlorhydrate de clonidine. La détection est réalisée à 210 nm.

Dans ces conditions, les temps de rétention de la clonidine et de la 2,6 dichloroaniline (2,6 DCA) sont d'environ 2,1 minutes et 9,2 minutes respectivement. Le temps de rétention du sorbate de potassium est d'environ 3,9 minutes.

L'acquisition, l'enregistrement et le retraitement des données sont effectués sur ordinateur à l'aide du logiciel EZChromElite (VWR/ Agilent Technologies, Santa Clara, USA).

2.1.3 Réactifs

La phase mobile a été préparée en utilisant de l'acétonitrile pour gradient (VWR Prolabo, Fontenay-sous-Bois, France), de l'acide phosphorique (VWR Prolabo) et du dihydrogèno phosphate de potassium (Emsure, Darmstadt, Germany). Tous les agents chimiques et les solvants utilisés étaient de grade analytique. L'eau pour chromatographie a été obtenue d'un système d'osmose inverse (Millipore Iberica, Madrid, Spain).

Le mélange de solvants, qui correspond aux conditions initiales du gradient (phase mobile A/ phase mobile B; 90:10 V/V), a été utilisé pour préparer les solutions étalons.

Les réactifs pour réaliser les solutions étalons étaient le chlorhydrate de clonidine (Fagron, Barsbüttel, Germany), le sorbate de potassium (Caelo, Hilden, Germany) dont les teneurs sont en accord avec les spécifications de la Pharmacopée Européenne et la 2,6 dichloroaniline (Sigma-Aldrich, Missouri, USA, pureté ≥ 98,0 %). Inorpha® 1 L (Inresa, Bartenheim, France) a été utilisé comme véhicule et des bouteilles ambrées en polyéthylène pré-remplies avec 60 mL d'Inorpha® (Inresa) ont été utilisées pour les préparations hospitalières.

2.1.4 Préparation des solutions témoins et des échantillons

2.1.4.1 Préparation des solutions témoins

Les solutions témoins de chlorhydrate de clonidine (10,0 µg/mL) et de sorbate de potassium (3,0 mg/mL) ont été préparées par dissolution d'une quantité appropriée des substances respectives dans le mélange de solvants. Le témoin de 2,6 DCA a été préparé par dissolution dans l'acétonitrile pour obtenir une solution à 4,0 µg/mL, suivie d'une dilution dans le mélange de solvants pour obtenir une concentration finale de 0,2 µg/mL.

2.1.4.2 Préparation des échantillons

Les flacons de préparation hospitalière ont été agités par 3 retournements successifs avant analyse dans le système chromatographique.

2.2 Validation analytique

La validation de la méthode a été réalisée selon les recommandations de ICH Q2 (R1) dans le mélange de solvants et dans Inorpha® pour le chlorhydrate de clonidine, et seulement dans le mélange de solvants pour le sorbate de potassium puisqu'il était déjà présent initialement dans Inorpha®.

2.2.1 Spécificité

La spécificité de la méthode a été démontrée en comparant les chromatogrammes du mélange de solvants, de la solution témoin de chlorhydrate de clonidine et de Inorpha®.

Une étude de dégradation forcée de la clonidine a également été réalisée.

Différentes conditions ont été testées : HCl 0,1 M, NaOH 0,1 M, chaleur sèche à 60 ° C, H_2O_2 3 % (V/V) avec analyse aux jours 1, 3, 5 et 8. La dilution finale V/V a été effectuée avec le mélange de solvants pour obtenir une concentration de 10 µg/mL avant l'analyse par chromatographie.

2.2.2 Linéarité

La linéarité de la réponse a été évaluée à partir de cinq concentrations de chlorhydrate de clonidine allant de 7,0 à 13,0 µg/mL (70 - 130 % de la concentration nominale) et de 1,5 à 4,5 mg/mL de sorbate de potassium (50 - 150 % de la concentration nominale). La manipulation a été répétée 3 fois. Pour répondre aux exigences de base, l'homogénéité de variance a été testée par le test de Cochran et la relation au modèle linéaire a été testée par ANOVA. Tous les tests statistiques ont été effectués au niveau de signification de 95 %.

2.2.3 Précision

La précision a été évaluée en matière de répétabilité (même jour) et de précision intermédiaire (3 jours différents). Les résultats ont été exprimés en valeurs moyennes et écart type relatif.

La répétabilité a été étudiée par six injections répliquées de solutions dans un mélange de solvants et/ou Inorpha®, surchargées de la concentration cible, à savoir 10 µg/mL pour le chlorhydrate de clonidine et 3 mg/mL pour le sorbate de potassium.

La précision intermédiaire a été évaluée en effectuant six injections répliquées sur trois jours différents. Elle a été réalisée uniquement sur des solutions de chlorhydrate de clonidine dans un mélange de solvants et avec Inorpha®, surchargées à la concentration cible (10 µg/mL).

2.2.4 Exactitude

L'exactitude exprime la proximité d'un accord entre la valeur nominale et la valeur trouvée. Les pourcentages de précision ont été calculés comme [concentration mesurée/concentration nominale] x 100.

2.3 Résultats de la validation analytique

2.3.1 Spécificité

La spécificité a été démontrée pour le mélange de solvants et le véhicule Inorpha®. Les chromatogrammes ne montrent pas de pics interférant au temps de rétention de la clonidine et de la 2,6 DCA (Figure 4 et Figure 5). De plus, le pic du sorbate de potassium est résolu d'un large pic dû à la matrice (Figure 6).

Comme c'est le cas lors des études de dégradation forcée, les produits de dégradation formés en conditions de stress sont ou non représentatifs et indicateurs de la dégradation chimique réelle du principe actif (Baertschi, Jansen, Alsante *et al*., 2011). L'analyse des échantillons selon diverses conditions de stress doit révéler les potentiels produits de dégradation, et l'accent doit être mis sur les principaux.

La clonidine apparaît sensible aux conditions acide et oxydante (Tableau XVIII) mais aucun pic additionnel n'a été généré, en particulier aucun pic attributable à la 2,6 DCA n'a été observé. L'explication peut se trouver dans la structure moléculaire de la clonidine qui est une base de Schiff, difficile à cliver en l'absence de catalyseur. En conséquence, il ne sera pas nécessaire de quantifier la 2,6 DCA durant l'étude de stabilité.

Tableau XVIII. Dégradation forcée du chlorhydrate de clonidine.

Conditions de dégradation	**Clonidine résiduelle (%)**			
	J1	**J3**	**J5**	**J8**
0,1 M HCl	102,5	101,6	102,4	86,5
0,1 M NaOH	102,6	101,5	101,6	101,9
H_2O_2 3 % (V/V)	97,4	92,5	83,7	76,6
Chaleur sèche 60 °C	103,8	93,5	99,9	105,0

2.3.2 Linéarité

Les intervalles de linéarité sélectionnés étaient 7,0 – 13,0 µg/mL pour la clonidine et 1,5 – 4,5 mg/mL pour le sorbate de potassium. Le résultat du test de Cochran démontre l'homogénéité des variances pour chaque analyte dans la matrice correspondante (Tf < Tseuil = 0,684 ; α = 0,05 ; ddl = 14). Les résultats des statistiques de régression sont rapportés dans le Tableau XIX. Le test de la linéarité a été réalisé sur ces données ; les valeurs seuil obtenues ($p < 0,05$) pour tous les analytes indiquent que le modèle de

régression linéaire apporte une bonne interprétation des données expérimentales. De plus, dans tous les cas, la valeur du coefficient de détermination r^2 était supérieure à 0,997 (Tableau XIX).

Le test t de Student de comparaison de l'ordonnée à l'origine et de la pente des régressions linéaires pour la clonidine, dans le mélange de solvants et dans Inorpha®, n'a pas montré de différence statistiquement significative ($p < 0,05$). La présence initiale de sorbate de potassium dans Inorpha® dispense d'une étude de linéarité dans cette matrice.

Tableau XIX. Analyse des courbes d'étalonnage par régression linéaire non pondérée.

Composé	Intervalle (µg/mL)	Courbe [intervalle de confiance]	Ordonnée à l'origine [intervalle de confiance]	F (Fischer)	Coefficient de détermination (r^2)
Chlorhydrate de clonidine dans Inorpha®	7,0 - 13,0	317 851 [297 679 ; 338 023]	- 159 731 [-365 940 ; 46 478]	1073	0,9990
Chlorhydrate de clonidine dans le mélange de solvants[a]	7,0 - 13,0	327 339 [300 248 ; 354 431]	- 164 642 [-441 588 ; 112 303]	574	0,9992
Sorbate de potassium dans le mélange de solvants[a,b]	1 500 - 4 500	13 756 762 [12 764 689 ; 14 748 835]	1 975 525 [-1 181 232 ; 5 132 283]	1021	0,9977

[a]L'utilisation d'Inorpha® n'a pas été possible du fait de la présence initiale de sorbate de potassium.
[b]Le mélange de solvants correspond aux conditions de gradient initial (Phase mobile A/ Phase mobile B; 90:10 V/V).

2.3.3 Précision

La répétabilité (“intra-jour”) exprimée par le coefficient de variation exprimé en pourcentage était bien inférieure à 2,0 % pour la clonidine et le sorbate de potassium (Tableau XX).

Tableau XX. Répétabilité (même jour, n=6) et précision intermédiaire (plusieurs jours, n=18).

Composé	Variation “intra-jour” (écart-type relatif %)	Variation “inter-jour” (écart-type relatif %)
Chlorhydrate de clonidine (10 µg/mL)		
Inorpha®	0,28	1,24
Mélange de solvants[b]	0,26	1,32
Sorbate de potassium (3000 µg/mL)		
Mélange de solvants[b]	0,3	ND[a]

[a]ND: non déterminé
[b]Le mélange de solvants correspond aux conditions de gradient initial (Phase mobile A/ Phase mobile B; 90:10 V/V)

2.3.4 Exactitude

Les résultats sont présentés dans le Tableau XXI. Les valeurs moyennes étaient entre 97,9 % et 103,2 % pour la clonidine et 97,2 % et 101,2 % pour le sorbate de potassium. Il est donc démontré que la méthode est suffisamment précise compte tenu des spécifications requises pour les teneurs en clonidine et en sorbate de potassium (± 10,0 %).

Tableau XXI. Exactitude : données obtenues.

		Jour 1		Jour 2		Jour 3	
	Concentration (µg/mL)	**Inorpha®**	**Mélange de solvants[b]**	**Inorpha®**	**Mélange de solvants[b]**	**Inorpha®**	**Mélange de solvants[b]**
Chlorhydrate de clonidine	7,0	101,4	99,7	98,0	95,6	101,8	108,4
	8,5	101,2	100,3	93,7	91,3	101,4	102,9
	10,0	100,6	99,9	100,1	101,5	101,8	102,1
	11,5	103,5	98,1	101,3	100,1	99,1	101,3
	13,0	97,8	97,9	101,4	101,1	98,5	101,4
	Moyenne	**101,3**	**99,2**	**98,9**	**97,9**	**100,5**	**103,2**
Sorbate de potassium[a]	1 500		93,8		94,9		95,2
	2 300		102,6		101,5		101,8
	3 000		106,6		102,2		103,2
	3 800		100,7		92,5		103,0
	4 500		100,1		94,7		102,8
	Moyenne		**100,8**		**97,2**		**101,2**

[a]L'utilisation d'Inorpha® n'a pas été possible du fait de la présence initiale de sorbate de potassium.
[b]Le mélange de solvants correspond aux conditions de gradient initiales (Phase mobile A/ Phase mobile B; 90:10 V/V).

2.4 Etude de stabilité

2.4.1 Plan expérimental

Le plan expérimental (Tableau XXII) a été défini en accord avec le fabricant et les pharmaciens chargés de la préparation et du contrôle au CHRU de Nancy. Des échanges de mails et la conduite d'une réunion a permis de s'accorder sur un plan expérimental complet et adapté aux possibilités de mise en œuvre pratique. Une des limites connues *a priori* étant le temps nécessaire à l'analyse par échantillon injecté qui est d'au moins 20 minutes pour l'obtention du chromatogramme. Il a donc été décidé de la double injection de chaque échantillon analysé, encadré par un triplicat d'analyse des témoins.

