

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB – BLIDA 1-



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**Validation d'une préparation magistrale de furosémide dans
le cadre de l'adaptation de posologie en pédiatrie.**

Mémoire de fin d'étude

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : Septembre 2022.

Présenté et soutenu par :

- KESSEIR Kenza.
- MOUHOUBI Imane.
- NABI Imane.

Jury d'évaluation :

- Promotrice : **Pr O.BEN AZZIZ** Professeur en Pharmacie galénique.
- Présidente du jury : **Dr S.BENNOUAR** Maitre de conférences B en Biochimie.
- Examineur : **Dr K.CHERGUELAIN** Maitre assistant en immunologie.

Remerciements

Nous tenant tout d'abord à remercier ALLAH le tout puissant et le miséricordieux qui nous a donné la force et la patience d'aboutir à ce travail fructueux.

La concrétisation de ce travail n'est rendu possible que grâce au soutien et la bonne volonté de certaines personnes à qui nous jugeons nécessaire de témoigner notre gratitude.

Au professeur BEN AZZIZ OUARDA, professeur en pharmacie galénique et chef de département de pharmacie de la faculté de médecine Blida.

Nous tenons à vous remercier d'avoir acceptée de diriger ce travail, pour la qualité de l'encadrement, pour votre aide précieuse, votre accessibilité et les conseils que vous nous avez prodigués tout au long de ce travail.

Au docteur BENNOUAR.S, nous vous remercions madame pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider la soutenance de ce mémoire de fin d'étude.

Au docteur CHERGUELAIN.E.K, nous vous remercions monsieur d'avoir eu la gentillesse d'accepter d'être membre de jury et d'examiner ce travail.

Enfin, nous tenons aussi à remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration et à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicace de KESSEIR KENZA

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers,

A ma mère, la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur.

A la mémoire de mon père, l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde dans son vaste paradis.

A mon mari Youcef, pour l'amour et l'affection qui nous unissent. Je ne saurais exprimer ma profonde reconnaissance pour le soutien continu dont tu as toujours fait preuve. Tu m'as toujours encouragé, incité à faire de mon mieux, ton soutien m'a permis de réaliser le rêve tant attendu.

A mes chères sœurs, Amina et son mari, Chahrazed, Ines, Touba, Amira, je vous remercie pour votre hospitalité sans égal et votre affection si sincère je leurs souhaite une vie pleine du bonheur et de succès.

A mes adorables neveux Anes et Iyad, que le bon dieu vous protège.

A ma belle famille, mon beau père, ma belle mère, mes beaux frères, ma belle sœur, je vous remercie pour tout le soutien, la sympathie et l'amour que vous m'accordez.

A toute ma grande famille « mon grand père, ma grand-mère, mes oncles et tantes, à mes cousins et cousines ».

A mes chères binômes Imane, Imane en témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs que nous avons passé ensemble, je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A mes chères amies Chaima, Hafsa, Meriem, Touchra Ihsen , Radjaa, en souvenirs de moments heureux passés ensemble, avec mes vœux sincères de réussite, bonheur, santé et de prospérité.

Dédicace de MOUHOUBI IMANE

Je dédie ce modeste travail :

A ma raison de vivre, ma mère Belaidi Djamila

A mon père Mouhoubi Ahmed, ma source de courage et d'énergie

Voici enfin le fruit de tant d'année de sacrifice et de patience, je vous suis entièrement reconnaissante pour cette inestimable compréhension. Ce travail est avant tout le votre. Que le bon Dieu vous préserve, vous accorde santé, bonheur, et vous protège de tout mal.

A mes chers frères, Yasser et Achraf.

A ma chère sœur, Amira.

Pour l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

A mon soutien moral et source de joie et de bonheur, mon très cher fiancé Mohamed, pour l'amour que tu me réserves, pour l'encouragement et l'aide que tu m'as toujours accordé.

A ma très chère belle famille.

A toute ma grande famille « mes oncles et tantes, à mes cousins et cousines ».

A mes proches binômes : Kenza et Imane, pour les instants de joie partagés en leur compagnie, leurs gentillesse, leur assistance et leur soutien et surtout leur amitié, je vous souhaite tous mes vœux sincères de réussite, bonheur, santé et de prospérité.

A mes chères amies : Wissem et Fatma Zorha, pour tous les moments heureux qu'on ait passé ensemble, merci pour votre soutien et courage.

A toute personne ayant contribué ce travail de près ou de loin.

Dédicace de NABI IMANE

C'est avec un grand amour et une profonde gratitude que Je dédie ce modeste travail :

A mes Très chers parents "NABI SOUFIANE " et "MEDJBER NAIMA " qui m'ont guidé durant les moments les plus pénibles de ce long chemin, ma mère qui à été à mes côtés et m'a soutenue durant toute ma vie, et mon père qui a sacrifié sa vie afin de me voir devenir ce que je suis, merci infiniment mes parents.

A mes chères et adorables sœurs HANANE, NESRINE, WAFAA, MALAK.

A mon cher frère mon prince MOHAMED ISMAIL

A mon très cher fiancé "ABDELLATIF MOHAMED "
Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.

Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A tous mes amies : SELMA et CHAIMA

A mes deux chère binômes : KENZA et IMANE

En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous souhaite une vie pleine de santé et de réussite. C'était un plaisir de travailler avec vous, merci pour tout ce qu'on a partagé ensemble.

A tous mes enseignants depuis mes premières années d'étude.

A ma belle famille "Abdellatif "

A toute ma grande famille "Nabi ", "MEDjber"

A toutes les personnes ayant contribué à la réalisation de ce travail.

Table des matières

Index des tableaux

Index des figures

Liste des abréviations

RESUME

ABSTRACT

INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE

Partie théorique

Chapitre 1 : ENFANT ET MEDICAMENT

I.	Enfant et médicament.....	3
I.1	Définition d'un médicament.....	3
I.2	Définition et classification de la population pédiatrique.....	3
I.3	Spécificités de la population pédiatrique.....	3
I.4	Pharmacologie pédiatrique.....	4
I.4.1	Particularités pharmacocinétiques.....	4
a.	Absorption.....	4
b.	Distribution.....	5
c.	Métabolisation.....	6
d.	Élimination rénale.....	6
I.4.2	Particularités pharmacodynamique.....	7
I.4.3	Pharmacogénétique en pédiatrie.....	8
I.4.4	Autres particularités.....	8
II.	Aspect galénique.....	8
II.1	Formulation galénique pédiatrique.....	8
II.1.1	La voie orale et les formes galéniques adaptées chez l'enfant.....	8
II.1.1.1	Voie orale.....	8
II.1.1.1.1	Formes liquides.....	8
II.1.1.1.2	Formes solides.....	9
a.	Comprimés.....	10
b.	Gélules.....	10
II.1.2	Critères de choix.....	10
III.	Insuffisance des médicaments prévus pour la pratique pédiatrique.....	13
IV.	La problématique de prescription en pédiatrie.....	15
IV.1	Règle de prescription.....	15
IV.2	L'administration du médicament.....	16
IV.3	Problèmes posés par l'administration orale des médicaments à l'enfant.....	16

V.	L'adaptation posologique en pédiatrie.....	17
VI.	L'adaptation des formes galéniques orales (formes sèches) de l'adulte à l'enfant.....	20
VII.	Procédure de la réduction de dosage.....	21
VII.1	Analyse de faisabilité du broyage du comprimé prescrit.....	21
VII.1.1	En fonction du seuil ou marge thérapeutique du médicament.....	21
VII.1.2	En fonction des caractéristiques de la forme galénique.....	22
VII.1.3	En fonction de la sensibilité aux paramètres climatiques.....	23

Chapitre 2 : ASPECT REGLEMENTAIRE

I.	Règlementation relative aux médicaments pédiatriques.....	25
I.1	Historique.....	25
I.2	Législation.....	27
I.2.1	Législation en Suisse.....	28
I.2.2	Législation en Europe.....	30
I.2.3	Législation aux Etats-Unis.....	32

Partie pratique

I.	Objectif du travail.....	36
II.	Cadre d'étude.....	36
III.	Matériels et méthode.....	36
III.1	Matériels.....	36
III.1.1	Matériels et matières utilisés pour la préparation des gélules.....	36
III.1.2	Matériels de contrôle.....	37
III.2	Méthodes.....	37
III.2.1	Précautions de préparations.....	37
III.2.2	Mode opératoire de la réduction posologique des comprimés.....	38
III.2.3	Mode opératoire de dosage.....	41

Calculs, résultats et interprétations

I.	Préparations des gélules.....	44
II.	Dosage des gélules préparées.....	44
II.1	Dosage du furosémide 1.5 mg.....	44
II.1.1	Dosage du furosémide 1.5 mg dans les gélules préparées par la méthode de mélange dans un mortier.....	44
II.1.2	Dosage du furosémide 1.5 mg dans les gélules préparées par la méthode de mélange dans un bocal.....	46
II.2	Dosage du furosémide 8 mg.....	48
II.2.1	Dosage du furosémide 8 mg dans les gélules préparées par la méthode de mélange dans un mortier.....	48

II.2.2	Dosage du furosémide 8 mg dans les gélules préparées par la méthode de mélange dans un bocal.....	50
III.	Résultats et interprétations.....	53
III.1	Furosémide 1.5 mg.....	53
III.2	Furosémide 8 mg.....	59
IV.	Discussion des résultats.....	69
V.	Hypothèse.....	69

Conclusion

Bibliographie

Annexes

Index des tableaux :

Tableau 1 : matrice de la voie d'administration orale et des formes galéniques versus les tranches d'âge de la population pédiatrique.....	12
Tableau 2 : liste non exhaustive de médicaments à seuil thérapeutique étroit (contre indiqués au broyage).....	22
Tableau 3 : formes galéniques des comprimés /gélules autorisés ou non à être couper, écraser ou à ouvrir.....	23
Tableau 4 : autorisation au non broyage en fonction de la sensibilité du PA aux paramètres climatiques.....	23
Tableau 5 : capacité des gélules en fonction des leur numéro.....	41
Tableau 6 : analyse de la faisabilité du broyage des médicaments les plus prescrits pour une réduction de dosage au CHU Blida.....	77
Tableau 7 : liste des excipients à effet notoire.....	80

Index des figures :

Figure 1 : arabe décisionnel et règles de prescription chez l'enfant.....	15
Figure 2 : matériels utilisés.....	37
Figure 3 : broyage de comprimés.....	38
Figure 4 et 5 : remplissage de la poudre dans l'éprouvette.....	39
Figure 6 : mélange dans le mortier.....	39
Figure 7 : mélange dans le bocal.....	39
Figure 8 : corps de gélules placés dans le gélulier.....	39
Figure 9 et 10 : remplissage de gélules.....	39
Figure 11 et 12 : fermeture des gélules.....	40
Figure 13 : éjection des gélules.....	40
Figure 14 et 15 : gélules conditionnés dans le pilulier.....	40

Liste des abréviations :

Ae : Absorbance relative à la solution échantillon

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

At : Absorbance relative à la solution témoin

BPCA : Best Pharmaceuticals for Children Act

C : concentration

CE : Commission Européenne

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

COP : Comité d'Orientation Pédiatrique

Cp : comprimé

CPMP : Committee for Proprietary Products

DCI : dénomination commune internationale

DEMPB : Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques

E : échantillon

EMA : European Medicines Agency

EMEA : Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments

EUdraCT : European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database

FDA : Food and Drug Administration

FDAMA : Food and Drug Administration Modernization Act

G : gélule

GT-PIP : Groupe de Travail Pédiatrique

ICH : Conseil International d'Harmonisation

IV : intraveineuse

J : jour

Kg : kilogramme

LAMal : Loi fédérale sur l'Assurance -Maladie

LPT_h : Loi sur les Produits Thérapeutiques

LS : la Liste des Spécialités

m² : mètre au carré

mg : milligramme

ml : millilitre

mn : minute

n : numéro

N : normale

NIH : National Institut of Health

OFSP : Office Fédéral de la Santé Publique

OMèd, RS : ordonnance sur les médicaments

OICM : Office International du Contrôle des Médicaments

OPAS : l'Ordonnance sur les Prestations de l'Assurance obligatoire de Soins

PA : principe actif

PDCO : Paediatric Comittee

Pe : prise d'essai échantillon en mg

PH : potentiel hydrogène

PM : poids moyen

PIP : Paediatric Investigation Plan

PUMA : Paediatric Use Marketing Autorisation

PREA : Pediatrec Research Equity Act

Pt : prise d'essai témoin en mg

Rcp : résumés des caractéristiques du produit

S : surface

t : témoin

T : teneur

TEDDY : The Taskforce in Europe for Drug Developpment for the Young

V : volume

VA : Variation d'Acceptation

Uv/visible : ultraviolet / visible

RESUME :

La population pédiatrique est hétérogène puisqu'elle inclut les enfants de leur naissance jusqu'à 18 ans. Elle se divise en 6 classes, des prématurés jusqu'aux adolescents ce qui aboutit à des changements physiologiques et anatomiques concernant les quatre étapes de la phase pharmacocinétique à savoir l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du principe actif. Cette spécificité pharmacologique ayant des conséquences sur le choix de traitement et la posologie. La prescription et l'administration des médicaments en pédiatrie sont des opérations complexes, la plus part du temps il est nécessaire d'adapter des formes adultes. Les posologies à employer sont souvent mal définies du fait d'une insuffisance d'études cliniques ce qui oblige, par nécessité, l'utilisation des médicaments hors de l'AMM par les pédiatres et les médecins généralistes.

Les formes liquides orales sont les plus adaptées à l'enfant, surtout avant 5 ans, Or, les comprimés et les gélules sont souvent disponibles à des dosages non appropriés en pédiatrie ; leur taille n'est également pas adaptée à l'enfant de moins de 5 ans qui ne peut ni les avaler ni les croquer, l'utilisation d'une forme solide adulte chez un enfant passera donc par une transformation de la forme galénique.