Huit flacons d'Inorpha® additionnés de chlorhydrate de clonidine ont été conservés à 5°C ± 3 °C (F1-3-5-7-9-11-13-15) et huit à 25 °C ± 2 °C (F2-4-6-8-10-12-14). La stabilité a été étudiée sur les échantillons selon deux procédures :

a) une étude « classique » pendant laquelle les échantillons ont été analysés sur un flacon distinct aux temps J0 et après 15, 21, 30 et 60 jours de stockage. Il s'agit des flacons F9-11-13-15 à 5 °C ± 3 °C et des flacons F10-12-14-16 à 25 °C ± 2 °C.

b) une étude en cours d'utilisation ou « in-use » (EMEA, 2001), durant laquelle les analyses successives ont été réalisées sur des échantillons prélevés d'un même flacon. Un volume de 1,5 mL est retiré chaque jour du flacon de 60 mL, correspondant à la dose quotidienne administrée en conditions réelles pour une durée de traitement de moins d'un mois. Ce volume est calculé à partir de la posologie appliquée par les pédiatres du CHRU de Nancy en situation de sevrage des nouveau-nés, qui est de 0,5-1 µg/kg/6h. L'étude de stabilité en cours d'utilisation a été débutée après une période de stockage de 30 jours à 5 °C ± 3 °C et à 25 °C ± 2 °C et les analyses ont été réalisées après 36, 45, 51 et 60 jours de stockage. Il s'agit des flacons F1-3-5-7 à 5 °C -± 3 °C et des flacons F2-4-6-8 à 25 °C ± 2 °C.

Tableau XXII. Plan expérimental d'analyse des préparations hospitalières pour les études classiques et en cours d'utilisation.

	Temps d'analyse / Flacons	**J0**	**J8**	**J15**	**J21**	**J30**	**J36**	**J45**	**J51**	**J60**
Études en cours d'utilisation	F1	X	X	X	X	X				
	F2	X	X	X	X	X				
	F3	X		X	X	X	X	X		
	F4	X		X	X	X	X	X		
	F5	X			X	X	X	X	X	
	F6	X			X	X	X	X	X	
	F7	X				X	X	X	X	X
	F8	X				X	X	X	X	X
Études classiques	F9	X		X						
	F11	X			X					
	F13	X				X				
	F15	X								X
	F10	X		X						
	F12	X			X					
	F14	X				X				
	F16	X								X

- *Caractéristiques de la solution mère*

Il a été trouvé que la concentration de la solution mère de chlorhydrate de clonidine dans Inorpha® était de 9,8 µg/mL (RSD 0,6 % ; n = 3). Le contenu moyen dans les 16 bouteilles en PET ambré Inorpha® était de 10,4 µg/mL (RSD 1,6 %). Les spécifications initiales pour la solution orale de chlorhydrate de clonidine dans Inorpha® sont présentées dans le Tableau XXIII.

Tableau XXIII. Caractéristiques à J0 de la solution de chlorhydrate de clonidine dans Inorpha®

Paramètres	Spécifications
Caractéristiques	
Aspect	Liquide jaune-orange limpide
Identification (CLHP)	
Clonidine (temps de rétention ; principe actif)	Environ 2,1 min
Sorbate de potassium (temps de rétention ; conservateur)	Environ 3,9 min
Essai	
Uniformité de masse (2.9.27)	Conforme
pH	4,4 - 4,7
Osmolalité (mOsmol/kg)	Environ 177
Densité	Environ 1,007
Teneur (CLHP)	
Chlorhydrate de clonidine (µg/mL)	9,5 - 10,5
Sorbate de potassium (mg/mL)	2,7 - 3,3
Examen microbiologique (2.6.12)	Conforme

2.4.2 Stabilité chimique

Les résultats de l'étude de stabilité sont présentés dans le Tableau XXIV. Lors du stockage à 5 °C ± 3 °C, la teneur en clonidine est restée dans les spécifications de 90,0 % - 110,0 % de la concentration initiale, à la fois sur 60 jours (étude classique) et 30 jours avec ouverture quotidienne après une période de pré-stockage de 30 jours (étude en cours d'utilisation). Cependant, les résultats obtenus à 25 °C ± 2 °C ne permettent pas d'affecter une durée de conservation suffisante à cette température pour un programme thérapeutique de 30 jours.

La concentration de sorbate de potassium est restée entre 90,0 % - 110,0 % durant toute l'étude.

2.4.3 Stabilité physico-chimique et microbiologique

Les caractéristiques physiques et microbiologiques ont été étudiées selon les critères de la Pharmacopée Européenne pour les produits non-stériles (Pharmacopée Européenne, 2017). Chaque échantillon a été testé d'un point de vue du changement de couleur, de la limpidité, du pH et de l'osmolalité à J0 et à J60. Le test microbiologique a été réalisé à J0, J30 et J60.

Aucun changement notable dans les caractéristiques physiques n'a été noté pour les deux conditions de stockage. La couleur est restée inchangée, la solution est restée limpide, ce qui indique qu'il n'y a pas de précipitation à basse température, l'osmolalité a varié entre 165 et 178 mOsm/kg, et le pH est resté compris entre 4,4 et 4,7.

Les résultats de l'examen microbiologique respectent les spécifications des chapitres 2.6.12 et 2.6.13. (Ph. Eur.) tout au long de l'étude.

Tableau XXIV. Etudes de stabilité classique et en cours d'utilisation, concentration en chlorhydrate de clonidine et en sorbate de potassium (pourcentage de la valeur initiale).

			Temps (jours)							
			0	**15**	**21**	**30**	**36**	**45**	**51**	**60**
Chlorhydrate de clonidine	**Classique**	**5 °C ± 3 °C**	100,0	94,4	97,6	93,7	ND[a]	ND	ND	92,3
	En cours d'utilisation		100,0	ND	ND	94,4	90,3	98,2	98,7	90,8
	Classique	**25 °C ± 2 °C**	100,0	90,7	89,2	87,7	ND	ND	ND	84,1
	En cours d'utilisation		100,0	ND	ND	87,9	84,5	89,8	89,6	81,3
Sorbate de potassium	**Classique**	**5 °C ± 3 °C**	100,0	99,8	99,4	97,5	ND	ND	ND	103,4
	En cours d'utilisation		100,0	ND	ND	95,1	95,8	101,0	95,8	97,3
	Classique	**25 °C ± 2 °C**	100,0	100,2	99,9	95,5	ND	ND	ND	101,9
	En cours d'utilisation		100,0	ND	ND	96,5	96,5	100,9	101,0	100,7

[a]ND : non déterminé

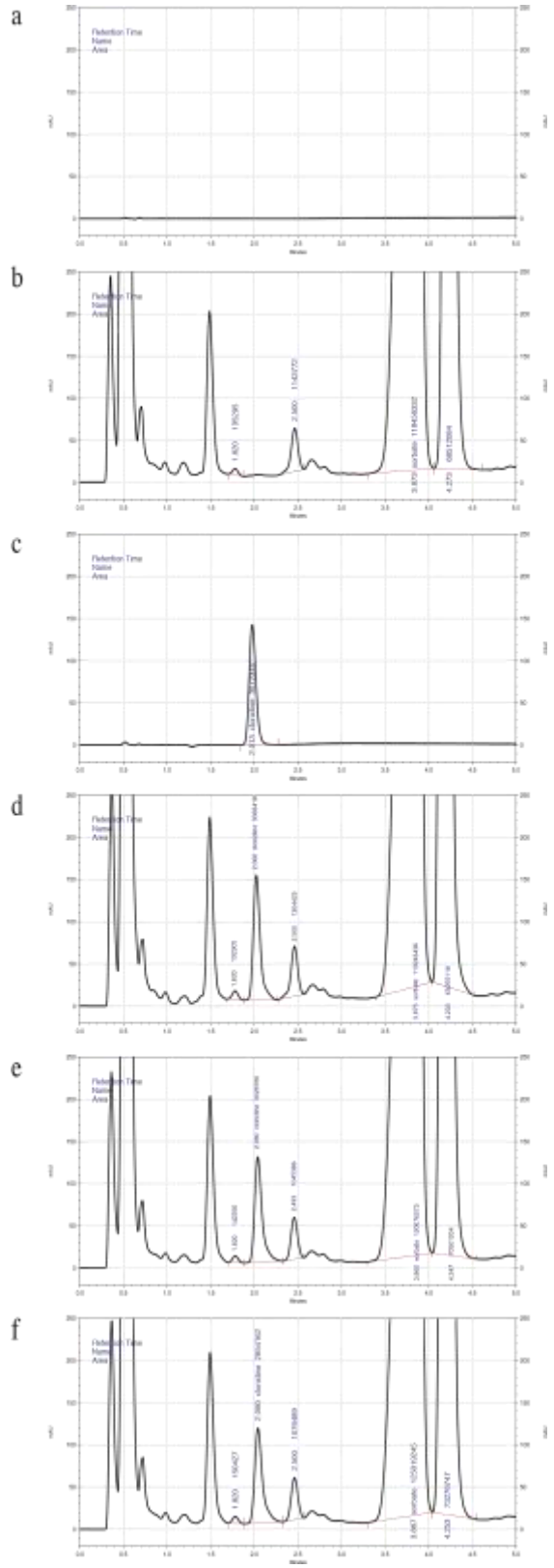


Figure 4. Chromatogrammes de (a) Mélange de solvants (b) Inorpha® (c) Clonidine étalon (d) Préparation hospitalière J0 (e) Préparation hospitalière J60 5 °C ± 3 °C (f) Préparation hospitalière J60 25 °C ± 2 °C.

Conditions CLHP : gradient d'élution selon Ph. Eur. ; débit : 1,0 mL/min ; détection : 210 nm ; colonne : Zorbax SB-C3 ; 150 x 3,0 mm, 5 µm ; 40 °C ; injection : 20 µL ; durée : 20 min.

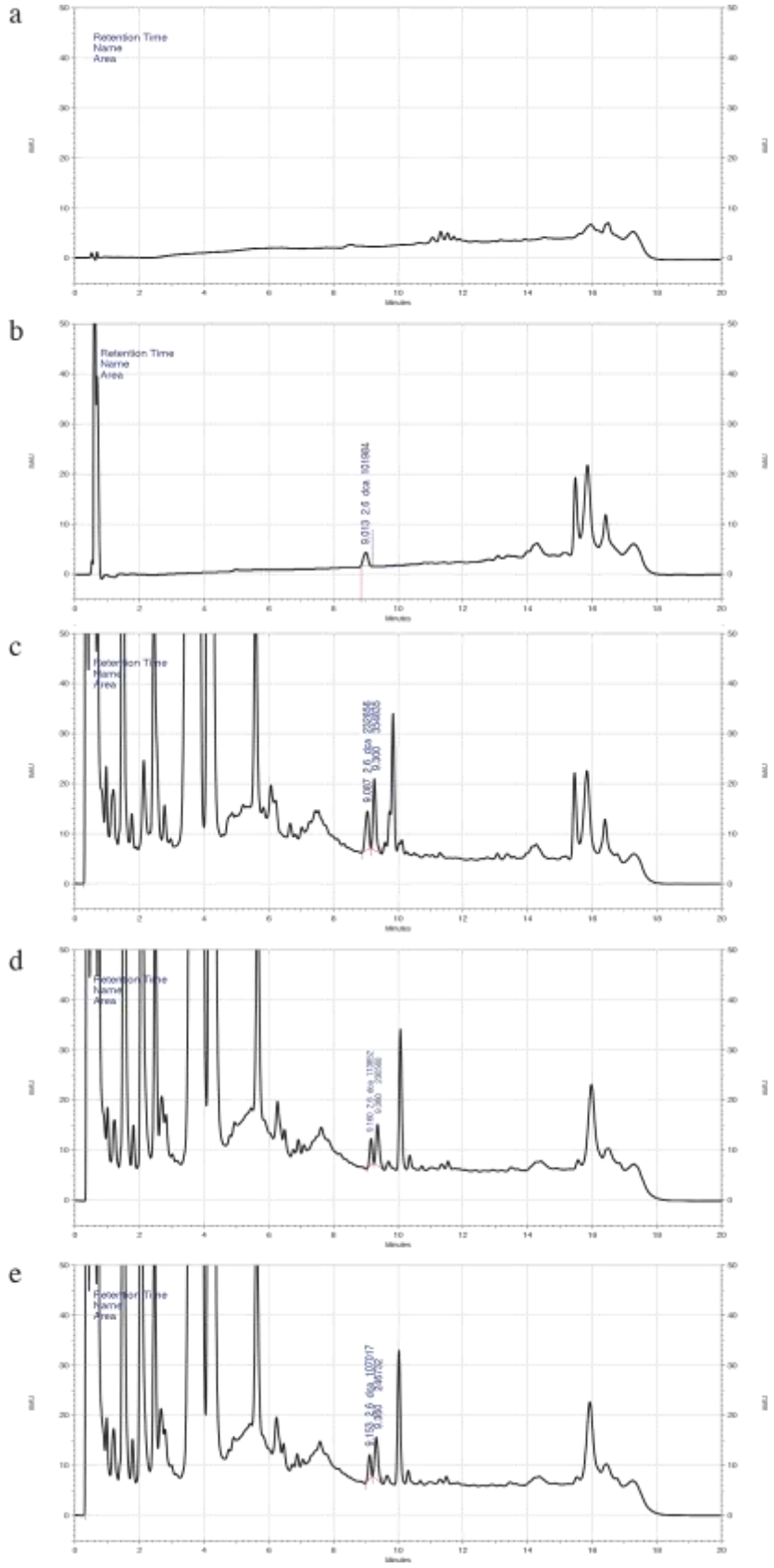


Figure 5. Chromatogrammes de (a) Mélange de solvants (b) 2,6 DCA étalon dans le mélange de solvants (c) Préparation hospitalière J0 (d) Préparation hospitalière J60 5 °C ± 3°C (e) Préparation hospitalière J60 25 °C ± 2 °C.

Conditions CLHP : gradient d'élution selon Ph. Eur. ; débit : 1,0 mL/min ; détection : 210 nm ; colonne : Zorbax SB-C3 ; 150 x 3,0 mm, 5 µm ; 40 °C ; injection : 20 µL ; durée : 20 min.

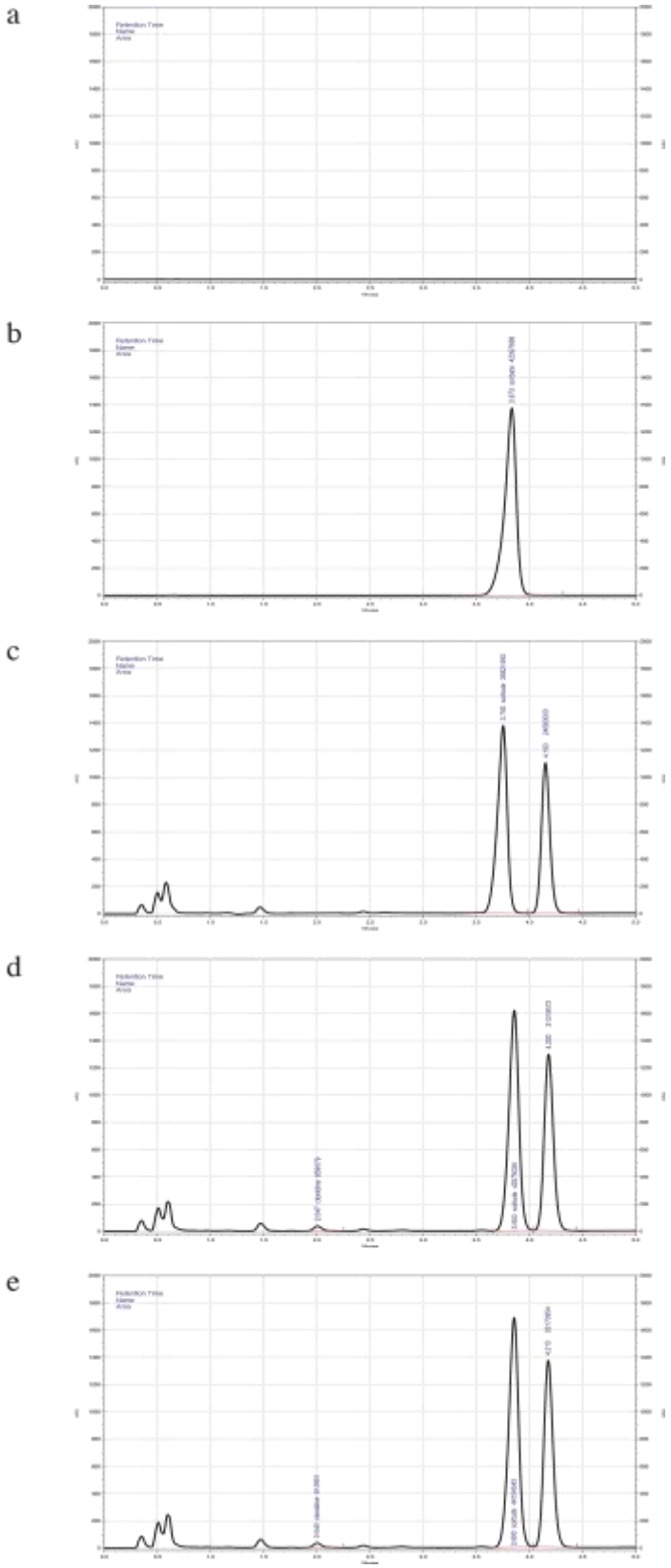


Figure 6. Chromatogrammes de (a) Mélange de solvants (b) Sorbate de potassium étalon dans le mélange de solvants (c) Préparation hospitalière J0 (d) Préparation hospitalière J60 5 °C ± 3 °C (e) Préparation hospitalière J60 25 °C ± 2 °C.

Conditions CLHP : gradient d'élution selon Ph. Eur. ; débit : 1,0 mL/min ; détection : 210 nm ; colonne : Zorbax SB-C3 ; 150 x 3,0 mm, 5 µm ; 40 °C ; injection : 20 µL ; durée : 20 min.

2.5 Autres formulations orales de clonidine et études de stabilité associées

Plusieurs études de stabilité de la clonidine dans différents véhicules et conditionnements ont déjà été réalisées et publiées mais pas dans la matrice Inorpha® d'où l'intérêt de ce travail.

- Stabilité de la clonidine à la concentration de 10 µg/mL dans OraBlend® conditionnée en seringues plastiques (Ma, Decarie, Ensom, 2014a). La méthode analytique est la CLHP à polarité de phases inversée avec une colonne en C18, quantification par étalonnage interne (naloxone) et détection UV à 200 nm. La phase mobile se compose de méthanol et d'un tampon formiate d'ammonium 10 mM, pH 4,5 (30 :70 V/V). La concentration 100 % de la clonidine est de 2,5 µg/mL dans Ora-Blend®. Cette étude n'a pas recherché l'impureté 2,6 DCA. Le domaine de linéarité validé s'étend de 1,0 à 3,5 µg/mL (r^2 ≥0,997), la LOQ vaut 1,0 µg/mL. Les coefficients de variation de répétabilité (n = 4) valent 0,31 à 2,06 % et ceux de précision intermédiaire (n = 4, 4 jours) 0,32 à 2,64 %. L'exactitude est de : 98,4 - 100,1 %. Lors de la dégradation forcée il n'y a pas eu de pics interférents. L'étude a quantifié la clonidine par rapport à une gamme complète en duplicate et toutes les valeurs sont entre 97,0 et 100,0 % par rapport à concentration à J0. La stabilité démontrée est de 91 jours à 25 °C ± 2 °C et 5 °C ± 3 °C (99,2 % et 99,0 % de teneurs résiduelles respectives).

- Stabilité de la clonidine à la concentration de 10 µg/mL dans Oral Mix et Oral Mix SF conditionnée en seringues plastiques, flacons PET et flacons en verre pendant 91 jours à 25 °C ± 2 °C et 5 °C ± 3 °C (sauf seringues en plastiques uniquement à 25 °C ± 2 °C) (Ma, Decarie, Ensom, 2014b). La méthode analytique utilisée est une CLHP avec une colonne en C18 et détection à 205 nm utilisant un étalon interne (lidocaine). La linéarité a été étudiée entre 1,0 à 2,8 µg/mL (r^2 = 0,996, n = 4) avec des CV de précision allant jusqu'à 4,47 %. L'exactitude présente des CV de 3,26 % (96,12 % ± 3,26 %). Lors de la dégradation forcée, à 90 °C durant 2 heures pour les conditions acide (HCl 2 M), basique (NaOH 2 M) et oxydante (H_2O_2 30 % V/V), il n'y a pas eu de pics interférents. Le temps de rétention de la clonidine vaut 4,99 min et à la fin de l'étude il y avait au moins 94,8 % de la concentration initiale de clonidine pour tous les contenants à 25 °C ± 2 °C et au moins 96,7 % de la concentration initiale de clonidine pour tous les contenants à 5 °C ± 3 °C.

- Stabilité de la clonidine à la concentration de 100 µg/mL en flacons de verre dans du sirop simple pendant 28 jours à 5 °C ± 3 °C (Levinson, Johnson, 1992). L'étude concerne la suspension de clonidine préparée à partir de comprimés broyés additionnés de sirop simple NF et conditionnés en flacons de verre ambrés. L'analyse est faite à J3, J7, J14, J21 et J28. A la fin de l'étude il restait 92,4 % de clonidine mesurée par CLHP.

- Stabilité de la clonidine à 50 µg/mL dans un sirop simple avec excipients et méthylparabène à pH 5 dans des flacons en PET pendant 270 jours à température ambiante (De Goede, Boedhram, Eckhardt, 2012). Cette étude a utilisé une méthode CLHP avec une colonne en C18 et détection UV à 230 nm. La concentration résiduelle en clonidine était de 95,1 % après 1 mois ; la concentration finale de clonidine était de 101,9 % au bout de 270 jours.

L'ensemble de ces études montrent une bonne stabilité d'une solution de clonidine dans différentes matrices, différents contenants et à différentes concentrations allant de 10 à 100 µg/mL si la conservation est effectuée à 5 °C ± 3 °C ou à 25 °C ± 2 °C pour des durées de 28 à 270 jours.

A la différence de notre étude, les travaux de Ma, Decarie, Ensom, 2014a ont conclu à une stabilité à température ambiante pour une solution de clonidine à 10 µg/mL dans les matrices OraBlend®, Oral Mix et Oral Mix SF dans différents contenants et pour une durée de 91 jours.

DISCUSSION

- Une preuve de stabilité

La stabilité physique et microbiologique des préparations hospitalières réalisées dans Inorpha® est maintenue tout au long des études, en accord avec les spécifications du fabricant INRESA. En effet, la concentration en sorbate de potassium -conservateur- est à la fois nécessaire car il s'agit d'un véhicule non surchargé en saccharose (réputé inhibiteur de la croissance microbienne) et largement suffisante pour assurer la sécurité microbiologique avec sa forte concentration.

La stabilité chimique a été étudiée par CLHP en utilisant la méthode de la monographie de la Pharmacopée Européenne. Cette méthode est validée par rapport aux impuretés de synthèse et de dégradation de la clonidine ; sa spécificité par rapport à la matrice Inorpha® a été démontrée lors de la validation.

La préparation hospitalière de clonidine dans Inorpha® démontre une stabilité chimique de 60 jours si la conservation est effectuée au réfrigérateur entre 5 °C ± 3 °C. La stabilité est de 30 jours en utilisation quotidienne après 30 jours de stockage entre 5 °C ± 3 °C (étude en cours d'utilisation) et de 60 jours si le stockage est effectué entre 5 °C ± 3 °C sans utilisation quotidienne (étude classique). Les teneurs résiduelles en clonidine à J60 sont alors respectivement de 90,8 % et de 92,3 %.

Le stockage à température ambiante n'est pas satisfaisant étant donné les faibles teneurs résiduelles après 8 jours d'utilisation (91,0 % en cours d'utilisation) ou 15 jours de conservation (90,7 % étude classique).