Le développement de médicaments à usage pédiatrique est un challenge qui nécessite la considération des aspects réglementaire, pharmacocinétique, galénique...

L'objectif de notre travail est de définir les modalités des préparations magistrales sous forme de gélules, notamment à usage pédiatrique, à partir des comprimés aux dosages adultes, par deux méthodes de mélange différentes et de faire une comparaison entre ces deux méthodes de mélange par dosage unitaire.

ABSTRACT :

The paediatric population is heterogeneous, including children from birth to 18 years of age. It is divided into 6 classes, from preterm infants to adolescents, which leads to physiological and anatomical changes concerning the four stages of the pharmacokinetic phase, namely the absorption, distribution, metabolism and elimination of the active ingredient. This pharmacological specificity has consequences on the choice of treatment and dosage. The prescription and administration of drugs in pediatrics are complex operations, most of the time it is necessary to adapt adult forms. The dosages to be used are often poorly defined due to a lack of clinical studies, which obliges, by necessity, the use of medicines outside the marketing authorisation by paediatricians and general practitioners.

Oral liquid forms are the most suitable for children, especially before 5 years of age, but tablets and capsules are often available in dosages that are not appropriate in pediatrics; their size is also not suitable for the child under 5 years of age who can neither swallow nor chew them, so the use of an adult solid form in a child will go through a transformation of the galenic form.

The development of drugs for pediatric use is a challenge that requires consideration of regulatory, pharmacokinetic, galenic aspects...

The objective of our work is to define the modalities of compounding preparations in the form of capsules, especially for pediatric use, from tablets at adult dosages, by two different mixing methods and to make a comparison between these two methods of mixing by unit dosage.

INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE :

Les enfants forment une population hétérogène et ne peuvent être considérés simplement comme « de petits adultes ». Leur organisme est en développement dont les transformations physiologiques au cours de la croissance modifient le devenir de nombreux médicaments dans l'organisme (pharmacocinétique) et la réponse à certains médicaments (pharmacodynamie), cette spécificité pharmacologique ayant des conséquences sur le choix de traitement et la posologie. La prescription et l'administration des médicaments en pédiatrie sont des opérations complexes, la plus part du temps il est nécessaire d'adapter des formes adultes en fonction de poids (dose/kg), de la surface corporelle (dose/m²) et de l'âge. Les posologies à employer sont souvent mal définies du fait d'une insuffisance d'études cliniques. Les prescriptions hors AMM en outre les formes galéniques commercialisées sont souvent inadaptées, et le personnel infirmier doit parfois procéder à des dilutions importantes des formes disponibles Avant l'âge de 6 ans car il est difficile d'avaler un comprimé ou une gélule, ce qui implique le besoin d'une large gamme de dose pour les formes orales sèches. Chaque dosage médicamenteux ne représente qu'une faible part de marché, c'est pourquoi l'industrie pharmaceutique s'intéresse peu au développement de médicaments pédiatriques.

De ce fait, de nombreux médicaments (45 à 60 % au sein de l'Union européenne) sont utilisés hors AMM chez l'enfant.

C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à ce qui se passe dans le service des préparations galéniques, comment les pharmaciens galénistes font-ils au quotidien lorsque le dosage du médicament prescrit n'est pas adapté à l'enfant ? Quelles sont les difficultés rencontrées ?

Ce travail de mémoire essaiera de démontrer la nécessité de formuler des médicaments pédiatriques :

Dans une première partie sur l'enfant et le médicament, nous décrirons les différences pharmacologiques, l'aspect galénique et la réglementation chez l'enfant.

Dans une deuxième partie, nous exposerons l'étude que nous avons réalisée et qui comprend une réduction de doses adaptée pour la population pédiatrique par un broyage de comprimés et faire une comparaison entre les méthodes de préparation.

PARTIE THEORIQUE

Chapitre 1: **ENFANT ET MEDICAMENT**

I. Enfant et médicament :

I.1 Définition d'un médicament :

Un médicament est un produit pharmaceutique, possédant des propriétés curatives ou préventives destinées à guérir, soulager ou prévenir les maladies.

Il contient à la fois la notion de guérison et de prévention. « Médicament » vient du mot latin *medicamentum*, fait de *Medicare* (donner les remèdes) et son synonyme, *remède*, vient du latin *remedium*, dérivés tous les deux du grec et qui signifient soin. [1]

Un médicament est défini comme : "Toute substance ou composition ayant des propriétés pour le traitement ou la prévention d'une maladie chez l'homme ou l'animal. Son administration est destinée à établir un diagnostic médical ou à restaurer, corriger ou modifier la fonction de ses organes. [2]

I.2 Définition et classification de la population pédiatrique :

La population pédiatrique est très hétérogène. Le terme « enfant » est un terme générique qui recouvre des individus complètement différents en termes d'âge et de poids. Selon la recommandation ICH E 11 relative à l'investigation clinique des médicaments au sein de la population pédiatrique [3], la population pédiatrique peut se classer par catégories de tranches d'âge basées sur les paramètres physiologiques et les caractères communs existant à l'intérieur de chaque tranche d'âge:

- Nouveau-né prématuré (moins de 37 semaines de gestation),
- Nouveau-né à terme : de 0 à 27 jours,
- Nourrisson : de 1 à 23 mois,
- Enfant (au sens strict) : de 2 à 11 ans,
- Adolescent : de 12 à 16 ou 18 ans en fonction des pays.

I.3 Spécificités de la population pédiatrique :

Fabriquer des médicaments ayant une formulation appropriée à l'âge du patient représente un challenge pour la recherche pharmaceutique. Le corps humain subit divers changements

de la naissance jusqu'à la mort. La maturation des organes est le facteur prédominant pour déterminer la thérapeutique pharmaceutique. La sous population pédiatrique montre des différences fondamentales qui doivent être prises en compte. [4]

I.4 Pharmacologie pédiatrique :

I.4.1 Particularités pharmacocinétiques :

a. Absorption :

L'âge influence les fonctions physiologiques de tout le tractus gastro-intestinal (acidité gastrique, vidange gastrique, motilité intestinale, activité des enzymes gastro-intestinales, fonction biliaire, superficie et maturation de la muqueuse), ce qui peut affecter le taux d'absorption des médicaments, en fonction de leurs propriétés physico-chimiques et de la forme pharmaceutique, Le pH gastrique est compris entre 6 et 8 à la naissance. Il chute brutalement pendant les premières heures de vie puis redevient neutre. Cette achlorhydrie gastrique persiste pendant environ dix à quinze jours puis le pH gastrique va doucement diminuer pour atteindre la valeur de celui de l'adulte vers l'âge de 2 ans. [5]

La nutrition entérale influence la sécrétion d'acide par l'estomac, les nouveau-nés qui ne reçoivent qu'une nutrition parentérale sont donc considérés comme achlorhydriques. Cette hypothèse est soutenue par l'observation d'une absorption plus importante des médicaments instables en milieu acide chez ces patients. [5]

Le temps de vidange gastrique et celui du transit intestinal sont réduits et imprévisibles chez les nouveau-nés. L'âge gestationnel et postnatal ainsi que le type et la fréquence de l'alimentation influencent la vidange gastrique. La vitesse d'absorption des médicaments est en règle générale plus lente chez les nouveau-nés et les jeunes nourrissons et les valeurs adultes sont atteints vers l'âge de six à huit mois. [5]

L'activité des enzymes pancréatiques est très faible chez les prématurés. Celle des lipases est multipliée par 10 durant les neuf premiers mois de la vie et celle des amylases est multipliée par deux cents. Etant donné que la concentration en sels biliaires des nouveau-nés et des nourrissons est également basse, l'absorption des vitamines et celle des médicaments liposolubles sont faibles durant la petite enfance. [5]

L'effet de premier passage hépatique a été peu évalué chez les nourrissons et chez les enfants. Le taux de maturation des voies métaboliques serait directement lié à la biodisponibilité orale du médicament soumis à l'effet de premier passage hépatique. Les médicaments qui subissent une glucuronidation peuvent avoir une disponibilité systémique modifiée jusqu'à l'âge de trois ans environ en raison d'un déficit de maturation du système de conjugaison. [5]

La colonisation et l'activité métabolique de la flore bactérienne intestinale atteignent celles de l'adulte vers l'âge de deux à quatre ans. L'absorption de la vitamine K dépend, dans une certaine mesure, du développement de la flore intestinale étant donné qu'elle synthétise une grande quantité de ménaquinone c'est-à-dire de vitamine K2. [5]

L'absorption des médicaments est à la fois variable et aléatoire chez les nouveau-nés et les nourrissons. Par la suite, elle semble comparable à celle de l'adulte sauf dans le cas de maladies chroniques ou de procédures chirurgicales qui la modifient. [5]

b. Distribution :

Les quantités d'eau, de graisse et de protéines changent considérablement entre la période néonatale et l'âge adulte. Le pourcentage d'eau totale et d'eau extracellulaire diminue rapidement dans la jeune enfance pour atteindre la valeur adulte vers 12 ans. [5]

Avant cela, chez les nouveau-nés, les substances hydrosolubles ont un volume de distribution plus important qui nécessite une augmentation des doses. Inversement on peut s'attendre à une diminution du volume de distribution pour les produits liposolubles. On observe une modification des protéines de liaison dans le plasma : une baisse des protéines totales, de l'albumine et de l' α 1 glycoprotéine acide, ainsi que la présence d'albumine fœtale et de substances compétitives comme la bilirubine. Ceci entraîne des concentrations assez élevées de formes libres des médicaments dans le sang. Il faudra donc diminuer les dosages des médicaments ayant un fort pouvoir de liaison aux protéines plasmatiques pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité. [5]

D'autre part, la barrière hémato-encéphalique étant moins bien formée, les médicaments passent plus facilement au niveau du système nerveux central. [5]

c. métabolisation:

Le foie est immature lors des premières semaines de vie. Il en résulte une augmentation considérable des demi-vies plasmatiques des médicaments métabolisés par le foie. Pour exemple, la demi-vie du diazépam est de 75 heures chez le prématuré, de 31 heures chez le nouveau-né alors qu'elle est de 17 heures chez l'enfant et l'adulte. Les changements les plus importants ont lieu pendant la première année et au moment de la puberté. [5]

Les réactions de phase 1 comme l'oxydation et la n-déméthylation sont matures à la naissance mais n'atteignent le niveau de l'adulte que vers six mois chez les nourrissons nés à terme. Les enzymes Cytochrome P450 sont les plus impliquées dans les réactions de phase 1. Il n'y a que le CYP3A4 qui soit présent chez le fœtus, les autres CYPs se développent après la naissance. [5]

Les réactions de phase 2 (voies de conjugaison), comme la glucuronidation, n'atteignent les valeurs adultes que vers l'âge de trois ou quatre ans, mais il n'y a pas de modèle régulier d'expression de ces voies métaboliques. [5]

Les nourrissons et les enfants de plus d'un an sont considérés comme des métaboliseurs rapides de certains médicaments. Ils pourraient donc avoir besoin soit de doses plus importantes que celles calculées en fonction de leur poids par rapport aux doses adultes, soit d'intervalles plus courts entre les doses. [5]

d. Élimination rénale :

L'élimination rénale des médicaments dépend du taux de filtration glomérulaire, de la sécrétion et de l'absorption tubulaire. Le taux de filtration glomérulaire est lié au flux sanguin rénal qui augmente avec l'âge pour atteindre celui de l'adulte vers l'âge de six mois. [5]

La sécrétion tubulaire arrive à maturité plus lentement : vers l'âge d'un an. Il existe une plus grande variabilité dans la maturation de la capacité de réabsorption tubulaire due à la fluctuation du pH urinaire chez l'enfant. [5]

Ces différences physiologiques entre l'adulte et l'enfant conduisent à une plus longue demi-vie des médicaments éliminés par voie rénale chez les nouveau-nés, dès lors que sont éliminés au niveau du rein le principe actif du médicament ou ses métabolites actifs. [5]

I.4.2 Particularités pharmacodynamiques :

La pharmacodynamie est la réponse de l'organisme aux médicaments. La réponse peut être désirée (effet thérapeutique recherché) ou indésirable (effets non désirés parfois néfastes au sujet traité). Les particularités pharmacodynamiques sont bien appréhendées que les particularités pharmacocinétiques, bien que fréquemment évoquées à propos des effets indésirables spécifiques à l'enfant. [6]

Les phénomènes de maturation expliquent une efficacité et une tolérance particulière de certains médicaments destinés à l'enfant. [6]

➤ L'immaturation de la réponse pharmacodynamique :

La réponse pharmacodynamique résulte de l'interaction récepteur-principe actif.

Le principe actif diffuse au site d'action dans l'organe cible et se combine avec un récepteur, une enzyme ou une structure cellulaire quelconque, pour provoquer une réponse pharmacodynamique. La sensibilité du récepteur au principe actif peut varier d'un individu à l'autre et peut être modifiée par plusieurs facteurs dont l'âge, le sexe, l'état pathologique, le traitement concomitant avec d'autres médicaments. [7]

Chez l'enfant, les récepteurs sont quantitativement et qualitativement très différents selon la tranche d'âge considérée car ils mûrissent très progressivement. Ceci explique que la relation dose (concentration plasmatique du médicament sous sa forme libre) – effet (réponse biologique) n'est pas toujours identique chez le nouveau-né et chez l'adulte (en particulier pour les médicaments du système nerveux central) et, au sein de la population infantile, selon la tranche d'âge considérée. L'efficacité et la tolérance d'un médicament peuvent donc être différentes chez le nouveau-né, le nourrisson et à fortiori chez l'adulte. [7]

D'autre part, l'effet pharmacodynamique peut varier en fonction du terme: on peut donner l'exemple de la sensibilité du myocarde à la dioxine qui est plus faible chez le nouveau-né à terme que chez le prématuré ou le nourrisson La connaissance des données

pharmacodynamiques du nouveau-né, encore actuellement très parcellaire, est rendue difficile par les perturbations liées à la pathologie. [7]

I.4.3 Pharmacogénétique en pédiatrie :

Le profil d'apparition des différentes activités métaboliques est variable en fonction des enzymes. Les modifications pharmacocinétiques caractérisant le développement ont des effets sur le phénotype et expliquent la relation entre phénotype et génotype chez l'enfant.