- Une méthode avec ses points forts et ses limites

Plusieurs contraintes ont été rencontrées durant cette étude, elles ont été dépassées :

- la première était la faible concentration de la solution de clonidine dans Inorpha® à 10 µg/mL. Elle a été maitrisée par la fabrication initiale d'une solution mère à 0,6 mg/mL, diluée au 1/60ème pour obtenir la solution de clonidine dans Inorpha® prête à l'emploi,
- la deuxième était l'étude « in use » qui a nécessité l'emploi d'un grand nombre de flacons auxquels il a fallu retirer chaque jour (hors week-end) 1,5 mL de volume. Ceci a été chronophage mais nécessaire pour coller à la réalité et augmenter la validité externe des résultats,

- la troisième était la durée de chaque séquence d'analyse, variable et comprise entre 12 et 48 heures, de la préparation des solutions témoins à l'analyse des échantillons. En effet, chaque injection de témoin était répétée 3 fois, chaque injection d'échantillons 2 fois et ce pour 2 volumes d'injection différents : 20 µL et 5 µL. Ceci avec prélèvement et analyse distincts pour permettre de pallier les variations liées aux manipulations. Le volume d'injection de 20 µL a permis de doser la clonidine et le volume d'injection de 5 µL a permis de doser le sorbate de potassium qui, très concentré, saturait avec un volume d'injection de 20 µL. Ceci a nécessité des volumes importants de phases mobiles avec utilisation d'un flacon de 5 litres (débit : 1,5 L/min),
- les résultats ne sont obtenus qu'à partir d'un seul lot de chlorhydrate de clonidine. Ceci est dû à une indisponibilité temporaire de la MPUP auprès du fabricant,
- l'utilisation d'Inorpha®, constitué de 9 excipients qui peuvent interférer avec le principe actif, le conservateur et le potentiel produit de dégradation était également un défi, qui a été relevé par la démonstration de la spécificité de la méthode.

Quelques limites persistent :

- l'étude a duré 60 jours, l'évolution des teneurs est donc inconnue au-delà,
- il n'y a pas d'explication particulière quant à la diminution des teneurs de clonidine,
- une interaction contenant-contenu avec adsorption sur les parois en polyéthylène est une hypothèse qui n'est pas exclue, bien qu'elle n'a pas fait l'objet d'une étude de notre part,
- la solution mise au point et validée ne fait pas l'objet d'une fabrication en routine à l'heure actuelle. Ceci est un choix issu d'une décision indépendante de ce travail, qui est amené à être réévalué.

Les résultats de cette étude peuvent être appliqués à toute Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) utilisant la méthode de fabrication et de conservation qui a été validée.

La stabilité de la solution de clonidine dans Inorpha® établie sur 60 jours avec conservation entre 5 °C ± 3 °C permet la fabrication avec stockage : la dispensation peut avoir lieu jusqu'à 30 jours après la fabrication (stockage entre 5 °C ± 3 °C), avec une utilisation validée pendant 30 jours (temps suffisant au sevrage d'un nouveau-né, stockage entre 5 °C ± 3 °C). Plusieurs préparations hospitalières de clonidine dans Inorpha® peuvent être fabriquées à partir d'une solution mère. La date d'expiration est fixée à 60 jours, en accord avec les critères définis par l'OMS (WHO, 2016) selon :

- le principe actif et l'absence de dégradation significative (pourcentage maximum de perte < 10 %),
- le véhicule Inorpha® et sa composition connue,
- l'absence de prolifération microbienne et la forte concentration de conservateur antimicrobien,
- les conditions de stockage : entre 5 °C ± 3 °C,
- l'étude en conditions réelles,
- la durée de traitement de 21 jours maximum.

- Des initiatives à faire converger

A l'échelle industrielle, le contexte règlementaire est récent mais combine de manière proactive des recommandations et des incitations pour le développement de meilleurs médicaments destinés à la population pédiatrique.

Les formes orales liquides sont préférées aux formes orales solides avant l'âge de 6 ans ; elles peuvent être avalées directement, présentent une meilleure acceptabilité et permettent une flexibilité dans la dose administrée.

Au niveau de la fabrication hospitalière, il apparaît clairement que les pratiques sont hétérogènes en termes de formulation à l'échelle internationale, au sein de l'Europe et en France. Un décalage est constaté entre le Formulaire national publié par l'ANSM et la pratique hospitalière réelle. L'innovation dépend donc de l'initiative individuelle du pharmacien fabricant qui engagne pleinement sa responsabilité. Pour l'aider dans cette démarche, l'Union Européenne soutient des projets comme EuPFI et PaedForm dont les travaux sont très utiles pour faire converger les initiatives et harmoniser les formulations.

En ce sens le développement de véhicules prêts à l'emploi peut apporter un gain de qualité et de temps de fabrication. Le choix du véhicule doit reposer sur une analyse critique de ses qualités qui conditionnent une sécurité d'utilisation et une bonne observance du patient. Le couple véhicule-principe actif doit avoir une stabilité définie par une méthode appropriée en conditions réelles de fabrication et d'utilisation, pour mener à bien l'obligation de résultat imputable au pharmacien.

- Perspectives

L'harmonisation des préparations est un point important pour concentrer la recherche et la pratique dans un même sens, à l'échelle internationale, européenne et nationale.

Une voie s'ouvre pour la sous-traitance des préparations avec l'émergence récente des Groupements Hospitaliers de Territoires. Ces organisations nouvelles, le rapprochement et l'harmonisation qu'elles ambitionnent peuvent se matérialiser par des contrats de sous-traitance, qui existaient déjà auparavant. Certes l'activité de fabrication peut être maintenue dans les petits centres et doit sans doute l'être en terme de flexibilité, autant l'activité de contrôle analytique y est souvent inexistante alors qu'elle constituerait un apport significatif à la sécurité des préparations hospitalières.

Les véhicules prêts-à-l'emploi prennent une place grandissante avec la publication croissante d'étude de stabilité réalisées et publiées le plus souvent par quelques centres experts à l'échelle d'un pays.

L'enregistrement au statut de Préparation Hospitalière auprès de l'ANSM est à prévoir pour systématiser le contrôle analytique des formulations validées.

Des auteurs vont encore plus loin que les évolutions récentes en proposant de nouvelles formes galéniques, en insistant sur le fait qu'il est temps de « changer de paradigme des formes orales liquides aux formes solides flexibles" (Hoppu, 2016). Les formes orales solides « flexibles » conviennent aux enfants et sont notamment bien plus adaptées que les formes liquides dans les pays en voie de développement. Les mini-comprimés (diamètre 2-5 mm) ont par exemple été mieux acceptés qu'une forme orale chez des enfants âgés de 6 mois à 6 ans. Les granules permettent une flexibilité de dose à l'aide d'un dispositif d'administration dédié. Le problème est que ces formes ne peuvent pas être fabriquées en pharmacie hospitalière et relèvent uniquement du développement industriel. Or les pharmaciens hospitaliers sont justement là pour combler - idéalement de manière transitoire - l'écart qui persiste entre le développement industriel et les formes réellement disponibles à la population pédiatrique.

CONCLUSION

Les formes orales liquides pédiatriques constituent une alternative galénique aux gélules, bien mieux adaptée aux capacités de déglutition des nouveau-nés, nourrissons et des enfants d'âge pré-scolaire.

Des mesures incitatives et des exigences règlementaires destinées à promouvoir le développement et la mise à disposition de formulations adaptées et sûres pour la population pédiatrique ont vu le jour au début des années 2000. Cette prise de conscience récente des autorités et des institutions commence à porter ses fruits. L'objectif doit se traduire par la nécessaire mise à disposition de préparations sûres et adaptées à la population pédiatrique.

Les préparations pharmaceutiques permettent de combler l'écart qui persiste entre le développement industriel de médicaments adaptés et les formulations réellement disponibles. Leur mise au point doit permettre de limiter le risque d'erreur médicamenteuse en optimisant la prescription informatisée, la dispensation et l'administration.

Il existe une grande variabilité dans la formulation des préparations pharmaceutiques. Des véhicules de formulation orale liquide prêts à l'emploi ont été mis au point par des industriels ; ce sont en réalité des complexes d'excipients permettant de faciliter la réalisation de la préparation et son administration. Les initiatives récentes comme PaedForm, EuPFI et la base de données STEP visent à fournir des informations aux fabricants industriels et hospitaliers pour de meilleures formulations. Elles sont également des vecteurs d'harmonisation.

Le véhicule Inorpha® sélectionné pour réaliser la solution de chlorhydrate de clonidine répond bien aux recommandations internationales en termes de composition en excipients et de conditionnement. Néanmoins, il est suggéré de prêter attention aux 2 excipients à effet notoire, à l'absence de bouchon de sécurité et à l'adaptation du dispositif d'administration au volume à prélever. La conduite d'études de stabilité dans ces véhicules prêts à l'emploi est complexe d'un point de vue analytique étant donné l'effet de matrice provoqué par les excipients. La fabrication à partir de MPUP et la conduite de l'étude de stabilité en cours d'utilisation semblent deux points forts à prendre en compte.

La stabilité de la solution de chlorhydrate de clonidine à 10 µg/mL conditionnée en flacon plastique opaque a été étudiée en conditions réelles de fabrication et d'utilisation sur une durée de 2 mois. La méthode CLHP indicatrice de stabilité validée selon les spécifications de ICH (linéaire, précise - répétable et reproductible -, avec des biais d'exactitude élevés mais acceptables) a permis de montrer une durée de conservation à température comprise entre

5 °C ± 3 °C pendant 30 jours avant et après ouverture, soit pendant maximum 60 jours consécutifs.

BIBLIOGRAPHIE

ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE. Promouvoir les médicaments pédiatriques. Recommandations de l'Académie nationale de pharmacie - Résumé presse [en ligne]. Disponible sur : http://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_medicaments_pediatriques_VF_2012.06.14_version_courte.pdf

ADDY R. The State of Pediatric Research in the United States: Successes Under BPCA & PREA [en ligne]. Disponible sur : https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM452231.pdf

AFMPS. Formulaire Thérapeutique Magistral – Généralités. 2016, 2034 p. [en ligne]. Disponible sur : https://www.tmf-ftm.be/fr_FR/web/pharmacist/ftm (page consultée le 03/06/2017).

AFSSAPS. Résumé du rapport d'analyse des préparations hospitalières déclarées à l'AFSSAPS [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Rapports-Syntheses-Medicaments

AGTHE A.G., KIM G.R., MATHIAS K.B., HENDRIX C.W., CHAVEZ-VALDEZ R., JANNSSON L., LEWIS T.R., YASTER M., GAUDA E.B. Clonidine as an adjunct therapy to opioids for neonatal abstinence syndrome: a randomized, controlled trial. Pediatrics, 2009, 123, pp. 849-856.

AL-RAMAHI R., HMEDAT B., ALNJAJRAH E., MANASRAH I., RADWAN I., ALKHATIB M. Medication dosing errors and associated factors in hospitalized pediatric patients from the south area of the west bank – palestine. Saudi Pharmaceutical Journal, 2017, http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2017.01.001

AMIN A., VIDAL F., MERLETTE C., CARTIER F., EL OUMAR D., KHOURY S., BEAUVAIS R., DA NASCIMENTO AFONSO V., BOURGET P. Mise au point d'une suspension buvable d'azathioprine à visée pédiatrique et enregistrement dans le statut de préparation hospitalière. Ph. Hosp. Clin., 2014, 49 (2), 141.

ANSM. Base de données publique du médicament [en ligne]. Disponible sur : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65899602

ANSM. Base de données publique du médicament [en ligne]. Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/documents/community-/2016/20161118136141/anx_136141_fr.pdf

ANSM. Bonnes pratiques de préparation [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/(offset)/4 (page consultée le 13/04/2017).

ANSM. Etiquetage des préparations magistrales, officinales et hospitalières : précisions et recommandations relatives à l'application du décret n° 2012-1201- Point d'information [en ligne] Disponible sur : http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etiquetage-des-preparations-magistrales-officinales-et-hospitalieres-precisions-et-recommandations-relatives-a-l-application-du-decret-n-2012-1201-Point-d-information (page consultée le 25/05/2017).

ANSM. Dispositifs doseur / d'administration des spécialités sous forme buvable en multidoses - Recommandations aux industriels [en ligne] Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9a40577b54cdd82d07c053ebcdcdd64b.pdf (page consultée le 04/04/2017).

ANSM. Formulaire national. [en ligne] Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Formulaire-national (page consultée le 25/03/2017).

ANSM. Médicaments buvables : les erreurs de dosages sont en augmentation [en ligne] Disponible sur : https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/15575-Medicaments-buvables-les-erreurs-de-dosages-sont-en-augmentation (page consultée le 17/05/2017).

ARNAUD Ph. Le broyage des comprimés, l'ouverture des capsules, quelles responsabilités ? Pharm. Hosp. Clin., 2015, 50, pp. 309-311.

AUVITY S., CHIADMI F.M., CISTERNINO S., FONTAN J-E., SCHLATTER J. Stability of betaxolol suspensions in oral syringes and glass bottles. Ann. Pharm., 2013, 47 (9), pp. 1237-1238.

BADA H.S., SITHISARN T., GIBSON J., GARLITZ K., CALDWELL R., CAPILOUTO G., LI Y., LEGGAS M., BREHENY P. Morphine versus clonidine for neonatal abstinence syndrome. Pediatrics, 2015, 135, pp. 383-391.

BAERTSCHI SW., JANSEN JP., ALSANTE KM. Pharmaceutical Stress Testing: Predicting Drug Degradation, Second Edition, CRC Press. Chapter 2, Stress testing: a predictive tool. 2011, pp. 10-48.

BAGLEY SM., WACHMAN EM., HOLLAND E., BROGLY SB. Review of the assessment and management of neonatal abstinence syndrome. Addict. Sci. Clin. Pract., 2014, 9, p. 19.

BAJCETIC M., KEARNS G.L., JOVANOVIC I., BRAJOVIC M., VAN DEN ANKER J.N. Availability of Oral Formulations Labeled for Use in Young Children in Serbia, Germany and the USA. Curr. Pharm. Des., 2015, 21, pp. 5668–5673.

BELLIS J.R., KIRKHAM J.J., NUNN A.J., PIRMOHAMED M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a prospective cohort study of unplanned admissions to a paediatric hospital. Br. J. Clin. Pharmacol., 2014, 77, pp. 545–553.

BERGE-BOUCHARA C., HERGLI M., OLIVIER E. Contrôle des préparations hospitalières et magistrales : quelles pratiques dans les pharmacies à usage intérieur d'établissements de santé. Pharm. Hosp. Clin., 2017, 52, pp. 26-32.

BONSERGENT M., AUVITY S., LALLI A., VIDAL F., AMIN A., BOURGET P. Etude de la stabilité physicochimique et microbiologique d'une suspension buvable de chlorhydrate d'amiodarone à visée pédiatrique [en ligne]. Disponible sur : https://www.researchgate.net/publication/296061264_Etude_de_la_stabilite_physicochimique_et_microbiologique_d%27une_suspension_buvable_de_chlorhydrate_d%27amiodarone_a_visee_pediatrique (page consultée le 10/02/2017).

BORGES M., TEIXEIRA FC., FELTRIN AK., RIBEIRO KA., NASCENTES GA., RESENDE EA., FERREIRA BP., SILVA AP., PALHARES HM. Clonidine-stimulated growth hormone concentrations (cut-off values) measured by immunochemiluminescent assay (ICMA) in children and adolescents with short stature. Clinics (Sao Paulo), 2016, 71(4), pp. 226-31.

BOULANGER C., KREUTTER G., GAIRARD-DORY A-C., PERELLO L., LEVEQUE D., GOURIEUX B., UBEAUD-SEQUIER G. Stability study of a Hospital Preparation of Ketamine Syrup (5mg/mL) [en ligne]. Disponible sur : http://abstracts.aaps.org/Verify/AAPS2015/PosterSubmissions/T3273.pdf (page consultée le 10/02/2017).

BOURDON F., SIMON N., LANNOY D., FATOUX J., DHORNE C., BERNERON C., ODOU P. Development of a new oral suspension of morphine at 1 mg/ml for neonatal and pediatric use in a ready-to-use liquid vehicle [en ligne]. Disponible sur :

http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517316305671 (page consultée le 10/02/2017).

BRION F., NUNN A.J., RIEUTORD A. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. Acta. Paediatr., 2003, 92, pp. 486–490.

BROOME L., SO T-Y. Neonatal Abstinence Syndrome: The Use of Clonidine as a treatment Option. Neoreviews, 2011, 12 (10), pp. 575-582.

BUDNITZ D.S., SALIS S. Preventing medication overdoses in young children: an opportunity for harm elimination. Pediatrics, 2011, 127, pp. 1597-1599.

CASTAING C. Rétrocession des médicaments per os à la population pédiatrique : état des lieux et sécurisation de la dispensation. Thèse de doctorat en pharmacie. Toulouse : Université Toulouse III Paul Sabatier, 2017, 84 p.

CBC/RADIO-CANADA. Parents find son's body after fatal pharmacy error [en ligne]. Disponible sur : http://www.cbc.ca/news/canada/toronto/go-public-sleep-medication-accidentally-switched-1.3811972 (page consultée le 27/05/2017).

CHUA S.-S., CHOO S.-M., SULAIMAN C.Z., OMAR A., THONG M.-K. Effects of sharing information on drug administration errors in pediatric wards: a pre–post intervention study. Ther. Clin. Risk. Manag., 2017, 13, pp. 345-353.

COCHRANE. Médicaments pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez les enfants souffrant de tics [en ligne]. Disponible sur : http://www.cochrane.org/fr/CD007990/medicaments-pour-le-traitement-du-trouble-deficitaire-de-lattention-avec-hyperactivite-chez-les-enfants-souffrant-de-tics (page consultée le 04/03/2017).

DAHANI M., DURAND D., CARDONA F., MAISON P., FALIP E. Management of Medication errors associated with the use of delivery devices for orally ingested liquid drugs – the french drug agency [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/202d871e1bdcead7004ad0d7b07e2f4d.pdf

DE GOEDE AL., BOEDHRAM RR., ECKHARDT M., HANFF LM., KOCH BC., VERMAAT CH., VERMES A. Development and validation of a paediatric oral formulation of clonidine hydrochloride. Int. J. Pharm., 2012, 20, 433, pp. 119-120.

DE QUEIROZ SIQUEIRA M., TOSETTI S. Comment réduire l'anxiété d'un enfant qui doit être anesthésié ? Prat. Anes. Réa., 2015, 19, pp. 143–146.

DOHERTY C., Mc DONNELL C. Tenfold medication errors: 5 years' experience at a university-affiliated pediatric hospital. Pediatrics, 2012, 129, pp. 916–924.

EMA. Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products (No. CPMP/QWP/2934/99) [en ligne]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003475.pdf (page consultée le 10/12/2016).

EMA. Règlement (CE) du parlement européen et du conseil. No 1901/2006 [en ligne]. Disponible sur : http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_fr.pdf

EMA. Reflection paper: formulation of choice for the paediatric population [en ligne]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf

EMA. Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe. [en ligne]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101006.pdf

EMA. Rapport général sur les enseignements à tirer de l'application du règlement (CE) n° 1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique [en ligne]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2013/FR/1-2013-443-FR-F1-1.Pdf

EMA, CHMP, PDCO. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use [en ligne]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf

EMEA 2000: ICH Topic E 11, Clinical Investigations of Medicinal Products in the Paediatric Population. EMEA/CHMP/ICH/2711/99.

ENGELS M.J., CIARKOWSKI S.L., ROOD J., WANG B., WAGENKNECHT L.D., DICKINSON C.J., STEVENSON J.G. Standardization of compounded oral liquids for pediatric patients in Michigan. Am. J. Health-Syst. Pharm., 2016, 73, pp. 981–990.

FAGRON. SyrSpend® SF - Table de compatibilité [en ligne]. Disponible sur : https://be.fagron.com/sites/default/files/page/attachment/compatibiliteitstabel_syrspend_a4_frans_feb_17_0.pdf

FONTAN J.E., MILLE F., BRION F. L'administration des médicaments à l'enfant hospitalisé. Arch. Ped., 2004, 11 (10), pp. 1173-1184.

FONZO-CHRISTE C., DI PAOLO ER., BRUNNER C., BUXTORF R., HALDER R., CHALLET C., VONBACH P. Unlicensed drugs in pediatric patients: a survey of manufactured and imported drugs in swiss hospitals [en ligne]. Disponible sur : http://www.chuv.ch/pharmacie/pha_poster_2010jfsph_ped.pdf (page consultée le 03/03/2017).

GHALEB M.A., BARBER N., FRANKLIN B.D., YEUNG V.W., KHAKI Z.F., WONG I.C. Systematic Review of Medication Errors in Pediatric Patients. Annals of Pharmacotherapy, 2006, 40, pp. 1766–1776.

GHULAM A., KEEN K., TULEU C., WONG I.C.-K., LONG P.F. Poor preservation efficacy versus quality and safety of pediatric extemporaneous liquids. Ann Pharmacother, 2007, 41, pp. 857–860.

GRIFFITHS W., GLOOR F., BERGER L., SIGRIST T., PODILSKY G., DOMMEYER A, PANNATIER A. Replacement of solid doses by oral liquid preparations for pediatrics: a collaborative approach between 2 swiss university hospital centres. [en ligne]. Disponible sur : http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/escp00_ped_wg.pdf (page consultée le 03/04/2017).

GUDEMAN J., JOZWIAKOWSKI M., CHOLLET J., RANDELL M. Potential risks of pharmacy compounding. Drugs. R. D., 2013, 13, pp. 1–8.

HAS. La règle des 5B [en ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/guide/SITE/5B.htm (page consultée le 04/02/2017).

HAYWOOD A., GLASS B.D. Liquid Dosage Forms Extemporaneously Prepared from Commercially Available Products – Considering New Evidence on Stability. J. Pharm. Pharm. Sc., 2013, 16 (3), pp. 441 – 455.

HELIN-TANNINEN M., AUTIO K., KESKI-RAHKONEN P., NAARANLAHTI T. Comparison of six different suspension vehicles in compounding of oral extemporaneous nifedipine suspension for paediatric patients. Eur. J. Hosp. Pharm., 2012, 19, pp. 432–437.

HOPPU K. Time to change the paradigm of children's medicines from liquid formulations to flexible solid oral dosage forms. Ceylon Med J., 2016, 61, 93–95.

HUG. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-Glycoprotéine (Pgp) [en ligne]. Disponible sur :
http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/substrats_et_inhibiteurs_a5.pdf

ICH. E11(R1) Addendum to E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population Step 2 [en ligne]. Disponible sur :
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/10/WC500214185.pdf

ISMP (Institute for Safe Medication Practices). Statement on use of metric measurements to prevent errors with oral liquids [en ligne]. Disponible sur : www.ismp.org/pressroom/PR20110808 (page consultée le 03/02/2017).

IVANOVSKA V., RADEMAKER C.M.A., DIJK L. V., MANTEL-TEEUWISSE A.K. Pediatric Drug Formulations: A Review of Challenges and Progress. Pediatrics, 2014, 134, pp. 361–372.

JOHNSON K.B., LEHMANN C.U. Council on Clinical Information Technology of the American Academy of Pediatrics. Electronic prescribing in pediatrics: toward safer and more effective medication management. Pediatrics, 2013, 131, pp. 1350-1356.

JONES H.E., KALTENBACH K., HEIL S.H., STINE S.M., COYLE M.G., ARRIA A.M., O'GRADY K.E., SELBU P., MARTIN P.R., FISCHER G. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. N. Engl. J. Med., 2010, 363, pp. 2320–2331.

JORF. Décret n° 2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques, 2012-1201.

KRAUS D.M., STOHLMEYER L.A., HANNON P.R., FREELS S.A. Effectiveness and infant acceptance of the Rx medibottle versus the oral syringe. Pharmacotherapy, 2001, 21, pp. 416–423.

LAFARGE E. Prescription et administration en pédiatrie : les difficultés à atteindre la prise en charge médicamenteuse idéale [en ligne]. Disponible sur : http://www.em-

consulte.com/article/1002306/article/prescription-et-administration-en-pediatrie -les-d (page consultée le 14/03/2017).