I.4.4 Autres particularités :

- L'enfant est exposé aux erreurs d'utilisation : erreurs de calculs (posologie précise), rareté des formes galéniques adaptées imposant de déconditionner et reconditionner certains médicaments.
- L'administration par voie veineuse expose aux erreurs de dilution. [8]

II. Aspect galénique :

II.1 Formulation galénique pédiatrique :

La galénique doit permettre de formuler des spécialités adaptées à la population pédiatrique si particulière. Le véritable défi vient du fait que les informations disponibles sur l'acceptabilité des différentes formes galéniques existantes (comme taille, goût, ...), sur la tolérance et la sécurité des excipients employés en fonction de l'âge et du stade de développement de l'enfant sont encore très limitées. [9]

II.1.1 La voie orale et les formes galéniques adaptées chez l'enfant :

II.1.1.1 Voie orale :

L'administration des médicaments par voie orale est le cas le plus rencontré chez l'enfant [10], ainsi de nombreuses formes galéniques existent. Pour les formes orales, la palatabilité constitue un paramètre critique qui conditionne l'acceptabilité chez l'enfant.

II.1.1.1.1 Formes liquides :

Les formes liquides représentent les formes les plus adaptées aux enfants en bas âge (de la naissance jusqu'à l'âge de 6 – 8 ans) pour lesquels un risque de « fausse route » est avéré lors de l'administration d'un comprimé ou d'une gélule [11], [12]. La facilité d'administration représente leur principal avantage. [13]

Les formes liquides ne posent pas de problème de désintégration ou de dissolution (notamment pour les solutions), ce qui se caractérise par une biodisponibilité in vivo plus élevée comparativement aux formes sèches. [10], [12]

Les formes liquides permettent une bonne adaptation de dose en fonction de l'âge et du poids par un simple calcul du volume à administrer selon la concentration en principe actif. [13], [14]

Le volume administré par unité de prise constitue, avec le goût, un des paramètres clés dans l'acceptabilité de ces formes. La concentration du principe actif doit être déterminée et ajustée au mieux pour répondre à des exigences en termes de volume acceptable:

Les volumes ciblés sont de l'ordre de 5 mL pour les nourrissons et les jeunes enfants (jusqu'à 5 ans) et de 10 mL pour les enfants plus âgés. [9], [15]

Etant donnée la nature du milieu liquide, ces formes galéniques présentent des problèmes de stabilité concernant la dégradation du principe actif et la contamination microbienne.

Elles nécessitent, dans la plupart des cas, l'addition de conservateurs antimicrobiens, d'antioxydants ou d'agents tampons qui sont potentiellement toxiques [9], [11], [14]. Pour pallier à ce besoin, l'utilisation de préparations liquides unidoses est parfois privilégiée. [10]

Une particularité des formes liquides est, dans la majorité des cas, de nécessiter de dispositifs pour administration qui sont indispensables pour un dosage précis [9]:

- Les cuillères fournies par le fabricant sont les plus classiques, par exemple des cuillères mesures ou des gobelets-doseurs. Leur précision est limitée: seuls les médicaments à marge thérapeutique relativement large, nécessitant des posologies de l'ordre de 5 à 15 mL, peuvent être dosés par ce genre de système. [10]
- Les pipettes graduées et les seringues orales, par leur plus grande précision, sont mieux adaptées à une utilisation chez les jeunes enfants, en permettant un contrôle de l'administration mais également en autorisant l'administration de principes actifs à marge thérapeutique étroite. [10]
- Dans le cas de l'administration de faibles volumes, l'utilisation de compte-gouttes est privilégiée. La précision du dosage dépend de la tenue du dispositif par l'utilisateur ainsi que des propriétés de la formulation telles que la densité et la viscosité du liquide. [16]

II.1.1.1.2 Formes solides :

Les formes solides présentent certains avantages tels qu'une stabilité et une maniabilité améliorées ainsi qu'une grande précision de dosage comparativement aux formes liquides. Elles offrent également les possibilités de réaliser un enrobage de la forme finale permettant

le masquage d'un goût indésirable et, de développer des formulations à libération modifiée techniquement plus difficiles pour les formes liquides [17]. L'inconvénient majeur réside cependant dans l'acceptabilité chez l'enfant en bas âge en raison des difficultés à avaler les formes solides (dysphagie). [18]

a. Comprimés :

Les comprimés classiques sont souvent inappropriés à un usage pédiatrique en raison de leur dosage et de leur taille. [10]

Les mini-comprimés sont préférés et peuvent permettre une adaptation du dosage. Le développement de comprimés pluri-sécables peut être considéré même si leur conception est parfois difficile. [15]

b. Gélules :

Les gélules sont généralement constituées de poudres ou de granulés, contenus à l'intérieur de capsules. Elles représentent l'avantage, si elles ne sont pas gastro-résistantes, de pouvoir être ouvertes et mélangées à l'alimentation ou à un liquide pour en faciliter l'administration. [10]

II.1.2 Critères de choix :

Les critères de choix d'une forme galénique peuvent être nombreux et variés mais pas forcément simples à concilier. En effet, les données cliniques (indication thérapeutique visée, âge du patient) peuvent faire présélectionner certaines options galéniques mais les contraintes techniques et scientifiques peuvent faire prendre une orientation différente.

D'un point de vue clinique, l'idéal est d'arriver à une option qui soit la plus acceptable possible pour le patient. Cela peut représenter un éventail d'aspects divers mais complémentaires. [19]

Par exemple, la fréquence d'administration devrait être la plus optimale possible : il s'agit alors de trouver un compromis entre la taille de la dose unitaire et une répartition « réaliste » des prises dans la journée. Ainsi, on pourra trouver préférable d'administrer une dose une fois par jour plutôt que 5 plus petites doses réparties dans la journée.

Le but est également d'avoir le plus faible impact possible sur la vie quotidienne du patient, surtout si le traitement est pris en ville plutôt qu'à l'hôpital. On imagine assez facilement les contraintes créées lorsque le médicament doit être pris pendant les heures de classe de l'enfant, pour des raisons pratiques de transport du traitement, de besoin de la présence éventuelle d'un adulte ou du souhait de discrétion vis-à-vis des autres personnes.

L'acceptabilité de la forme galénique orale par l'enfant va aussi être conditionnée par la facilité à administrer chaque dose et par ce que l'on appelle la palatabilité, concept qui comprend, entre autres, le goût. C'est un aspect crucial en pédiatrie qui influence beaucoup l'adhésion du patient à son traitement.

Tous ces aspects peuvent être évalués et rapportés lors d'essais cliniques afin de conduire à des améliorations pour la forme finale mise sur le marché. En effet, la forme galénique évolue au cours du processus de développement : assez simple lors des essais précliniques in vivo (ex : suspension à administrer à l'animal), elle gagne en complexité depuis les essais cliniques jusqu'au lancement, avec des changements de composition voire de nature (ex : gélule pour les essais cliniques, comprimé pour la mise sur le marché).

D'un point de vue technico-commercial, le choix d'une forme galénique pédiatrique est un modèle spécifique avec des contraintes particulières. En effet, bien que cela varie selon la prévalence de l'indication visée (et donc le besoin final), les volumes et nombres de lots produits sont généralement bien plus faibles que ce qui se fait pour l'adulte.

De plus, les équipements de production disponibles ne sont pas toujours adaptés, que ce soit à cause de leur taille trop grande par rapport au nombre d'unités désirées par lot ou par manque d'équipement spécifique (ex : fabrication de films orodispersibles). Ainsi, il n'est pas évident de développer un modèle viable économiquement avec une forme galénique (et sa formulation) qui soit adaptée au patient, en tenant compte des contraintes technologiques et des risques associés.

Par ailleurs, la plus grande contribution à la décision finale relève d'éléments purement scientifiques. La forme galénique doit bien évidemment en premier lieu correspondre au « cahier des charges » créé pour la finalité clinique. Comme vu précédemment, les formes liquides sont généralement plus adaptées aux enfants car plus faciles à ingérer et plus flexibles.

Mais un critère capital est la stabilité. Cela concerne en premier lieu le principe actif qui ne doit pas subir de dégradation mais également la formulation globale qui doit être exempte de contamination microbiologique. C'est pourquoi, par exemple, en formes liquides, si aucun système de conservateurs n'est envisageable (pour des raisons d'efficacité, de toxicité ou de comptabilité), on choisira une forme de poudre à reconstituer plutôt qu'une solution prête à l'emploi. Ce critère de stabilité est réellement crucial et est d'autant plus difficile à satisfaire que la composition de la forme galénique choisie est complexe (chaque excipient additionnel étant une source de perturbation potentielle).

Enfin, en pédiatrie, une des question-clés est de savoir si une forme galénique peut convenir à toute la population de 0 à 18 ans. Afin de pré-guider les choix de formes pharmaceutiques, l'EMA a proposé des recommandations d'usage des principales formes galéniques en fonction des tranches d'âge de la population pédiatrique. [20] Elle a publié en 2006 [21], une

matrice combinant les différentes classes d'âge, la voie orale et les formes galéniques (tableau 1). Cette matrice n'a pas pour but de donner des recommandations mais d'apporter des notions générales d'acceptabilité concernant les formes galéniques pour une classe d'âge. Des notes de 1 à 5 sont attribués et indiquent l'adéquation de la forme et son acceptabilité selon l'âge de l'enfant pour les catégories les plus jeunes (prématurés aux nourrissons), la note correspond essentiellement à une capacité physique à utiliser la forme considérée. Le code est le suivant :

- 1- Forme non appropriée.
- 2- Forme appropriée mais des problèmes peuvent être rencontrés lors de l'utilisation.
- 3- Forme probablement adaptée mais n'est pas la forme à utiliser en priorité.
- 4- Forme appropriée.
- 5- La meilleure forme et acceptée par l'enfant.

Pour les plus âgées (enfants de la première enfance jusqu'aux adolescents), c'est la préférence de l'enfant qui est davantage jugée. Dans cette tranche d'âge, la majorité des formes galéniques est administrable mais avec une préférence estimée selon le code suivant :

- 1- Forme non acceptée.
- 2- Forme acceptée sous réserve.
- 3- Forme acceptée.
- 4- Forme appréciée.
- 5- Forme de choix pour cet âge.

Tableau 1 : matrice de la voie d'administration orale et des formes galéniques versus les tranches d'âge de la population pédiatrique [21]

Classe pédiatrique	prématurés	Nouveaux-nés (0-28 j)	Nourrissons / tout petits (1mois - 2ans)	Enfants (2 - 5ans)	Enfants en âge d'être scolarisés (6-11ans)	Adolescents (11-18ans)
Formes galéniques						
solution	2	4	5	5	4	4
Emulsion /suspension	2	3	4	5	4	4
Formes effervescentes	2	4	5	5	4	4
Poudres/systèmes multi-particulaires	1	2	2	4	4	5
Comprimés	1	1	1	3	4	5
Gélules	1	1	1	2	4	5

Formes orodispersibles	1	2	3	4	5	5
Formes à croquer / mâcher	1	1	1	3	5	5
Solution nasale	3	4	4	4	4	4
Suppositoires	4	5	5	4	3	2
Crème	4	4	4	5	5	5
Patch transdermique	1	2	2	4	4	5
Solution pour injection IV	5	4	4	4	4	3

Cette matrice ne peut être considérée qu'à titre indicatif. Naturellement, les différences interindividuelles existent et des enfants du même âge peuvent avoir des capacités différentes vis-à-vis de l'administration des formes galéniques. L'acceptabilité envers certaines formes va dépendre de plusieurs facteurs comme l'humeur de l'enfant, la pathologie, les habitudes culturelles et /ou familiales, et des différences importantes peuvent être également mise en évidence selon les propriétés de formulation telle que la palatabilité. En effet, si une suspension possède un goût amer, cette forme ne sera pas préférée en raison de sa formulation et non de la forme galénique en elle-même. [21] [22]

Ainsi, on remarquera que pour les enfants à partir de 6 ans, toutes les formes galéniques sont envisageables (sauf restriction imposée par le statut clinique), avec de légères différences relevant de la préférence uniquement. Pour les nouveau-nés et nourrissons, les options sont nettement plus réduites, principalement à cause de la difficulté d'administrer et/ou d'avaler ces formes solides. La restriction pour le cas des prématurés est encore plus drastique pour la voie orale car presque toutes les formes possibles sont déconseillées, préférant une administration par voie parentérale.

III. Insuffisance des médicaments prévus pour la pratique pédiatrique :

En réalité, la majorité des médicaments enregistrés ne le sont pas pour une utilisation pédiatrique. La raison de ce manque d'enregistrement auprès des autorités est que peu d'études cliniques contrôlées dans la population pédiatrique ont été menées et les données disponibles sont souvent quantitativement et qualitativement insuffisantes. La sous-évaluation des médicaments en pédiatrie est expliquée par de nombreux obstacles [23]:

- La spécificité ou la rareté de certaines pathologies dans une tranche d'âge ;

- Les difficultés techniques telles que la mise au point d'une forme liquide pour la voie orale ou la sécurité du conditionnement d'une part, le manque de méthodes micro analytiques pour le dosage de faibles quantités sanguines d'autre part;
- Les essais cliniques sont réputés plus difficiles chez l'enfant en raison d'aspects méthodologiques parfois spécifiques, la difficulté d'obtenir le consentement des parents, la nécessité de mener des essais dans différentes tranches d'âge, les problèmes éthiques, l'inadaptation des outils d'évaluation de l'efficacité et de la toxicité à long terme des médicaments;
- La faible motivation des firmes pharmaceutiques de s'investir dans des recherches en raison de la taille limitée de la population et de ce fait aux faibles retombées économiques ;
- L'absence d'obligation par les autorités d'enregistrement contraignant les fabricants à proposer des recommandations pédiatriques de leurs médicaments.