LAMBERT S., MILLOT-LUSTIG H., AUJOULAT O. Etude de stabilité de deux formulations de captopril 1mg/mL dans un véhicule innovant : Inorpha® [en ligne]. Disponible sur : http://www.snphpu.org/poster.php?HiNum=8454 (page consultée le 14/03/2017).

LAMBERT P., CYNA A.M., KNIGHT N., MIDDLETON P. Clonidine premedication for postoperative analgesia in children. Cochr. Dat. Syst. Rev., 2014, 28, p. 1.

LEEM. Comment se décide une autorisation de mise sur le marché ? [en ligne]. Disponible sur : http://www.leem.org/article/lamm (page consultée le 13/05/2017).

LEUTNER D. A pan-European Paediatric Formulary [en ligne]. Disponible sur : https://www.edqm.eu/sites/default/files/poster_pheur_pan_european_paediatric_formulary_2016.pdf (page consultée le 10/02/2017).

LEVINSON ML., JOHNSON CE. Stability of an extemporaneously compounded clonidine hydrochloride oral liquid. Am. J. Hosp. Pharm. 1992, 49 (1), pp. 122-125.

LOPEZ F.L., ERNEST T.B., TULEU C., GUL M.O. Formulation approaches to pediatric oral drug delivery: benefits and limitations of current platforms. Expert Opin. Drug Deliv., 2015, 12, pp. 1727–1740.

LOVEGROVE M.C., MATHEW J., HAMPP C., GOVERNALE L., WYSOWSKI D.K., BUDNITZ D.S. Emergency Hospitalizations for Unsupervised Prescription Medication Ingestions by Young Children. Pediatrics, 2014, 134, pp. 1009–1016.

LUIZARD C., NAPOLY L., BORDENAVE J., BENOIT G. Suspension de mélatonine : étude sur les modalités d'agitation nécessaires à son utilisation. Pharm. Hosp. Clin., 2014, 49 (2), pp. 130-131.

MA C., DECARIE D., ENSOM M.H. Stability of clonidine suspension in oral plastic syringes. Am. J. Health-Syst. Pharm., 2014, 71, pp. 657-661.

MA C., DECARIE D., ENSOM M.H. Stability of Extemporaneously Compounded Clonidine in Glass and Plastic Bottles and Plastic Syringes. Can. J. Hosp. Pharm., 2014, 67 (4), pp. 308-310.

MALDONADE S., SCHAUFELBERGER D. Pediatric Formulations. [en ligne]. Disponible sur : http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/37186-Pediatric-Formulations/ (page consultée le 03/03/2017).

MASON J., PIRMOHAMED M., NUNN T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. Eur. J. Clin. Pharmacol., 2012, 68, pp. 21–28.

NAPOLY L., BORDENAVE J., BENOIT G. Stabilité d'une suspension d'hydrochlorothiazide à 2 mg/mL. Ph. Hosp. Clin., 2014, 48 (2), 334.

NELLIS G, METSVAHT T, VARENDI H, TOOMPERE K, LASS J, MESEK I, NUNN AJ, TURNER MA, LUTSAR I, ESNEE CONSORTIUM. 2015. Potentially harmful excipients in neonatal medicines: a pan-European observational study. Arch. Dis. Child, 100, pp. 694–699.

NICHD. Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) Pediatric Formulation Initiative (PFI) working meeting [en ligne]. Disponible sur : https://bpca.nichd.nih.gov/collaborativeefforts/documents/pfi_meeting_12-06-2005.pdf (page consultée le 03/05/2017).

PFLIEGERA M., BERTRAM D. ICH E11 : développement d'un médicament pédiatrique : comparaison entre les États-Unis, l'Union Européenne et le Japon. Arch. Ped, 2014, 21, pp. 1129–1138.

PHARMACOPEE EUROPENNE. Chapitres 2.2, 2.6 et 2.9. 2017, 9ème Ed. Conseil de l'Europe. F-Strasbourg.

PHARMACOPEE EUROPEENNE. Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles. 01/2014 :50104 5.1.4.

PRESCRIRE. Réponse de Prescrire à la consultation publique EMA/CHMP/QWP/180157 "Draft – Guideline on Pharmaceutical Developement of Medicines for Paediatric Use" : un état des lieux pragmatique et 20 propositions constructives. [en ligne]. Disponible sur : http://www.prescrire.org/Docu/DOCSEUROPE/Fr_20111221%20Prescrire%20-%20Response%20to%20the%20Consultation.pdf (page consultée le 24/04/2017).

QUIJANO RUIZ B., DESFONTAINE E., ARENA-LOPEZ S., WANG S. Pediatric formulation issues identified in paediatric investigation plans. Expert Rev. Clin. Pharmacol., 2014, 7 (1), pp. 25–30.

RIAHI S., AMBUHL M., STICHLER J., BANDILLA D. Stability of refrigerated miglustat after preparation in Inorpha® flavored suspending excipient for compounding of oral solutions and suspensions. Drug Des. Dev. Ther., 2015, 9, pp. 561-566.

ROFES L., ARREOLA V., MUKHERJEE R., SWANSON J., CLAVE P. The effects of a xanthan gum-based thickener on the swallowing function of patients with dysphagia. Aliment. Pharmacol. Ther., 2014, 39, pp. 1169–1179.

ROMANO J.M., DINH A. A 1000-Fold Overdose of Clonidine Caused by a Compounding Error in a 5-Yean-Old Child With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Pediatrics, 2001, 108 (2), pp. 461-472.

ROOD J.M., ENGELS M.J., CIARKOWSKI S.L., WAGENKNECHT L.D., DOCKINSON C.J., STEVENSON J.G. Variability in compounding of oral liquids for pediatric patients: a patient safety concern. J. Am. Pharm. Assoc., 2014, 54, pp. 383–389.

SCHLATTER J. Le guide – Préparations orales liquides en pédiatrie, Lavoisier Ed. Paris, France, 2015, 501 p.

SCHLATTER J., BOURGUIGNON E., MAJOUL E., KABICHE S., ISSA-BELLA B., CISTERNINO S., FONTAN J-E. Stability study of oral paediatric idebenone suspensions. Pharm. Dev. and Tech., 2016. Doi : 10.1080/10837450.2016.1231811

SCHMITT E., ANTIER D., BERNHEIM C., DUFAY E., HUSSON M., TISSOT E. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. [en ligne]. Disponible sur : http://www.optimiz-sih-circ-med.fr/Documents/Dictionnaire_SFPC_EM.pdf (page consultée le 27/03/2017).

SCHMITT C., KERVEGANT M., AJALTOUNI Z., TAUBER M., TICHADOU L., DE HARO L. [Clonidine poisoning in a child: a case report]. Arch. Pediatr., 2014, 21, pp. 1213–1215.

SINGH R., VISINTAINER P.F. Adjunctive therapy for neonatal abstinence syndrome: why not personalize it for each infant based on their in-utero exposure ? J. Perinatol., 2014, 34, pp. 575–576.

SIU A., ROBINSON CA. The incidence of neonatal abstinence syndrome. Essentials for the practitioner. J. Pediatr. Pharmacol. Ther., 2014, 19, pp. 147–155.

STANDING JF., TULEU C. Paediatric formulations. Getting to the heart of the problem. Int. J. Pharm., 2005, 300, pp. 56-66.

STREETZ VN., GILDON BL., THOMPSON DF. Role of Clonidine in Neonatal Abstinence Syndrome: A Systematic Review. Ann. Pharmacother., 2016, 50, pp. 301–310.

SVIESTINA I., MOZGIS D. A retrospective and observational analysis of harmful excipients in medicines for hospitalised neonates in Latvia. Eur. J. Hosp. Pharm., 2017. doi: 10.1136/ejhpharm-2016-001107.

TAKETOMO CK., Pediatric & Neonatal Dosage Handbook, 23rd Edition, Wolters Kluwer Ed. Indianapolis, United States of America. 2016, 2062 p.

THE JOINT COMMISSION. Preventing pediatric medication errors. [en ligne]. Disponible sur : http://www.jointcommission.org/assets/1/18/SEA_39.PDF (page consultée le 27/05/2017).

TOLIA V., PATRICK V., BENNETT M., MURTHY K., SOUSA J., SMITH P., CLARK R., SPITZER A. Increasing incidence of the neonatal abstinence syndrome in U.S. neonatal ICUs. N. Engl. J. Med., 2015, 372, pp. 2118-2126.

TRISSEL LA, Trissel's stability of compounded formulations, 5th ed, American Pharmacists Association Ed. Washington, DC. 2012, 580 p.

TSUKAMOTO K., CARROLL K.A., ONISHI T., MATSUMARU N., BRASSEUR D., NAKAMURA H. Improvement of Pediatric Drug Development: Regulatory and Practical Frameworks. Clin. Ther., 2016, 38, pp. 574–581.

USP. Compounding Compendium. 2017, 645 p. [en ligne]. Disponible sur : http://www.usp.org/store/products/usp-compounding-compendium. (Page consultée le 21/05/2017).

VO M. Les comprimés, une forme d'avenir ? Thèse de doctorat en pharmacie. Nancy. Université de Lorraine : Nancy, 2015, 191p.

WACHMAN EM., SCHIFF DM. Bringing attention to a need for a standardized treatment and weaning protocol for neonatal abstinence syndrome. Transl. Pediatr., 2016, 5, pp. 12–15.

WALSH J., BICKMANN D., BREITKREUTZ J., CHARIOT-GOULET M. Delivery devices for the administration of paediatric formulations: overview of current practice, challenges and recent developments. Int J Pharm. 2011, 415 (1–2), pp. 221–31.

WATON K. Formes orales chez l'enfant de moins de 6 ans : Etat des lieux des difficultés rencontrées par les différents acteurs du circuit du médicament. Thèse de doctorat en pharmacie. Poitiers: Université de Poitiers, 2015, 116 p.

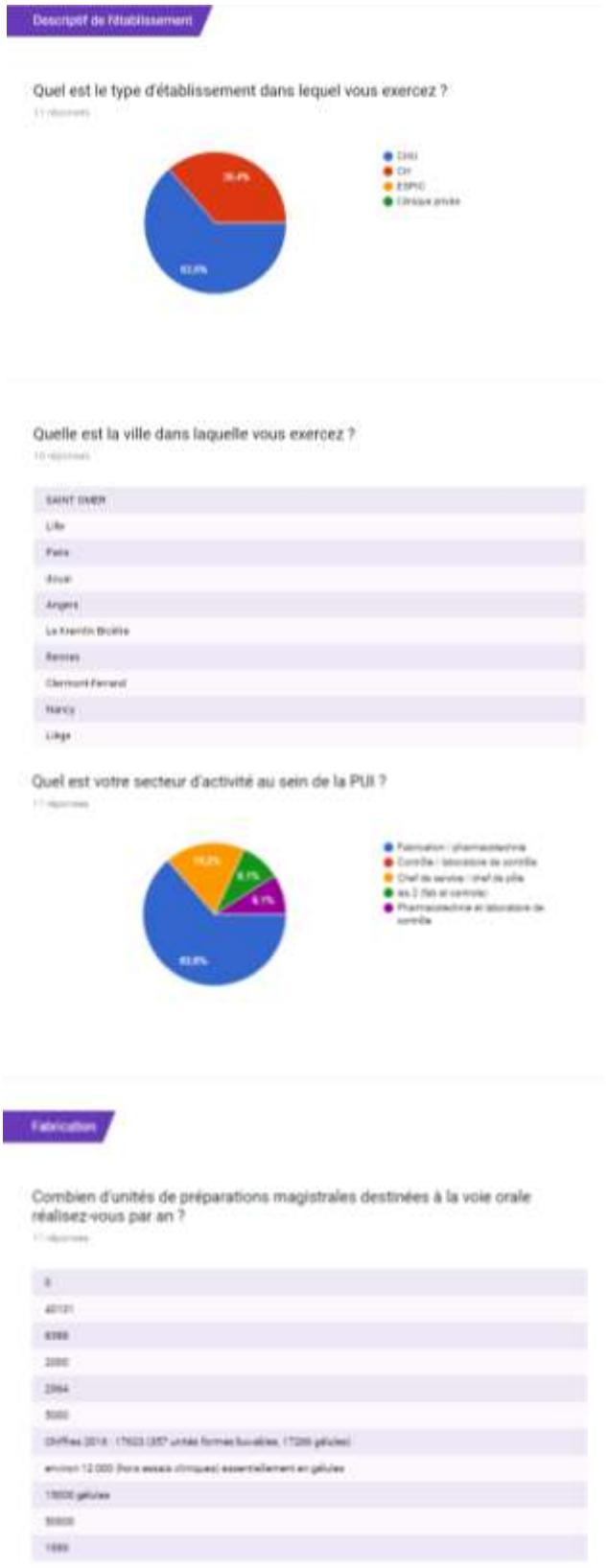
WHO Expert Committee, 2016. Specifications for Pharmaceutical Preparations (Technical Report Series, No. 996 No. 50) [en ligne]. Disponible sur : http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/WHO_TRS_996_web.pdf (page consultée le 05/04/2017).