On observe que la plupart des médicaments commercialisés ont une galénique solide et un dosage adapté à l'adulte. Des considérations économiques se cachent souvent derrière ce manque : un exemple est illustré par la caféine qui est le médicament de choix contre l'apnée du nouveau-né mais dont aucune firme pharmaceutique ne veut développer une formulation pédiatrique. La mise en forme liquide de comprimés ou de capsules est risquée en raison du manque d'informations concernant la stabilité, la solubilité et la biodisponibilité. De plus, même certains liquides ne sont pas adaptés car ils doivent subir des dilutions pouvant entraîner des erreurs. D'autre part, la présence d'excipients indésirables et/ou non mentionnés ne permet pas l'administration des médicaments à l'enfant. La quantité correcte de diluant que recommande le fabricant correspond ou dépasse parfois les quantités journalières de liquide à administrer au nouveau-né. [23]

IV. La problématique de prescription en pédiatrie :

La problématique est simple : il existe un manque manifeste de médicaments évalués en pédiatrie ce qui oblige, par nécessité, l'utilisation des médicaments hors de l'AMM par les pédiatres et les médecins généralistes. Ces utilisations ne sont pas sans risque si un certain nombre de données pédiatriques ne sont pas prises en compte. [24]

IV.1 Règle de prescription :

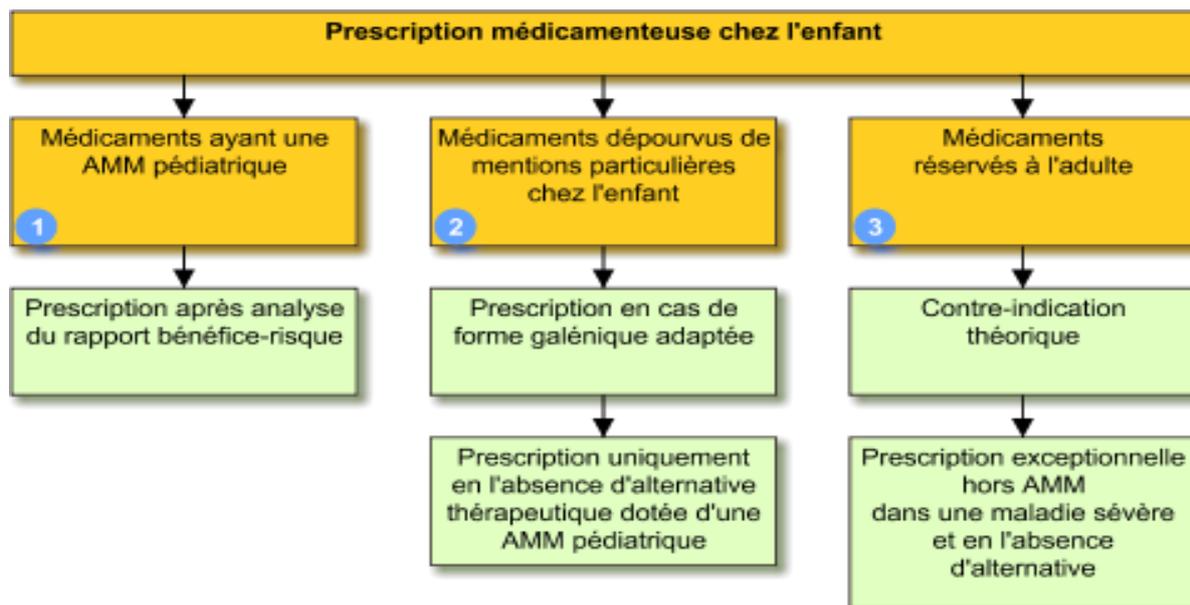


Figure 1: Arbre décisionnel et règles de prescription chez l'enfant. [24]

Il faut choisir en priorité les médicaments ayant une AMM pédiatrique tout en s'assurant toujours que le bénéfice d'un tel traitement est supérieur au risque.

➤ **Pour les prescriptions hors AMM**

- ❖ Chez le nouveau-né, les capacités d'élimination hépatique et rénale diminuées et l'augmentation du volume de distribution impliquent une dose unitaire proche de celle de l'adulte mais un plus grand espacement des doses ;
- ❖ Chez le nourrisson et l'enfant, le métabolisme accéléré et le grand volume de distribution imposent des doses unitaires plus élevées et des prises plus rapprochées que chez l'adulte.

L'infirmière applique les prescriptions médicales, qui doivent répondre aux exigences suivantes afin d'éviter des erreurs potentiellement graves. Les prescriptions, claires et précises, doivent indiquer [25] :

- ✓ Le nom, prénom et poids de l'enfant ; La date, le nom et la signature du prescripteur ;
- ✓ Le nom du médicament, la forme et la présentation ; les modalités de préparation, de dilution éventuelle ;
- ✓ La posologie : la dose journalière en mg/kg (et son équivalent en ml), la dose unitaire accompagnée de l'espacement horaire des doses (exemple : 5 mg toutes les 8 heures) ;
- ✓ La durée du traitement.

L'infirmière doit disposer de tous les éléments de calcul permettant de vérifier la prescription du médecin (principe de double sécurité). Par exemple : 50 mg/kg/j en deux prises, soit 500 mg/j, soit 2×250 mg/j (poids = 10 kg) ;

L'infirmière qui exécute la prescription doit indiquer quand elle le fait et signer, même si une prescription est reconduite d'un jour sur l'autre, elle doit être réécrite par le médecin. [25]

IV.2 L'administration du médicament :

Les formes galéniques utilisées en thérapeutique adulte ne sont généralement pas adaptées à l'enfant. En effet, d'une part, une dilution des formes pharmaceutiques est le plus souvent nécessaire pour adapter la posologie et favoriser l'observance, d'autre part, la physiologie et la morphologie de l'enfant nécessitent souvent des formes galéniques et des voies d'administration adaptées. [25]

IV.3 Problèmes posés par l'administration orale des médicaments à l'enfant :

L'administration orale des médicaments est la voie d'administration la plus utilisée. Il existe un consensus général parmi les pédiatres et les parents d'enfants de moins de cinq ans. Les jeunes enfants ont beaucoup de difficultés voire sont incapables d'avaler un médicament sous forme orale solide. Les présentations liquides permettent une grande flexibilité de dosage pour une population pédiatrique hétérogène. C'est la forme galénique qui semble la mieux adaptée à l'usage pédiatrique, à condition que la dose prescrite puisse être administrée dans un volume de liquide qui tienne compte de l'âge. [25]

De nombreux médicaments utilisés en pédiatrie n'ont pas été étudiés dans cette perspective. Ils sont utilisés hors AMM et il n'existe donc pas de formulation adaptée.

Utiliser des médicaments sans AMM pédiatrique entraîne un risque de diminution de la sécurité, de la qualité et de l'efficacité du traitement et d'augmentation des effets indésirables. De plus, la plupart de ces médicaments n'existent que sous forme solide (forme sèche). Pour les enfants qui ne peuvent pas avaler de comprimés ou de gélules, le fait de changer la forme galénique d'un médicament est une source d'erreurs supplémentaires qui accroît encore les risques.

Nous sommes donc confrontés à deux problèmes majeurs lors de l'administration d'un médicament prescrit à un enfant : l'absence de dosage et l'absence de forme galénique adaptés. Ce qui peut justifier les pratiques observées dans les services pédiatriques concernant les modifications de formes galéniques et les dilutions réalisées par les infirmières. [25]

V. L'adaptation posologique en pédiatrie :

"Toutes les substances sont des poisons; ce qui différencie la thérapeutique du toxique, c'est la dose».

Le but d'un traitement par un médicament, c'est d'administrer la dose optimale permettant d'atteindre l'efficacité, sans entraîner de toxicité [26]. Il est donc indispensable de procéder à une adaptation posologique lors de l'administration d'un médicament chez l'enfant, étant donné toutes les caractéristiques pharmacocinétiques de l'enfant. Plusieurs méthodes ont été mises au point pour tenter d'extrapoler les doses utilisées chez l'adulte à l'enfant.

Très souvent la dose recommandée chez l'enfant a été calculée à partir de celle recommandée chez l'adulte par une simple règle de trois, selon la formule:

$$\text{Dose enfant} = \text{S enfant} / 1.73 \text{ m}^2 \times \text{dose adulte}$$

Utilisant la surface corporelle (1.73 m² représente la surface corporelle habituellement admise pour un adulte de 70 kg).

La même règle de trois peut être utilisée avec le poids au lieu de la surface corporelle, cependant, celle-ci est mieux corrélée à de nombreuses fonctions que le poids du corps:

débit cardiaque, volumes plasmatiques, compartiments hydriques, filtration glomérulaire, débit respiratoire...etc. [26]

Cette méthode suppose que la dose de l'enfant est directement proportionnelle à celle de l'adulte. Or, ceci est bien entendu inexact : il n'existe pas un simple rapport de proportionnalité entre l'enfant et l'adulte puisque les différents paramètres pharmacocinétiques subissent des variations plus ou moins rapides qui ne se font pas de manière progressive et linéaire en fonction de l'âge. Il est donc impossible d'adopter un facteur de correction constant par rapport à la posologie employée chez l'adulte. [27]

Ainsi, l'administration d'une même dose de médicament, même normalisée par rapport au poids du corps, ne permet pas d'obtenir chez l'enfant les mêmes concentrations plasmatiques moyennes, à l'état d'équilibre que chez l'adulte [26]. Pour certains médicaments dont l'intervalle thérapeutique est large, l'imprécision dans l'estimation de la dose chez l'enfant peut ne pas exposer l'enfant à l'inefficacité ou à la toxicité. Une simple règle de trois peut alors s'avérer suffisante; mais doit être validée par des études pharmacocinétiques chez l'enfant. [27]

Pour les médicaments à intervalle thérapeutique étroit, la dose doit être déterminée pour les différentes tranches d'âge. Pour ces médicaments, la détermination d'une dose moyenne recommandée dans chaque tranche d'âge peut encore s'avérer insuffisante, compte tenu de l'importante variabilité interindividuelle, et une adaptation individuelle de la posologie devient nécessaire.

Un certain nombre de principes théoriques sont utiles lors de la recherche de la dose efficace théorique chez un enfant :

- ❖ Chez le nouveau-né : les posologies unitaires sont identiques à celles de l'enfant plus âgé mais l'intervalle entre les administrations est plus espacé, du moins dans les 8 à 15 premiers jours de vie, étant donné l'augmentation de la demi-vie d'élimination liée à l'immaturation hépatique et rénale. [28]
- ❖ Chez les jeunes enfants : la plus grande vitesse de métabolisation nécessite l'administration de plus grandes doses par unité de poids corporelle que les adultes pour obtenir la même concentration plasmatique. Le large volume de

distribution explique la nécessité, dans de nombreux cas d'administrer des doses de charge (doses unitaires rapportées au poids) plus élevés chez l'enfant que chez l'adulte [29]. De plus, la plus grande vitesse d'élimination nécessite des administrations plus fréquentes. [30]

- ❖ Cependant ces notions ne suffisent pas à définir des posologies précises pour un médicament donné.

A quel âge l'enfant passe-t-il du stade d'hypo métaboliseur au stade d'hyper métaboliseur pour un médicament donné? Dans quelle proportion la fraction libre du médicament va-t-elle être augmentée?

Les études pharmacocinétiques pour chaque médicament sont irremplaçables. Il s'agit essentiellement de définir la clairance et la demi-vie d'élimination. Le volume de distribution apparent n'est utile que pour calculer les doses de charge. L'étude de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques est indispensable chez le nouveau-né si cette liaison est de forte affinité. [31]

Ainsi, si les phénomènes de maturation ne sont pas pris en compte et si les posologies ne sont pas adaptées en fonction de l'âge, le médicament peut être toxique du fait de son accumulation, tout particulièrement en période néonatale.

Prenons l'exemple du Cisapride® (retiré de marché depuis 2014) :

Qui a été récemment identifié comme pouvant être responsable de troubles de la dépolarisation avec allongement de l'intervalle QT chez le nouveau-né en l'absence d'autres facteurs de risque. Ils ont montré in vitro, en utilisant des microsomes hépatiques provenant de fœtus, de nouveau-nés, d'enfants et d'adultes et des cellules de culture exprimant chacun des principaux cytochrome P-450, que le Cisapride® n'est pas métabolisé dans les premières semaines de vie en raison d'une absence d'activité du CYP3A7 vis à vis de cette molécule.

En effet, le contenu hépatique en CYP3A varie au cours du développement du stade fœtal à l'âge adulte. Cependant, il existe plusieurs isoformes. Dans le foie fœtal, l'isoforme prédominante est le CYP3A7, alors que chez l'adulte le CYP3A7 est absent, remplacé par le CYP3A4. Le remplacement s'effectue dans les premières semaines de vie.

La spécificité de substrat de ces 2 enzymes n'est pas identique. Si un médicament est métabolisé de manière identique par le CYP3A4 et le CYP3A7, il est probable que sa clairance hépatique sera peu modifiée au cours du développement. Au contraire, si un médicament est métabolisé par le CYP3A4, mais pas par le CYP3A7, son métabolisme hépatique sera diminué chez le nouveau-né.

Il faut donc être particulièrement vigilant avec les médicaments substrats du CYP3A4 dont la toxicité est concentration-dépendante. [32]

VI. L'adaptation des formes galéniques orales (formes sèches) de l'adulte à l'enfant :

Les formes solides orales (comprimés, gélules) représentent la forme galénique majoritaire chez l'adulte. Or, les comprimés et les gélules sont souvent disponibles à des dosages non appropriés en pédiatrie ; leur taille n'est également pas adaptée à l'enfant de moins de 5 ans qui ne peut ni les avaler ni les croquer. [33]

L'utilisation d'une forme solide adulte chez un enfant passera donc par une transformation de la forme galénique. Cependant, la transformation d'une forme galénique en une autre peut entraîner de profonds retentissements, notamment une modification de la vitesse d'absorption et de la biodisponibilité du principe actif. [33]

Ainsi, si un comprimé est broyée, si une gélule est ouverte ou diluée avec d'autres substances auxiliaires, la biodisponibilité doit être étudiée pour garantir au malade le même bénéfice thérapeutique pour une même dose de principe actif administré par une même voie. Notons que certains comprimés comme les comprimés à délitement entérique, et certains comprimés à libération prolongée ou enrobés ne doivent pas être coupés car les propriétés pharmacocinétiques deviennent complètement aléatoires, la saveur et la stabilité du principe actif sont modifiées.

D'autre part, le fractionnement d'un comprimé pour obtenir une dose utilisable chez l'enfant est délicat et ne permet d'obtenir que des dosages approximatifs, éventuellement acceptable pour des médicaments à marge thérapeutique large. Ainsi, il est impossible de casser un comprimé en plus de deux demi-moitiés. Les comprimés solubles ou effervescents

sont administrés en prélevant un certain volume de principe actif dissous qu'il est difficile de quantifier précisément. [33]

Les formes liquides orales sont les plus adaptées à l'enfant, surtout avant l'âge de 5 ans, étant donné leur morphologie. L'utilisation de formes injectables par voie orale est une pratique très largement répandue, mais présente des risques thérapeutiques liés au pH de la solution, à la présence éventuelle d'excipients peu compatibles avec la voie orale et à la biodisponibilité orale de ces spécialités. Elle permet cependant une plus grande facilité d'adaptation des doses unitaires au poids par rapport aux formes galéniques solides. Pour certains médicaments, cette pratique peut être validée. [31]

Les gélules sont les préparations pédiatriques les plus fréquemment réalisées, [30] car elles posent moins de problèmes de stabilité et de compatibilité que les formes orales liquides. Elles sont considérées comme le vecteur d'une poudre destinée à être diluée dans une boisson ou une alimentation semi-liquide. Les pharmacies qui pratiquent une dispensation nominative préparent plus de gélules que celles distribuant les médicaments globalement dans les armoires de service. La dispensation nominative prend mieux en compte l'inadéquation de la spécialité commerciale à l'enfant hospitalisé.

Le comprimé est la forme la moins adaptée au petit enfant, dans la majorité des cas, le RCP ne contient pas de mention pédiatrique. Les comprimés utilisés en pédiatrie contiennent des doses trop élevées en principe actif et sont la plupart du temps coupés. Malheureusement les dispositifs spécifiques pour cette opération sont très peu utilisés alors qu'ils permettent une précision acceptable. [34]

Le personnel infirmier ne devrait pas être en situation de broyer ou fractionner un comprimé pour l'administrer. La fraction réellement absorbée par l'enfant est inconnue (lors de la dispersion dans le liquide, une fraction du principe actif risque de s'adsorber sur les parois du contenant, une autre reste en suspension alors qu'une troisième se dissout). L'erreur de dose est majorée lorsqu'une fraction seulement du liquide est prélevée.

VII. Procédure de la réduction de dosage :

VII.1 Analyse de la faisabilité du broyage du comprimé prescrit :

Un comprimé est autorisé ou non au broyage pour réduire son dosage en fonction, d'une part, de la marge thérapeutique et de la sensibilité aux paramètres climatiques de PA. D'autre part, en fonction de la formule galénique du comprimé/gélule concerné.

VII.1.1 En fonction du seuil ou marge thérapeutique du médicament :

Le tableau 2 donne une liste de PA a seuils thérapeutiques étroits contre indiqués au broyage.

Tableau 2 : liste non exhaustive de médicaments à seuil thérapeutique étroit (contre indiqués au broyage) : [35], [36]

DCI	Nom commercial
Acide Valproate Sodium	Depakine, Micropakine...
Aminodarone	Cordarone, Corbionax, Amiodarone
Carbamazepine	Tégretol, Carbamazepine
Clindamycine	Dalacin, Climadan, Clindamycine
Clonidine	Catapressane, Clonidine...
Cyclosporine	Neoral, Sandimmun
Digoxine	Lanoxin, Digoxine sandoz...
Disopyramide	Isorhytme, Rythmodan...
Dyphylline	Dyphylline...
Ethosuximide	Zarontin, Ethosuximide...
Fécaïne	Flecainide, Flecaine...
Guanethidine	Guanethidine...
Isoetharine	Isoetharine...
Isoproterenol	Isoprénaline...
Levothyroxine sodium	Levothyro, Euthyrox, L-thyroxine...
Lithium	Teralythe, Neurolithium...
Metaproterenol	Alupent...
Methotrexate	Imeth, Novatrex, methotrexate...
Minoxidil	Lonoten...
Phénytoïne	Di-Hydan...
Phénobarbital	Gardenal, Aparoxal
Prazosin	Minipress, Alpress...
Primidone	Mysoline, Primidone...
Quinidine	Cardiquine, Serecor
Thyophylline	Bronchofylline, Dilatarane, Euphylline, Tedralan, Theostat, Xanthium...
Warfarine	Coumadine...

VII.1.2 En fonction des caractéristiques de la forme galénique : [37], [38]

Le tableau suivant donne la possibilité ou non, en fonction de la formule galénique, de couper, d'écraser ou d'ouvrir une gélule ou un comprimé pour en réduire la dose.

Tableau 3 : formes galéniques des comprimés/gélules autorisés ou non à être couper, écraser ou à ouvrir.

Formes galéniques	Couper en 2	Ecraser	Ouvrir
Comprimés nus	Oui	Oui	/
Comprimés filmés	Oui	Oui	/
Comprimés retards	Non	Non	/
Comprimés enrobés	Oui/Non	Oui/Non	/
Comprimés content des micro-pellets gastro-résistants	Non	Non	/
Comprimés à croquer	Oui	oui	/
Capsules avec microgranules gastro-résistants	/	/	Oui
Capsules	/	/	Oui/Non
Capsules molles	/	/	Non

VII.1.3 En fonction de la sensibilité aux paramètres climatiques : [37], [38]

Le tableau suivant donne la faisabilité ou non du broyage des comprimés en fonction de la sensibilité de son PA aux conditions climatiques.

Tableau 4 : autorisation au non broyage en fonction de la sensibilité du PA aux paramètres climatiques.

Caractéristiques de PA	Broyage
Photosensible	Oui à l'abri de la lumière
Sensible à l'oxygène	Non
Hygroscopique	Oui
Sensible à la chaleur	Oui

Chapitre 2:

ASPECT REGLEMENTAIRE

I. Règlementation relative aux médicaments pédiatrique :

Les préoccupations éthiques ont souvent freiné les études cliniques et la recherche en pédiatrie. Depuis le début du XXe siècle des mesures sont prises afin d'améliorer l'offre en médicaments pour les enfants. Plus récemment, une réglementation européenne relative aux médicaments à usage pédiatrique est entrée en vigueur le 26 janvier 2007. [39]

I.1 Historique :

Les efforts réglementaires afin de protéger les enfants de médicaments inadaptés et dangereux ont débuté dans la première partie du XXe siècle. Différentes lois ont été adoptées en réponse à des incidents médicaux conduisant à la mort de jeunes patients.

En 1902 aux Etats-Unis, la « Biologics Control Act » est instaurée après la contamination d'une antitoxine diphtérique par des spores de tétanos, responsable de la mort de 13 enfants dans le Missouri.

En 1906, la « Pure Food and Drug Act » est à son tour adoptée et réprime la production, la vente et le transport de médicaments contrefaits. La « Food, Drug and Cosmetic Act » est mise en place en 1938 après la mort de 107 personnes suite à l'ingestion de l'Elixir Sulfanilamide. Il était utilisé dans le traitement des infections et contenait du diéthylène glycol, toxique pour le foie. Grâce à cette loi, l'innocuité de la nourriture, des médicaments ou des cosmétiques doit être approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) avant toute commercialisation. L'amendement « Kefauver-Harris » de 1962 résulte quant à lui du scandale sanitaire causé par le thalidomide. Ce sédatif et antinauséux utilisé dans les années 1950 et 1960 par les femmes enceintes a causé de nombreuses malformations congénitales. Avec cet amendement, la commercialisation d'un nouveau médicament nécessite la démonstration de son efficacité et de son innocuité. [40]

Les incidents décrits ci-dessus ont inspiré de nouvelles législations majoritairement profitables aux adultes. Les informations sur l'utilisation de médicaments chez les enfants étaient limitées et sont restées insuffisantes pendant des années. Aux Etats-Unis, la première initiative spécialement adressée à la population pédiatrique date de 1994 et se nomme la « Pediatric Labeling Rule ». Elle prévoit que les industries pharmaceutiques soumettent les données de la littérature sur l'utilisation de leur médicament chez les enfants

et déterminent si ces données sont suffisantes pour les indiquer sur la notice du médicament. A noter que des essais cliniques ne sont pas exigés. Cette loi s'est avérée peu efficace car elle fait appel à une démarche volontaire. En 1997, la « Food and Drug Administration Modernization Act » (FDAMA) est votée. Selon cette loi, dès lors qu'un médicament en développement chez l'adulte présente de potentielles indications pédiatriques, il doit être évalué par des études menées dans cette population. La FDAMA encourage les industries pharmaceutiques, par la mise en place de compensations. Lorsque les études répondent aux attentes de la FDA, la protection par un brevet est prolongée de 6 mois. Cette réglementation est complétée en 2002 par la « Best Pharmaceuticals for Children Act » (BPCA) puis par la « Pediatric Research Equity Act » (PREA) un an plus tard. La PREA prévoit, en complément des récompenses proposées par le BPCA, l'obligation de fournir des données pédiatriques pour toute nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette obligation s'adresse :

- ❖ aux produits protégés par un brevet,
- ❖ aux produits biologiques et chimiques,
- ❖ à l'indication pour laquelle est faite la demande d'AMM,
- ❖ à tous les sous-groupes de la population pédiatrique.

Parallèlement sur le continent Européen, la médecine pédiatrique est au cœur des débats en 1997. Des experts se sont réunis à l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et ont conclu quant à la nécessité d'un renforcement de la législation encadrant le développement de médicaments à usage pédiatrique, avec introduction d'un système d'incitations [41]. En 1998, la Commission Européenne (CE) soutient la nécessité d'une discussion internationale sur la performance des essais cliniques chez les enfants. Une ICH Guideline est adoptée par l'International Conference on Harmonization (ICH), organisation travaillant sur l'harmonisation des réglementations pharmaceutiques entre l'Europe, le Japon et les Etats-Unis. Cette ICH Guideline devient une Guideline européenne en 2001, « Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population ». [42]

Plus récemment, le règlement européen relatif aux médicaments à usage pédiatrique est entré en vigueur en janvier 2007 [39]. La France a joué un rôle important dans l'adoption de ce règlement. Elle a en effet pris l'initiative en juillet 2000 de présenter au Conseil des

ministres de la santé de l'Union européenne un mémorandum exposant l'importance de développer des médicaments spécifiquement pour les enfants. C'est en novembre 2004 que la Commission dépose un projet de règlement transmis au Conseil de l'Union Européenne.

Le 1er juin 2006, le Parlement européen donne son accord définitif au règlement concernant les médicaments pédiatriques. Il entre en vigueur le 26 janvier 2007.

Dans le but de remplir au mieux les missions décrites dans le règlement européen, différentes équipes de travail sont constituées :

- une cellule des médicaments pédiatriques au sein de la Direction de l'Evaluation des Médicaments et des produits Biologiques (DEMEB) ;
- un Groupe de Travail Pédiatrique (GT-PIP) ;
- un Comité d'Orientation Pédiatrique (COP).

L'ensemble de ces lois jusqu'au dernier règlement européen adopté ont fait suite à des incidents médicaux et convergent vers les mêmes objectifs.

1.2 Législation :

L'objectif principal d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) est le contrôle de la production, la distribution et la commercialisation du produit pharmaceutique. L'information que doit fournir le fabricant est d'évaluer afin de définir au mieux les indications thérapeutiques, la posologie efficace et sûre ainsi que les caractéristiques du patient telles que l'âge ou le poids pour lesquels le médicament peut être utilisé. Ces données sont inscrites dans un Compendium validé par l'autorité. Ces informations doivent être basées sur des études cliniques effectuées sur un échantillon de la population afin de déterminer la sécurité et l'efficacité du médicament avant de le libérer à la population entière.

Lorsqu'un médicament n'est pas enregistré auprès des autorités, il ne bénéficie pas d'AMM, que ce soit pour l'adulte ou l'enfant. Les anglo-saxons parlent d'« unlicensed » drugs. Les médicaments en cours de développement, ceux qui sont retirés du commerce et les médicaments enregistrés dans d'autres pays sont des médicaments « unlicensed » car non enregistrés dans le pays.

Le terme « **off-label** » anglo-saxon désigne des médicaments qui ont reçu une AMM mais qui sont utilisés en dehors des recommandations officielles reconnues par les autorités compétentes. [42], [44]

I.2.1 Législation en Suisse :

En Suisse, l'organe qui enregistre les médicaments et délivre les autorisations de mise sur le marché est l'« Institut Suisse des Produits Thérapeutiques » ou « Swissmedic ». Cette fonction était auparavant assurée par un organisme intercantonal, l'OICM, soit l'« Office Intercantonal du Contrôle des Médicaments ». Swissmedic a repris cette tâche au niveau fédéral au début de l'année 2002.