ZERBIT J., BORDENAVE J., BENOIT G. Physicochemical and microbiological stability studies of a melatonin oral suspension in a commercially available vehicle for pediatric use. Eur. J. Hosp. Pharm., 2015, 22, pp. 552-558.

ZISOWSKY J., KRAUSE A., DINGEMANSE J. Drug Development for Pediatric Populations: Regulatory Aspects. Pharmaceutics, 2010, 2, pp. 364–388.

ANNEXES

Annexe A. Initiatives récentes en formulations orales liquides pédiatriques



Combien d'unités de préparations hospitalières destinées à la voie orale réalisez-vous par an ?

11 réponses

0
40490
17837
26 (hors bain de bouche)
4143
200
Chiffres 2016 : 40844 (6337 unités formes buvables, 34507 gélules)
16000 environ (hors essais cliniques)
321000 gélules
30000
166

A quelle(s) population(s) sont-elles destinées ?

11 réponses

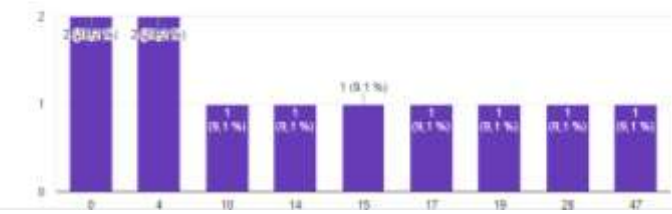
Quels sont les 3 principes actifs que vous préparez le plus sous forme gélule et leur dosage respectif ?

10 réponses

codeine 20 mg ; l citrulline 500 mg ; sildenafil ? 3 mg ?
Mélatonine, citrulline, captopril
amoxicilline dosage progressif pour test allergologie amoxicilline acide clavulanique dosage progressif pour test allergologie catapressan préparation pédiatrique (dilution 1/4 - 1/8) citrulline suite à la rupture ageps
diazoxyde 5 mg : 700 gélules, maltodextrine 500 mg: 1280, diazoxyde 1 mg: 300 gélules
thiosulfate de sodium, benzoate de sodium, ethambutol
Thioguanine (5-10-15-30 mg), colistine sulfate (0,5 MUI, 0,75 MUI, 1 MUI), dexaméthasone (5-10 mg)
hydrochlorothiazide (de 0.2 à 5 mg) spironolactone (de 0.3 à 10 mg) acide folique (50µg) + tests de provocation allergique (amoxicilline en particulier)
oxazepam - colistine gentamicine - mélatonine
Hydrocortisone entre 1-10mg, surtout 4mg Phénobarbital sodique entre 10-80mg prednisone entre 4-100mg

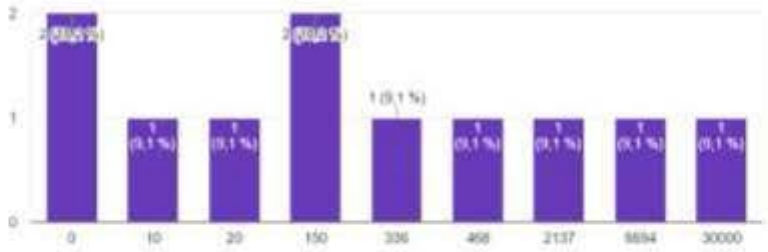
Quel est le nombre de principes actifs différents que vous formulez chaque année sous forme orale liquide ?

11 réponses



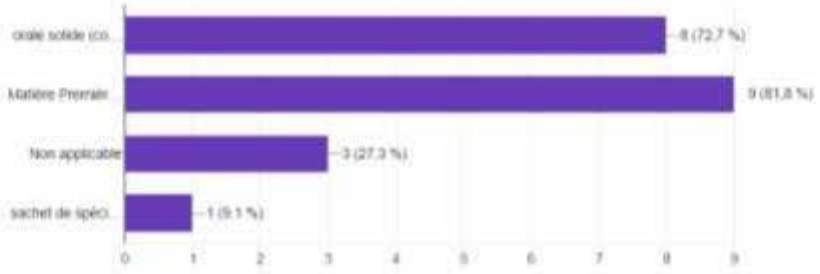
Combien d'unités de préparations orales liquides réalisez-vous par an ?

11 réponses



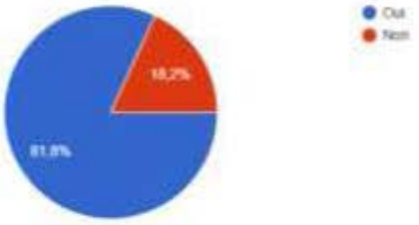
Quelle forme de matière première utilisez-vous pour leur fabrication ?

11 réponses



Utilisez-vous des véhicules prêts à l'emploi pour fabriquer ces formulations orales liquides ?

11 réponses



Quel(s) véhicule(s) prêt(s) à l'emploi utilisez-vous ?

10 réponses

Quelles sont les 3 formulations que vous fabriquez le plus via ces véhicules et leur concentration respective ?

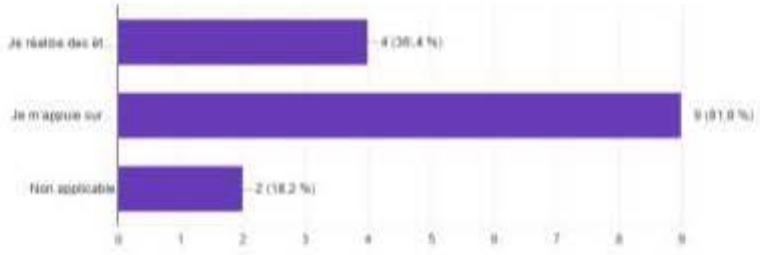
6 réponses

0
methotrexate 2.5 mg/mL ; melatonine 2 mg /mL ; azathioprine 10 mg/mL
azathioprine, spironolactone
sulfadiazine, hydrocortisone, spironolactone
dexaméthasone 1 mg/ml, méthotrexate 2 mg/ml, acide ursodésoxycholique 20 mg/ml
Mélatonine (2 mg/ml), dexamethasone 1 mg/ml, colistine sulfate 100000 UI/ml
spironolactone 1 mg/ml; pyridoxine 25 mg/ml; hydrate de chloral 250 mg/ml
Omeprazole 4mg/ml - Valganciclovir 60mg/ml - les autres sont anecdotiques. Nous réalisons une majorité des formulations sans véhicules prêt à l'emploi.

Contrôle

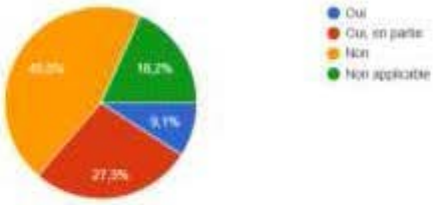
Comment déterminez-vous la péremption de ces formulations orales liquides ?

11 réponses



Réalisez-vous un contrôle de teneur de ces préparations orales liquides ?

11 réponses



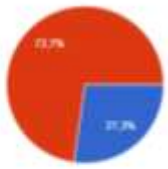
Quelle(s) méthode(s) analytique(s) utilisez-vous ?

6 réponses

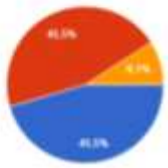
aucune
upls
CLHP
spectro UV, HPLC-UV
HPLC couplé à la détection UV
NA

Administration

Connaissez-vous l'initiative européenne PaedForm visant à fournir un formulaire de monographies de formulations extemporanées ?

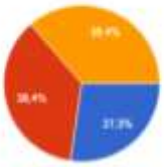


Avez-vous été informé d'un refus de prise de ces formes du fait de leur mauvaise acceptabilité par l'enfant ?



Avez-vous été confronté à des difficultés d'administration de ces formes orales liquides par les parents ?

Pensez-vous que les formulations orales liquides sont avantageuses en termes de coût global par rapport aux alternatives galéniques ?

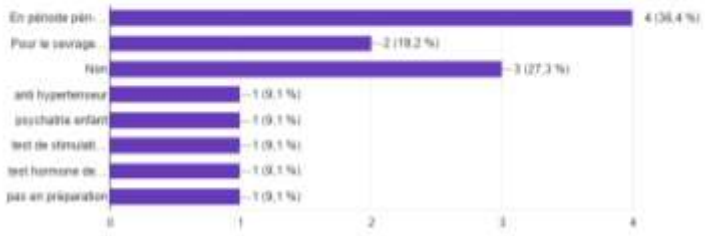


Pensez-vous que les formes orales liquides présentent des garanties de biodisponibilité suffisantes par rapport aux gélules ?

Utilisation de la clonidine en pédiatrie dans votre établissement

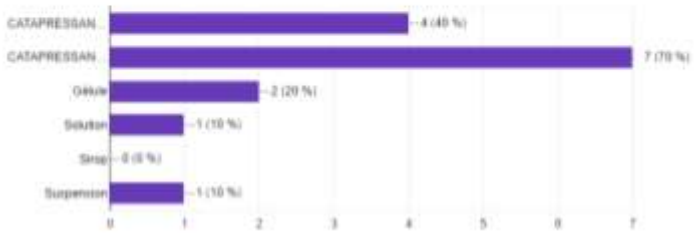
La clonidine est-elle utilisée ?

11 réponses



Quelle forme galénique de clonidine délivrez-vous pour l'une ou l'autre de ces indications ?

10 réponses



Annexe B. Solution de chlorhydrate de clonidine à 10 µg/mL dans InOrpha®

La préparation satisfait à la monographie de la Pharmacopée Européenne *Préparations liquides pour usage oral - Solutions, émulsions et suspensions buvables (0672).*

DÉFINITION :

Formule :

Composants	Quantité	Fonction	Référentiel
Clonidine (chlorhydrate de)	600 µg	Substance active	Ph. Eur. (0477)
InOrpha®	60 mL	Excipient	Monographie interne

Teneur : 90,0 à 110,0 pour cent de la valeur nominale en $C_9H_{10}Cl_3N_3$.

90,0 à 110,0 pour cent de la valeur nominale en C6H7KO2 (formule brute du sorbate de potassium).

PREPARATION

La solution finale dans InOrpha® est préparée à partir d'une solution mère de chlorhydrate de clonidine à 0,6 mg/mL.

Solution mère de chlorhydrate de clonidine à 0,6 mg/mL

Dans un bécher de 200 mL, peser exactement 60,0 mg de chlorhydrate de clonidine et dissoudre dans 5,0 mL d'eau pour préparations injectables. Introduire une masse d'InOrpha® correspondant à 95,0 mL en tenant compte de la densité (voir certificat d'analyse du lot). Homogénéiser par agitation magnétique durant 5 minutes. (Contrôle en cours possible par la méthode CLHP de la rubrique Dosage, spécification : 95,0 à 105,0 % de la valeur nominale).

Solution finale de chlorhydrate de clonidine à 10 µg/mL dans InOrpha®

Dans un flacon d'InOrpha® pré-rempli (60 mL), introduire 1,0 mL de solution mère de chlorhydrate de clonidine. Homogénéiser par 10 retournements successifs.

CARACTERES

Aspect : liquide jaune-orange, limpide.

IDENTIFICATION

Examinez les chromatogrammes obtenus dans le DOSAGE.

Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente 2 pics semblables quant à leur temps de rétention aux pics obtenus avec les solutions témoins respectives de chlorhydrate de clonidine et de sorbate de potassium.