Swissmedic n'a pas de procédure spécifique pour les médicaments pédiatriques, elle applique les recommandations proposées par l'ICH (International Conference on Harmonisation) dans les directives E11. Swissmedic n'enregistre un médicament avec une indication pédiatrique que si des essais cliniques spécifiques ont été réalisés et s'il existe une posologie ou une forme galénique spécifiquement pédiatriques. L'indication pédiatrique d'un médicament est inscrite dans sa monographie incluse dans le Compendium Suisse des Médicaments, dont le texte est revu et approuvé par Swissmedic. [45]

En 2002, Swissmedic a lancé une enquête auprès des médecins d'hôpitaux universitaires afin de déterminer les besoins en données pédiatriques pour les principaux médicaments utilisés en Suisse. L'institut promet que cette étude devrait déboucher sur la mise en place de mesures incitatives visant à promouvoir le développement et l'autorisation de médicaments pour enfants en Suisse. [46]

En attendant, l'autorité fédérale a pris deux mesures depuis novembre 2002 afin d'améliorer l'information et encourager le développement dans ce domaine.

- En vertu de l'article 17, alinéa 3 de l'Ordonnance sur les Médicaments [OMéd, RS 812.212.21] [47], la durée de la protection des données peut être prolongée de 5 ans sur demande pour autant que le nouveau développement apporte une amélioration thérapeutique déterminante. Dans le domaine pédiatrique, l'institut considère comme nouveau développement toute nouvelle forme galénique ou nouveau dosage qui n'a encore jamais été autorisé pour le

médicament et qui permet ou améliore nettement l'utilisation correcte du médicament pour le groupe d'âge visé.

- La seconde mesure consiste en une vérification de l'information sur le médicament afin d'établir si le médicament considéré peut être administré à l'enfant. Concrètement, cela signifie que le groupe d'âge auquel le médicament peut être appliqué doit être indiqué sous la rubrique « Posologie » de sa monographie du Compendium et s'il n'y a pas de données posologiques concernant les enfants et les adolescents, cet état de fait doit être inscrit.

Le 16 mars 2007, l'Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP) a effectué une consultation auprès de 80 acteurs des domaines impliqués (médecine, pharmacie, éthique, industrie, recherche et organisations de patients) pour évaluer les besoins médicamenteux en pédiatrie. Un questionnaire a été envoyé et 24 avis sont parvenus à l'autorité fédérale. Les questions avaient trait au développement des médicaments à usage pédiatrique, aux systèmes d'incitation, à la création d'un comité pédiatrique et à des bases de données sur les études cliniques pédiatriques. Le rapport a été rendu public le 11 juillet 2007. Le 20 mars 2008, une notice de l'OFSP présente les mesures à prendre. [48]

Elle rappelle que « tous ces moyens et mesures à mettre en œuvre nécessitent une base légale et doivent être judicieux d'un point de vue scientifique tout en respectant une certaine éthique ». Il n'y a pas de délai précisé concernant une prise de position des autorités concernant ces propositions.

Selon l'article 14f de la Loi sur les Produits Thérapeutiques (LPT), des procédures simplifiées sont prévues par l'institut pour autoriser des médicaments importants pour traiter des maladies rares. [49] Cette mesure tente de se rapprocher de l'« Orphan Status » qui existe dans l'Union Européenne et aux Etats-Unis pour traiter les maladies dites orphelines. Ce statut sert d'encouragement au développement de médicaments dans des indications qui ne seraient autrement pas rentables pour l'industrie.

Deux articles de la LPT fixent le cadre légal de la prescription : l'article 3 sur le devoir de diligence définit que « quiconque effectue une opération avec des produits thérapeutiques est tenu de prendre toutes les mesures requises par l'état de la science et de la technique

afin de ne pas mettre en danger la santé de l'être humain ». L'article 26 de la LPTd définit le principe de la prescription et de la remise en ces termes: « les règles reconnues des sciences pharmaceutiques et médicales doivent être respectées lors de la prescription et la remise des médicaments ». La prescription à l'enfant de médicaments enregistrés uniquement pour l'adulte ou de médicaments non enregistrés auprès de Swissmedic n'est pas illégale mais est sous la responsabilité du médecin prescripteur qui doit pouvoir à tout moment justifier que son acte est conforme aux bonnes pratiques (données scientifiques reconnues par ses pairs, essais cliniques avec résultats scientifiques fondés) et qu'il ne transgresse pas les règles de l'art. De plus, selon le Code Civil Suisse, le médecin est tenu d'informer le patient afin d'obtenir son consentement libre et éclairé.

La prescription hors indication reconnue ou d'un médicament non enregistré auprès des autorités suisses expose le patient à ne pas être remboursé par les caisses maladie. En effet, selon l'article 25 de la Loi fédérale sur l'Assurance-Maladie (LAMal) et l'article 30 de l'Ordonnance sur les Prestations de l'Assurance obligatoire de Soins (OPAS), les médicaments obligatoirement remboursés font partie de la liste des spécialités (LS) s'ils ont fait preuve de leur efficacité et de leur valeur thérapeutique et qu'ils sont autorisés par l'Institut Suisse des Produits Thérapeutiques. [50], [51]

I.2.2 Législation en Europe :

L'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA) a pour missions principales de coordonner l'évaluation scientifique des médicaments avec une procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché européen, d'arbitrer scientifiquement des désaccords en matière de reconnaissance mutuelle des autorisations nationales de mise sur le marché (procédure européenne décentralisée), de coordonner des activités liées à la pharmacovigilance à l'échelon européen ainsi que la coordination des activités d'inspection dans le domaine industriel du médicament. [43], [52], [53]

L'EMA a légiféré en décembre 1999 sur le statut particulier des médicaments orphelins (« Orphan Drug ») pour des médicaments permettant de traiter les maladies rares. Ce statut dispense les firmes de divers frais avant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) et fait ainsi office de mesure incitative. Elle s'inspire des lois adoptées 15 ans plus tôt par les Etats-Unis. [54]

En 1997, le "Committee for Proprietary Products" (CPMP), un comité de l'EMA, crée la "Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children" qui décrit comment et quand les médicaments devraient être testés chez l'enfant.

En avril 2001, une directive sur les bonnes pratiques cliniques est adoptée. [55] Elle contient également des spécifications sur la participation des enfants dans les essais cliniques et décrit les critères permettant de les protéger.

Le 28 février 2002, une initiative européenne appelée « Better Medicine for Children » sur laquelle la Commission Européenne a travaillé pendant deux ans est rendue publique. Elle précise les objectifs de la future réglementation européenne. Des réactions positives ont été émises tant du côté sanitaire que du côté des industriels. [56], [57]

Le 29 septembre 2004, la réglementation « Better Medicine for Children » a été approuvée par les autorités européennes. [58], [59] Elle est opérationnelle depuis le 26 janvier 2007.

Le texte réglementaire comprend diverses mesures dont :

- La création d'un comité d'experts pédiatriques (PDCO : Paediatric Committee) au sein de l'EMA. Il va établir courant 2009 un inventaire des besoins médicamenteux pédiatriques, basé sur les états des lieux des différents membres de l'Union Européenne ;
- Un plan d'investigations pédiatriques (PIP : Paediatric Investigation Plan) accordé par le PDCO pour les nouvelles molécules qui peuvent ainsi bénéficier d'une prolongation de la licence de 6 mois. Depuis juillet 2008, cette prolongation était octroyée pour toute nouvelle molécule et depuis le 26 janvier 2009, elle a été élargie à toute nouvelle indication, nouvelle voie d'administration et à toute nouvelle forme galénique ;
- La PUMA - « Paediatric Use Marketing Authorisation » - est une protection des données pour 10 ans, octroyée pour inciter les fabricants à effectuer des essais cliniques pédiatriques avec d'anciennes molécules non enregistrées;
- La vérification de l'adaptation des mécanismes de pharmacovigilance notamment concernant les effets indésirables à long terme ;
- L'exigence de soumettre les rapports des études pédiatriques effectuées par les fabricants ;

- L'inventaire des besoins thérapeutiques ;
- La création d'un réseau européen de centres d'essais cliniques ainsi qu'une banque de données centralisée - l'EudraCT - débutée en mai 2004.

La législation européenne permet la prescription de médicaments non enregistrés pour cette population ou pour des indications non répertoriées dans la monographie officielle (utilisation « off-label ») afin de ne pas la priver d'un traitement qui serait susceptible d'être efficace.

Un réseau d'excellence s'est mis en place en juin 2005 en Europe (TEDDY : The Taskforce in Europe for Drug Development for the Young). [60] Le but de TEDDY est de centraliser dans une base de données des informations sur les types de médicaments utilisés en pédiatrie, d'effectuer des études de pharmacoépidémiologie en compilant les différentes bases de données européennes. En tout, 17 bases de données ont été identifiées sur 10 pays de l'Union Européenne. Le projet devrait durer jusqu'en 2010 pour extraire toute l'information, notamment sur l'utilisation des médicaments non enregistrés et hors recommandations officielles en pédiatrie.

I.2.3 Législation aux Etats-Unis :

Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) est l'agence fédérale publique chargée d'évaluer les bénéfices et les risques des produits de santé tels que les médicaments et les dispositifs médicaux. Elle veille à la sécurité des aliments et de certains produits de consommation courants présentant un risque potentiel pour la santé tels que les cosmétiques ou les appareils émetteurs de radiations (téléphones portables, fours à micro-ondes, etc.). [61]

Le statut de médicament orphelin a été légiféré en 1983 aux Etats-Unis par le « Orphan Drug Act » afin d'intéresser les firmes pharmaceutiques aux maladies rares, qui constituent a priori un marché peu rentable du fait du petit nombre de malades concernés. [62]

Cette loi a eu un écho très favorable auprès des industriels puisque 64 médicaments orphelins destinés à traiter 74 maladies considérées comme rares ont été mis sur le marché étasunien entre 1983 et 1992, contre 34 seulement pendant les 15 années précédentes. [63] Une similitude entre l'absence de recherche pour les maladies rares et les médicaments

pédiatriques existe. Ainsi, de nombreux éléments de l'« Orphan Drug Act » ont inspiré les lois pour l'incitation à la recherche médicamenteuse pédiatrique.

Le 21 novembre 1997, la « Food and Drug Administration Modernization Act» (FDAMA) est signée. [64]

La FDA prend ainsi des mesures réglementaires et économiques concernant les médicaments dont le nombre de prescriptions, réelles ou potentielles, chez l'enfant dépasse cinquante mille par an et les médicaments susceptibles d'apporter un bénéfice tangible. Pour les demandes d'autorisation de mises sur le marché de nouveaux médicaments, les firmes doivent fournir les données de sécurité et d'efficacité simultanément chez l'adulte et chez l'enfant, dans les différents groupes d'âge et sous des formes adaptées à l'enfant. Pour les médicaments déjà commercialisés chez l'adulte, la FDA a établi une liste de 400 médicaments prioritaires. En compensation, la « Pediatric Exclusivity Provision » peut s'appliquer et les firmes bénéficient d'incitations économiques, par la prolongation de la licence de 6 mois supplémentaires. [65] La « Pediatric Exclusivity Provision » était prévue jusqu'au 1er janvier 2002.

En 1998, la « Pediatric Rule » est adoptée et contraint l'industrie à développer des formes pédiatriques pour tout nouveau produit déposé dont l'usage et les bénéfices pour la pédiatrie sont significatifs. En cas de non-respect de cette réglementation, la FDA peut avoir recours aux tribunaux. [66]

Le 17 octobre 2000, le « Children's Health Act » est signé. [67] Cette loi concerne la recherche en pédiatrie et prévoit de réunir des fonds afin de financer la recherche clinique en pédiatrie par le National Institut of Health (NIH).

En janvier 2001, la FDA soumet au Congrès un rapport concernant la Pediatric Exclusivity Provision. Le bilan est positif: 21 nouvelles indications pédiatriques ont été introduites et plus de 400 études cliniques ont débuté en trois ans.

La période d'application de la « Pediatric Exclusivity Provision » s'est terminée au début de l'année 2002. Suite au succès obtenu par la stimulation de nouvelles études cliniques pour traiter des enfants dans les différentes classes d'âge, la « Pediatric Exclusivity Provision » a

été retenue comme le « Best Pharmaceuticals for Children Act ».[68], [69] Ainsi, Le Congrès étasunien adopte le 4 janvier 2002 le « Best Pharmaceuticals for Children Act » qui offre une extension de 6 mois d'exclusivité du marché pour toute nouvelle formulation étudiée en pédiatrie.[70] Le NIH est mandaté en collaboration avec la FDA pour dresser chaque année une liste des médicaments prioritaires ayant besoin d'essais cliniques pédiatriques. Les critères d'inclusion dans cette liste y sont détaillés. Cette loi sera effective jusqu'en octobre 2007.

La « Pediatric Rule » est déférée au tribunal par des groupes de pression et est annulée le 17 octobre 2002. En réponse, la FDA demande un soutien au Congrès et le 19 novembre 2003, le « Pediatric Research Equity Act » est approuvé et donne à la FDA l'autorité de mandater des études cliniques pédiatriques avec des conditions spécifiques, en prévoyant que les molécules à étudier soient largement utilisées et qu'il s'agit d'avancée thérapeutique. [71]

PARTIE PRATIQUE

I. Objectif :

L'objectif de notre travail est de définir les modalités des préparations magistrales sous forme de gélules, notamment à usage pédiatrique, à partir des comprimés (Furozal cp 40mg) aux dosages adultes pour cause d'absence du dosage adéquat sur le marché du médicament, par deux méthodes différentes et faire une comparaison entre ces deux méthodes de mélange (mélange dans le mortier, mélange dans le bocal) des gélules préparés par dosage unitaire par spectrophotométrie d'absorption dans l'UV à 271 nm.

II. Cadre d'étude :

Notre travail est réalisé au niveau de l'unité de préparatoire de la pharmacie de l'unité Hassiba Benbouali CHU Frantz Fanon.

Le dosage unitaire est réalisé au niveau de laboratoire control qualité du groupe Saidal Dar-El-Beida.

III. Matériels et méthodes :

III.1 Matériels :

III.1.1 Matériels et matières utilisés pour la préparation des gélules :

- Comprimés de Furozal 40 mg au dosage adulte stable au broyage et ne contenant pas de PA à seuil thérapeutique étroit ;
- Amidon de maïs ;
- Eprouvette graduée de 50 ml ;
- Gélules numéro 3 ;
- Gélulier manuel ;
- Mortier et pilon ;
- Carte pour arasage ;
- Flacon pour conditionnement de gélules préparées.
- Lame de bistouri ;
- Bocal en plastique ;
- Gel hydro-alcoolique ;
- Compresse ;
- Solution alcoolique.



Figure 2 : matériels utilisés.

III.1.2 Matériels de contrôle:

- Balance analytique de précision ;
- Agitateur magnétique ;
- Spectrophotomètre d'absorption UV / VIS ;
- Papier filtre ;
- Fioles ;
- Pipete ;
- Béchers ;
- Ballon jaugé ;
- Fiole jaugé.
- Gélules préparées ;
- Solution NaOH ;
- Poudre de furosémide pur;
- Eau purifiée.

III.2 Méthodes :

III.2.1 Précautions de préparations :

- Se laver les mains avant toute préparation ;
- Le port des gants et bavette est obligatoire avant toute préparation ;
- Utiliser un matériel propre et désinfecté ;
- Faire le vide de ligne ;
- Faire une préparation à la fois ;

III.2.2 Mode opératoire de la réduction posologique des comprimés :

1. Analyser la faisabilité de la réduction de dosage de la préparation magistrale prescrite en fonction :
 - Du seuil thérapeutique du PA ;
 - De la sensibilité du PA aux conditions climatiques ;
 - De la forme galénique de la spécialité ;
 - De la présence ou non d'excipients à effet notoire.
2. Nettoyer et désinfecter la paillasse et le matériel à utiliser ;
3. Faire le vide de ligne ;
4. Se laver les mains ;
5. Calculer le nombre de comprimés adulte à broyer sachant que $C_1V_1=C_2V_2$

$$\text{Nombre de comprimé à broyer}(V1) = \frac{\text{Dose prescrite}(C2) \times \text{Nbre de gélules/mois}(V2)}{\text{Dose de médicament adulte } (C1)}$$

Nombre de gélules à préparer /mois = 30j x Nombre de prise par jour

6. Broyer finement et un à un le nombre de comprimé au dosage adultes que vous avez calculé pour préparer la quantité de gélules ;



Figure 3 : broyage de comprimés.

7. Déterminer le volume apparent de la poudre obtenue à l'aide d'une éprouvette graduée ;
1. Se référer au tableau (5) donnant les capacités des gélules pour choisir la taille de gélules à utiliser correspondant au volume lu sur l'éprouvette ;
2. Déterminer le volume total pour remplir les gélules (gélule n°3) ;

Volume total pour remplir les gélules (ml) = 0,3 x Nombre de gélule à préparer

3. Compléter dans l'éprouvette avec de l'amidon de maïs, si nécessaire, pour remplir le nombre totale des gélules à préparer ;



Figure 4 et 5 : remplissage de la poudre dans l'éprouvette.

4. Transvaser le contenu de l'éprouvette dans un mortier et mélanger de façon à obtenir un mélange homogène ; dont on a procédé deux méthodes différentes : mélange dans le mortier par le pilon et mélange par tournement dans le bocal.



Figure 6 : mélange dans le mortier.

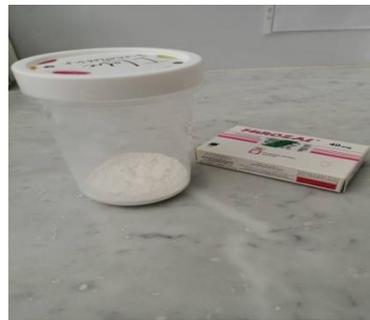


Figure 7 : mélange dans le bocal.

5. Placer le corps des gélules dans le gélulier ;



Figure 8 : corps de gélules placés dans le gélulier.

6. Transvaser votre mélange sur le gélulier et remplir par arasement à l'aide d'une carte ;



Figure 9 et 10 : remplissage de gélules.

7. Faire tourner la plaque mobile à sa deuxième position et refermez les gélules ;



Figure 11 et 12 : fermeture des gélules.

8. Ejecter les gélules en tournant la plaque mobile à sa troisième position ;

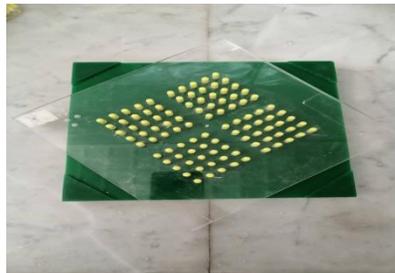


Figure 13 : Ejection des gélules.

9. Récupérer les gélules et les conditionner dans des piluliers ;

10. Etiqueter les piluliers avec les informations suivantes :

- ❖ DCI (dose)
- ❖ Nombre de gélules
- ❖ Nom et prénom du malade
- ❖ Date de préparation
- ❖ Date de péremption
- ❖ Conservation : conservez à l'abri de la chaleur et de l'humidité.



Figure 14 et 15 : gélules conditionnées dans les piluliers.

Tableau 5 : capacité des gélules en fonction des leur numéro

N°capsule	000	00	0	1	2	3	4	5
Capacité (mg)	950	650	450	300	250	200	150	100
Capacité (ml)	1,37	0,95	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21	0,13

III.2.3 Mode opératoire de dosage :

- **Dosage du principe actif dans le produit fini** : par spectrophotométrie d'absorption dans l'UV.
- **Solution d'essai** :

Peser 30 gélules et les vider dans un récipient. Prendre environ 160 mg exactement pesés de la poudre, les faire dissoudre dans 25 ml de NaOH 0.1 N en agitant énergiquement pendant 30 mn. Compléter à 100 ml avec du NaOH 0.1 N bien homogénéisé. Filtrer au moins 50 ml de la solution précédente ; prélever 1 ml du filtrat et compléter à 50 ml avec NaOH 0.1 N.

- **Solution témoins** :

Peser exactement 100 mg du furosémide, les faire dissoudre dans 50 ml de NaOH 0.1 N, compléter à 100 ml avec de NaOH 0.1 N ; bien homogénéiser. Prélever 1 ml de la solution précédente et l'introduire dans une fiole de 100 ml, compléter au trait de jauge avec NaOH 0.1 N.

- **Lecture** :

Lire la densité optique relative à chacune des deux solutions, à la longueur d'onde de 271 nm en utilisant NaOH 0.1 N comme blanc.

- **Calcul** :
✓ Le teneur de furosémide rapportée en mg par gélule :

$$T = \frac{Ae \times Pt \times Pm}{At \times Pe \times 2}$$

Avec :

Ae : l'absorbance relative à la solution échantillon.

At : l'absorbance relative à la solution témoin.

Pe : prise d'essai échantillon exprimé en mg.

Pt : prise d'essai témoin exprimé en mg.

Pm : poids moyen de 30 gélules.

❖ **Uniformité des préparations unidoses (selon la pharmacopée européenne 2017,9^{eme} édition):**

• **Variation de masse :**

Peser individuellement la poudre de 10 gélules, de façon exacte. Calculer la teneur en substance active de chaque gélule, c'est des teneurs estimées des unités examinées définies ci-après :

$$T = Pu \times \frac{A}{Pm}$$

Pu : poids unitaire des unités à examiner.

Pm : moyenne des masses individuelles.

A : teneur en substance active exprimé en pourcentage.

T : teneur individuelle estimée des unités examinées exprimés en pourcentage.

CALCULS

résultats et interprétations

I. Préparation des gélules :

Les calculs :

Le nombre de comprimés à broyer :

✓ Pour le dosage de 1.5 mg :

$$\begin{aligned}\text{Nombre de comprimés à broyer} &= \frac{1.5 \times 100}{40} \\ &= 3.75 \text{ comprimés}\end{aligned}$$

✓ Pour le dosage de 5 mg :

$$\begin{aligned}\text{Nombre de comprimés à broyer} &= \frac{5 \times 100}{40} \\ &= 12.5 \text{ comprimés}\end{aligned}$$

✓ Pour le dosage de 8 mg :

$$\begin{aligned}\text{Nombre de comprimés à broyer} &= \frac{8 \times 100}{40} \\ &= 20 \text{ comprimés}\end{aligned}$$

Détermination du volume total pour remplir les gélules :

On a utilisé les gélules de la capacité 3

$$\begin{aligned}\text{Volume total pour remplir les gélules (ml)} &= 0,3 \times 100 \\ &= 30 \text{ ml}\end{aligned}$$

II. Dosages des gélules préparés :

On a fait le dosage que pour le furosémide 1.5 mg et 8 mg.

II.1 Dosage du Furosémide 1.5 mg :

II.1.1 Dosage du furosémide 1,5 mg dans les gélules préparées par la méthode de mélange dans un mortier :

Prise d'essai de furosémide working standard (témoin) = 100.2 mg

Pesé de 30 gélules = 5958.5 mg

Poids d'une gélule vide = 50 mg

Poids moyen de la poudre de 30 gélules vidées = 148.6 mg

Prise d'essai de l'échantillon = 160.5 mg

➤ Lot N 01 (furosémide 1.5 mg):

	Absorbance	Prise d'essai (mg)	T (mg)/gélule
Moyenne de Témoin (T1, T2, T3)	0.6157	100.2	
Moyenne d'Echantillon (E1, E2)	0.0477	160.5	3.59
G1	0.0545	144.0	4.58
G2	0.0233	142.9	1.97
G3	0.0207	140.8	1.78
G4	0.0298	147.4	2.44
G5	0.0224	147.9	1.83
G6	0.0164	141.3	1.40
G7	0.0190	147.4	1.56
G8	0.0272	153.0	2.14
G9	0.0157	155.9	1.28
G10	0.0172	152.1	1.36

➤ Lot N 02 (furosémide 1.5 mg) :

	Absorbance	Prise d'essai (mg)	T (mg)/gélule
Moyenne de Témoin (T1, T2, T3)	0.5962	100.2	
Moyenne d'Echantillon (E1, E2)	0.066	160.5	5.13
G1	0.060	126.4	5.92
G2	0.0473	131.9	4.48
G3	0.0694	137.4	6.30
G4	0.0595	142.5	5.21
G5	0.0846	138.3	7.63
G6	0.0819	144	7.10
G7	0.0603	155.7	4.83
G8	0.0652	137.8	5.91
G9	0.0332	139.0	2.98
G10	0.0528	123.3	5.35

➤ Lot N 03 (furosémide 1.5 mg) :

	Absorbance	Prise d'essai (mg)	T (mg)/gélule
Moyen de Témoin (T1, T2, T3)	0.6157	100.2	
Moyen d'Echantillon (E1, E2)	0.0477	160.5	3.59
G1	0.0434	148.5	3.54
G2	0.0299	158.3	2.28
G3	0.0367	143.7	3.05
G4	0.0315	143.1	2.66
G5	0.0478	141.9	4.07
G6	0.0582	144.3	4.88
G7	0.0573	144.6	4.79
G8	0.0511	149.5	4.13
G9	0.0372	135.6	3.31
G10	0.0363	146.4	2.95

II.1.2 Dosage du furosémide 1,5 mg dans les gélules préparées par la méthode de mélange dans un bocal :

Prise d'essai de furosémide working standard (témoin) = 100.2 mg

Pesé de 30 gélules = 5601.2 mg

Poids d'une gélule vide = 50 mg

Poids moyen de la poudre de 30 gélules vidées = 136 mg

Prise d'essai de l'échantillon = 160.4 mg

➤ Lot N 01 (furosémide 1.5 mg) :

	Absorbance	Prise d'essai (mg)	T (mg)/gélule
Moyenne de Témoin (T1, T2, T3)	0.5577	100.2	
Moyenne d'Echantillon (E1, E2)	0.0275	160.4	2.09
G1	0.0283	127	2.72
G2	0.0341	128.9	3.23
G3	0.0189	124.5	1.85
G4	0.0299	130	2.80
G5	0.0231	138.3	2.05
G6	0.0350	127.3	3.35
G7	0.029	135	2.62
G8	0.0273	137.6	2.41
G9	0.0316	138.2	2.79
G10	0.0463	138.7	4.07

➤ Lot N 02 (furosémide 1.5 mg) :

	Absorbance	Prise d'essai (mg)	T (mg)/gélule
Moyenne de Témoin (T1, T2, T3)	0.5577	100.2	
Moyenne d'Echantillon (E1, E2)	0.0275	160.4	2.09
G1	0.0240	139	2.10
G2	0.0249	148.1	2.05
G3	0.0200	140.6	1.73
G4	0.0223	149.5	1.82
G5	0.0129	121.6	1.29
G6	0.0236	140.7	2.04
G7	0.0361	137.4	3.20
G8	0.0255	139.2	2.23
G9	0.0217	145.4	1.82
G10	0.0267	141.3	2.30

➤ Lot N 03 (furosémide 1.5 mg) :

	Absorbance	Prise d'essai (mg)	T (mg)/gélule
Moyenne de Témoin (T1, T2, T3)	0.5630	100.2	
Moyenne d'Echantillon (E1, E2)	0.0255	160.4	1.92
G1	0.0253	133.9	2.28
G2	0.0277	133.6	2.50
G3	0.0252	130.3	2.34
G4	0.0228	131.4	2.09
G5	0.0271	141.7	2.31
G6	0.0234	138.6	2.04
G7	0.0225	134.4	2.02
G8	0.0268	133.4	2.43
G9	0.0316	129.4	2.95
G10	0.0246	130.3	2.29