ESSAI

Uniformité de masse de la dose délivrée par les récipients multidoses **(2.9.27)**

Pesez séparément 20 doses, prélevées au hasard dans un ou plusieurs flacons à l'aide du dispositif doseur et déterminez leur masse individuelle et la masse moyenne. 2 masses individuelles au maximum peuvent s'écarter de la masse moyenne de plus de 10 pour cent et aucune ne s'en écarte de plus de 20 pour cent.

DOSAGE

Chromatographie liquide (2.2.29)

***Solution à examiner*.** Préparation pharmaceutique.

Solution témoin (a). Dissoudre 50,0 mg de chlorhydrate de clonidine de référence dans la phase mobile A et compléter à 50,0 mL avec le même solvant. Prélever 1,0 mL de cette solution et compléter à 100,0 mL avec le mélange phase mobile A/ phase mobile B; 90:10 V/V.

Solution témoin (b). Dissoudre 300,0 mg de chlorhydrate de clonidine de référence dans la phase mobile A et compléter à 100,0 mL avec le mélange phase mobile A/ phase mobile B; 90:10 V/V.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,0 mm.
- *phase stationnaire* : gel de silice propylsilylé pour chromatographie R (5 µm), Zorbax SB-C3 Agilent Technologies convient.
- *température* : 40 °C.

Phase mobile **:**

- *phase mobile A* : dissolvez 4 g de phosphate monopotassique R dans 1000 mL d'eau R et ajustez à pH 4,0 avec de l'acide phosphorique R.
- *phase mobile B* : phase mobile A, acétonitrile R1 (25:75 *V/V*).

Intervalle (min)	**Phase mobile A (pour cent *V/V*)**	**Phase mobile B (pour cent *V/V*)**
0	90	10
0 - 15	90 → 30	10 → 70
15 - 15,1	30 → 90	70 → 10
15,1 - 20	90	10

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 µL.

CONSERVATION

5 °C ± 3 °C pendant au maximum 60 jours.

ETIQUETAGE

Il doit être conforme au décret N°2012-1201 du 29 octobre 2012.

CLASSE THERAPEUTIQUE

Usage oral : système cardiovasculaire, troubles du rythme cardiaque, anti arythmique classe III.

Classe ATC : C01BD01.

Annexe C. Étude de stabilité d'une solution de clonidine à 10 µg/mL dans InOrpha® destinée à l'usage pédiatrique [Poster, Hopipharm 2017, Nancy]

Etude de stabilité d'une solution de clonidine à 10 µg/mL dans InOrpha® destinée à l'usage pédiatrique

Arnaud Potier [a]*, Julien Voyat [a], Sophie Ménétré [b], Alain Nicolas [a]

[a] Laboratoire de contrôle analytique, [b] Unité de Pharmacotechnie ; Pharmacie, CHRU de Nancy, 5, rue du Morvan 54500 F-Vandoeuvre * auteur correspondant: Arno.Potier@gmx.fr

INTRODUCTION

Le chlorhydrate de clonidine est utilisé seul ou en association pour diminuer les symptômes du sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né de mère dépendante, à la dose de 1-4 µg/kg/6 heures durant 30 jours. En l'absence de formulation pédiatrique existante, la solution injectable à 0,15 mg/mL est administrée par voie orale après dilution, malgré les risques associés à cette pratique hors-AMM.

OBJECTIF

Mettre au point et étudier la stabilité d'une solution orale de chlorhydrate de clonidine à 10 µg/mL en conditions réelles de fabrication et d'utilisation.

MATERIEL ET METHODE

Préparation d'une solution mère de chlorhydrate de clonidine dans Inorpha® à 600 µg/mL à partir du principe actif ®sous forme de poudre.

Répartition à raison de 1,0 mL dans 16 flacons de 60 mL de InOrpha® pour obtenir une solution à 10 µg/mL.

Deux températures **durant 60 jours** :
5 ° C ± 3° C et 25° C ± 2° C.

- **Etude classique** (sans ouverture des flacons) et **étude "in use"** (1ère ouverture à J30 puis ouverture quotidienne pendant 30 jours) en retirant chaque jour 1,5 mL de chaque flacon pour correspondre à la dose quotidienne administrée en pratique clinique.
- **Méthode CLHP-UV** de la Ph. Eur. validée selon ICH Q2 (R1).
- **Stabilité physico-chimique** : aspect visuel, pH, osmolalité, teneurs en chlorhydrate de clonidine et en sorbate de potassium (conservateur).
- **Stabilité microbiologique** : étudiée selon les critères de la Ph. Eur. (2.6.12).

RESULTATS

La méthode CLHP est : **spécifique** par rapport à la matrice et à la 2,6 dichloroaniline (2,6 DCA, produit potentiel de dégradation), **linéaire** (r^2 > 0,997 de 7,0 à 13,0 µg/mL), **précise et exacte**.
A 5 ° C ± 3° C, la teneur en clonidine demeure entre 90,0 % - 110,0 % de la teneur initiale pendant 60 jours.
La stabilité à 25° C ± 2° C est insuffisante pour l'application du schéma thérapeutique.
La teneur en sorbate de potassium demeure entre 90,0 % - 110,0 % dans toutes les conditions étudiées.
La 2,6 DCA est détectée mais demeure inférieure à la limite de quantification (0,1 µg/mL) : absence de dégradation de la clonidine.
Les paramètres physico-chimiques et les résultats de l'analyse microbiologique sont conformes aux spécifications.

			Temps (jours)							
			0	15	21	30	36	45	51	60
Chlorhydrate de clonidine	Classique	5° C ± 3° C	100,0	94,4	97,6	93,7	ND*	ND	ND	92,3
	In use		100,0	ND	ND	94,4	90,3	98,2	98,7	90,8
	Classique	25° C ± 2° C	100,0	90,7	89,2	87,7	ND	ND	ND	84,1
	In use		100,0	ND	ND	87,9	84,5	89,8	89,6	81,3
Sorbate de potassium	Classique	5° C ± 3° C	100,0	99,8	99,4	97,5	ND	ND	ND	103,4
	In use		100,0	ND	ND	95,1	95,8	101,0	95,8	97,3
	Classique	25° C ± 2° C	100,0	100,2	99,9	96,5	ND	ND	ND	101,9
	In use		100,0	ND	ND	96,5	96,5	100,9	101,0	100,7

Tableau 1. Etudes de stabilité classique et in "use". Concentration en chlorhydrate de clonidine et en sorbate de potassium (pourcentage de la valeur initiale). ND[a] : non déterminé

Paramètres	Spécifications
Caractéristiques	
Aspect	Liquide jaune-orangé limpide
Identification (CLHP)	
Clonidine (principe actif)	Tr : environ 2,1 min
Sorbate de potassium (conservateur)	Tr : environ 3,9 min
Essais	
pH	4,4 - 4,7
Osmolalité (mOsmol/kg)	Environ 177
Densité	Environ 1,007
Teneur (CLHP)	
Chlorhydrate de clonidine (µg/mL)	9,5-10,5
Sorbate de potassium (mg/mL)	2,7-3,3
Examen microbiologique (2.6.12)	Conforme

Tableau 2. Spécifications à J0 de la solution de chlorhydrate de clonidine dans Inorpha®

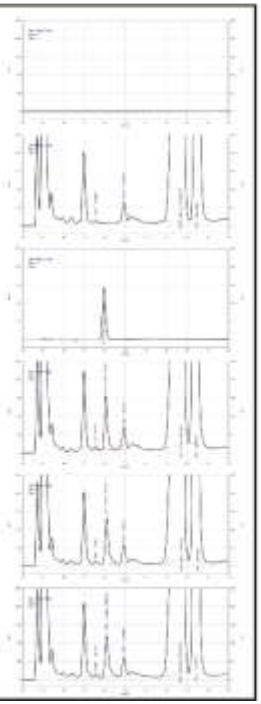


Figure 1. Chromatogrammes
(a) Mélange de solvants
(b) Inorpha®
(c) Clonidine étalon
(d) Préparation hospitalière J0
(e) Préparation hospitalière J60 5 ° C ± 3° C
(f) Préparation hospitalière J60 25° C ± 2° C.

Conditions CLHP
Gradient d'élution selon Ph. Eur. ; débit: 1,0 mL/min ; détection: 210 nm ; colonne : Zorbax SB-C3 ; 150 x 3,0 mm, 5 µm ; 40 ° C ; injection: 20 µL ; durée : 20 min.

CONCLUSION

La solution de chlorhydrate de clonidine dans InOrpha® est **stable durant 60 jours à 5 ° C ± 3° C,** et pendant 30 jours après une durée initiale de stockage de 30 jours qui permet de lisser la fabrication en pharmacie hospitalière.

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : LUNDI 10 JUILLET 2017

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR

EN PHARMACIE

présenté par : Arnaud POTIER

Sujet .

ENJEUX DES FORMULATIONS ORALES LIQUIDES PEDIATRIQUES ET INITIATIVES RECENTES. ILLUSTRATION PAR LA REALISATION D'UNE SOLUTION DE CHLORHYDRATE DE CLONIDINE.

Jury .

Président et Directeur : M. Alain NICOLAS, PU-PH
Juges : Mme Edith DUFAY, Pharmacien
M. Jean-Daniel HECQ, PU-PH
Mme Sophie MENETRE, Pharmacien
Mme Geneviève UBEAUD-SEQUIER, PU-PH
M. Jean-Claude VOGLER, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 9 Juin 2017

Le Président du Jury — Directeur de Thèse

Alain NICOLAS — Alain NICOLAS

Vu et approuvé,

Nancy, le 12.06.2017

Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,

Francine PAULUS

vu,

Nancy, le 3.07.2017

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 9908

N° d'identification : 9908

TITRE

Enjeux des formulations orales liquides pédiatriques et initiatives récentes. Illustration par la réalisation d'une solution de chlorhydrate de clonidine.

Thèse soutenue le 10 juillet 2017

Par Arnaud POTIER

RESUME :

La population pédiatrique est particulièrement à risque d'erreurs médicamenteuses. Une forte proportion des principes actifs utilisés en pédiatrie le sont hors autorisation et ne sont pas adaptés à une administration sûre et précise. Les formes orales liquides sont une alternative préférable aux formes orales solides chez l'enfant avant l'âge de 6 ans. La clonidine est utilisée hors-indication, seule ou en association, en situation péri-opératoire et pour réduire les symptômes de sevrage chez les nouveau-nés de mère dépendante aux opiacés. La fabrication d'une forme orale liquide à partir d'un véhicule prêt à l'emploi a été envisagée.

L'objectif de ce mémoire est d'expliciter les enjeux associés aux formes orales liquides en pédiatrie, de faire un état des lieux des initiatives récentes associées à leur développement et de présenter la mise au point d'une solution orale de chlorhydrate de clonidine à 10 µg/mL dans un véhicule innovant Inorpha®.

La concentration de la préparation hospitalière a été choisie pour correspondre à l'administration d'un volume adapté à la pédiatrie. La stabilité physico-chimique et microbiologique a été étudiée à deux conditions de température : 5 °C ± 3 °C et 25 °C ± 2 °C. Une étude classique (sans ouverture des flacons) et une étude en cours d'utilisation (avec première ouverture à J30 de la fabrication puis ouverture quotidienne pendant 30 jours) ont été menées durant 60 jours. La méthode CLHP utilisée est spécifique, linéaire, exacte et précise. Pendant 60 jours à 5 °C ± 3°C selon les 2 études, la teneur en clonidine et en sorbate de potassium (conservateur) est restée entre 90,0 % et 110,0 % de la concentration initiale, le pH est demeuré stable entre 4,4 et 4,7 et il n'y a pas eu de prolifération microbienne. Cette première étude de stabilité d'une solution de chlorhydrate de clonidine dans Inorpha®, de fabrication simple, permet une administration sûre et précise en pédiatrie.

MOTS CLES : Pédiatrie – Erreurs médicamenteuses – Excipients – Solution orale – Clonidine – Stabilité – CLHP.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
M. Alain NICOLAS	**Chimie analytique et bromatologie**	**Expérimentale**	◪
		Bibliographique	◪
		Thème	**3**

Thèmes 1 – Sciences fondamentales 2 – Hygiène/Environnement
3 – Médicament 4 – Alimentation – Nutrition
5 - Biologie 6 – Pratique professionnelle