II.2 Dosage du Furosémide 8 mg :

II.2.1 Le dosage du furosémide 8 mg dans les gélules préparées par la méthode de mélange dans un mortier :

Prise d'essai de furosémide working standard (témoin) = 101.5 mg

Pesé de 30 gélules = 5792.7 mg

Poids d'une gélule vide = 50 mg

Poids moyen de la poudre de 30 gélules vidées = 143.09 mg

Prise d'essai de l'échantillon = 160.3 mg

➤ Lot N 01 (furosémide 8 mg) :

	Absorbance	Prise d'essai (mg)	T (mg)/gélule
Moyenne de Témoin (T1, T2, T3)	0.5532	101.5	
Moyenne d'Echantillon (E1, E2)	0.1104	160.3	9.04
G1	0.0842	130.2	8.48
G2	0.0878	132.9	8.67
G3	0.0920	140.1	8.62
G4	0.0860	139.3	8.10
G5	0.0953	138.6	9.02
G6	0.0991	138.3	9.41
G7	0.0924	147.6	8.21
G8	0.0857	129.9	8.66
G9	0.0924	140.6	8.62
G10	0.0953	148.0	8.45

➤ Lot N 02 (furosémide 8 mg) :

	Absorbance	Prise d'essai (mg)	T (mg)/gélule
Moyenne de Témoin (T1, T2, T3)	0.5717	101.5	
Moyenne d'Echantillon (E1, E2)	0.155	160.3	12.28
G1	0.1224	133.9	11.61
G2	0.1140	137.5	10.53
G3	0.1169	139.6	10.63
G4	0.1232	147.9	10.58
G5	0.1047	136.0	9.77
G6	0.1022	136.4	9.51
G7	0.1404	136.5	13.06
G8	0.1168	135.3	10.96
G9	0.1170	143.1	10.38
G10	0.1158	145.7	10.09

➤ Lot N 03 (furosémide 8mg) :

	Absorbance	Prise d'essai (mg)	T (mg)/gélule
Moyenne de Témoin (T1, T2, T3)	0.5827	101.5	
Moyenne d'Echantillon (E1, E2)	0.1146	160.3	8.91
G1	0.1073	140.6	9.51
G2	0.1066	147.6	9.0005
G3	0.0879	131.3	8.34
G4	0.1014	147.7	8.55
G5	0.1023	145.3	8.77
G6	0.0968	145.1	8.31
G7	0.1041	152.0	8.53
G8	0.0999	136.8	9.10
G9	0.1121	138.2	10.10
G10	0.1054	151.6	8.66

II.2.2 Le dosage du furosémide dans les gélules préparées par la méthode de mélange dans un bocal :

Prise d'essai de furosémide working standard (témoin) = 101.5 mg

Pesé de 30 gélules = 6012.6 mg

Poids d'une gélule vide = 50 mg

Poids moyen de la poudre de 30 gélules vidées = 150.42 mg

Prise d'essai de l'échantillon = 160.2 mg

➤ Lot N 01 (furosémide 8 mg) :

	Absorbance	Prise d'essai (mg)	T (mg)/gélule
Moyenne de Témoin (T1, T2, T3)	0.5686	101.5	
Moyenne d'Echantillon (E1, E2)	0.1105	160.2	9.26
G1	0.0926	138.4	8.98
G2	0.0901	150.8	8.02
G3	0.0950	152.3	8.37
G4	0.0990	157.8	8.48
G5	0.0828	147.9	7.51
G6	0.0946	150.2	8.45
G7	0.0943	142.6	8.87
G8	0.0953	139.8	9.15
G9	0.0861	144.8	7.98
G10	0.0983	157.3	8.38

➤ Lot N 02 (furosémide 8 mg) :

	Absorbance	Prise d'essai (mg)	T (mg)/gélule
Moyenne de Témoin (T1, T2, T3)	0.5762	101.5	
Moyenne d'Echantillon (E1, E2)	0.1199	160.2	9.91
G1	0.0975	155.5	8.31
G2	0.0889	157.6	7.47
G3	0.0870	148.9	7.74
G4	0.0900	153.3	7.78
G5	0.0986	156.7	8.34
G6	0.0959	145.5	8.73
G7	0.0899	144.8	8.22
G8	0.0886	153.8	7.63
G9	0.0965	157.1	8.14
G10	0.0895	152.1	7.80

➤ Lot N 03 (furosémide 8 mg) :

	Absorbance	Prise d'essai (mg)	T (mg)/gélule
Moyenne de Témoin (T1, T2, T3)	0.5811	101.5	
Moyenne d'Echantillon (E1, E2)	0.1079	160.2	8.84
G1	0.0980	147.8	8.71
G2	0.0713	142.7	6.56
G3	0.0885	148.6	7.82
G4	0.0913	154.5	7.76
G5	0.0812	149.1	7.15
G6	0.1001	147.3	8.92
G7	0.0912	150.1	7.98
G8	0.0877	144.5	7.97
G9	0.0996	150.3	8.70
G10	0.0990	153.1	8.49

- **Calcul de la valeur d'acceptation :**

Calculer la valeur d'acceptation (VA) à l'aide de la formule :

$$|M - \bar{X}| + Ks$$

- **Cas 1 : si on obtient $T \leq 101.5$**

Critères d'acceptation :

- Si $98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\%$, alors $M = \bar{X}$ (VA = Ks)
- Si $\bar{X} < 98.5\%$, alors $M = 98.5\%$ (VA = $98.5 - \bar{X} + Ks$)
- Si $\bar{X} > 101.5\%$, alors $M = 101.5$ (VA = $\bar{X} - 101.5 + Ks$)

- **Cas 2 : si on obtient $T \geq 101.5$**

Critères d'acceptation :

- Si $98.5\% \leq \bar{X} \leq T$, alors $M = \bar{X}$ (VA = Ks)
- Si $\bar{X} < 98.5\%$, alors $M = 98.5\%$ (VA = $98.5 - \bar{X} + Ks$)
- Si $\bar{X} > T\%$, alors $M = T\%$ (VA = $\bar{X} - T + Ks$)

- **Critère d'acceptation : VA $\leq 15.0\%$**

Avec : $0.75 M \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 1.25 M$

III. Résultats et interprétations :

III.1 Furosémide 1.5 mg :

✚ Résultats des gélules du furosémide 1,5 mg préparées par la méthode de mélange dans un mortier :

➤ Lot N 01 (furosémide 1.5 mg) :

	Pu (mg)	X %
G1	144	231.92
G2	142.9	230.15
G3	140.80	226.77
G4	147.4	273.40
G5	147.9	238.20
G6	141.3	227.57
G7	147.4	237.40
G8	153	246.42
G9	155.9	251.09
G10	152.1	244.97

Dosage T%	239.33
PM	148.6
S	8.3
K	2.4
K*S	19.89
\bar{X}	237.15

✓ **Interprétation des résultats :**

On a : $T\% = 239.33$ donc on est dans le deuxième cas où $T\% > 101.5$

On a aussi : $98.5\% < \bar{X} = 237.15\% < T = 239.33\%$, alors $M = \bar{X} = 237.15$

Et donc : $VA = Ks = 19.89$

Alors par rapport au critère d'acceptation, on a la $VA > 15.0\%$, donc le lot N 01 est **non conforme**.

➤ Lot N 02 (furosémide 1.5 mg) :

	Pu (mg)	X %
G1	126.4	290.91
G2	131.9	303.57
G3	137.4	316.22
G4	142.5	327.96
G5	138.3	318.29
G6	144	331.41
G7	155.7	358.34
G8	137.8	317.14
G9	139	319.91
G10	123.3	283.77

Dosage T%	342
PM	148.6
S	21.1
K	2.4
K*S	50.68
\bar{X}	316.75

✓ Interprétation des résultats :

On a : $T\% = 342$ donc on est dans le deuxième cas où $T\% > 101.5$

On a aussi : $98.5\% < \bar{X} = 316.75\% < T = 342\%$, alors $M = \bar{X} = 316.75$

Et donc : $VA = Ks = 50.68$

Alors par rapport au critère d'acceptation, on a la $VA > 15.0\%$, donc le lot N 02 est **non conforme**.

➤ Lot N 03 (furosémide 1.5 mg) :

	Pu (mg)	X
G1	148.5	239.17
G2	158.2	254.79
G3	143.7	231.44
G4	143.1	230.47
G5	141.9	228.54
G6	144.3	232.40
G7	144.6	232.89
G8	149.5	240.78
G9	135.6	218.39
G10	146.4	235.79

Dosage T%	239.33
PM	148.6
S	9.4
K	2.4
K*S	22.66
\bar{X}	234.47

✓ **Interprétation du résultat :**

On a : $T\% = 239.33$ donc on est dans le deuxième cas où $T\% > 101.5$

On a aussi : $98.5\% < \bar{X} = 234.47\% < T = 239.33\%$, alors $M = \bar{X} = 234.47$

Et donc : $VA = Ks = 22.66$

Alors par rapport au critère d'acceptation, on a la $VA > 15.0\%$, donc le lot N 03 est **non conforme**.

✚ **Résultats de conformité des gélules du furosémide 1,5 mg préparées par la méthode de mélange dans un bocal :**

➤ **Lot N 01 (furosémide 1.5 mg) :**

	Pu (mg)	X %
G1	127	130.08
G2	128.9	132.03
G3	124.5	127.52
G4	130	133.15
G5	138.3	141.66
G6	127.3	130.39
G7	135	138.28
G8	137.6	140.94
G9	138.2	141.55
G10	138.7	142.07

Dosage T%	139.3
PM	136
S	5.7
K	2.4
K*S	13.65
\bar{X}	135.77

✓ **Interprétation des résultats :**

On a : $T\% = 139.3$ donc on est dans le deuxième cas où $T\% > 101.5$

On a aussi : $98.5\% < \bar{X} = 135.77\% < T = 139.3\%$, alors $M = \bar{X} = 135.77$

Et donc : $VA = Ks = 13.65$

Alors par rapport au critère d'acceptation, on a la $VA < 15.0\%$.

Avec : $0.75 M \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 1.25 M$

$0.75*(135.77) \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 1.25*(135.77)$

$101.82 \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 169.71$

En remplaçant la teneur individuelle de chaque gélule dans l'équation précédente, on obtient :

$101.82 \leq Te = 139.3 \leq 169.71 \Rightarrow$ conforme

$101.82 \leq TG1 = 130.08 \leq 169.71 \Rightarrow$ conforme

$101.82 \leq TG2 = 132.03 \leq 169.71 \Rightarrow$ conforme

$101.82 \leq TG3 = 127.52 \leq 169.71 \Rightarrow$ conforme

$101.82 \leq TG4 = 133.13 \leq 169.71 \Rightarrow$ conforme

$101.82 \leq TG5 = 141.66 \leq 169.71 \Rightarrow$ conforme

$101.82 \leq TG6 = 130.39 \leq 169.71 \Rightarrow$ conforme

$101.82 \leq TG7 = 138.28 \leq 169.71 \Rightarrow$ conforme

$101.82 \leq TG8 = 140.94 \leq 169.71 \Rightarrow$ conforme

$101.82 \leq TG9 = 141.55 \leq 169.71 \Rightarrow$ conforme

$101.82 \leq TG10 = 142.07 \leq 169.71 \Rightarrow$ conforme

On trouve 100% des gélules préparées par la 2^{ème} méthode (mélange dans le bocal) sont **conformes**.

➤ Lot N 02 (furosémide 1.5 mg) :

	Pu (mg)	X %
G1	139	142.37
G2	148.1	151.69
G3	140.6	144.01
G4	149.5	153.13
G5	121.6	124.55
G6	140.7	144.11
G7	137.4	140.73
G8	139.2	142.58
G9	145.4	148.93
G10	141.3	144.73

Dosage $T\%$	139.3
PM	136
S	7.9
K	2.4
K*S	18.93
\bar{X}	143.68

✓ **Interprétation des résultats :**

On a : $T\% = 139.3$ donc on est dans le deuxième cas où $T\% > 101.5$

On a aussi : $\bar{X} = 143.68 > T\%$, alors $M = T\% = 143.68$

Et donc : $VA = \bar{X} - T + ks$

$$VA = 143.68 - 139.3 + 18.93$$

$$VA = 23.31 \%$$

Alors par rapport au critère d'acceptation, on a la $VA > 15.0 \%$, ce qui fait tous le lot n 02 est **non conforme**.

➤ Lot N 03 (furosémide 1.5 mg) :

	Pu (mg)	X%
G1	133.9	126.02
G2	133.6	125.74
G3	130.3	122.64
G4	131.4	123.67
G5	141.7	133.36
G6	138.6	130.45
G7	134.4	126.49
G8	133.4	125.55
G9	129.4	121.79
G10	130.3	122.65

Dosage T%	128
PM	136
S	3.7
K	2.4
K*S	8.77
\bar{X}	125.84

✓ Interprétation des résultats :

On a : $T\% = 128$ donc on est dans le deuxième cas où $T\% > 101.5$

On a aussi : $98.5\% < \bar{X} = 125.84\% < T = 128\%$, alors $M = \bar{X} = 125.84$

Et donc : $VA = Ks = 8.77$

Alors par rapport au critère d'acceptation, on a la $VA < 15.0\%$.

Avec : $0.75 M \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 1.25 M$

$0.75*(125.84) \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 1.25*(125.84)$

$94.38 \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 157.3$

En remplaçant la teneur individuelle de chaque gélule dans l'équation précédente, on obtient la conformité de tous le lot comme suite :

$94.38 \leq Te = 128 \leq 157.3 \Rightarrow$ conforme

$94.38 \leq TG1 = 126.02 \leq 157.3 \Rightarrow$ conforme

$94.38 \leq TG2 = 125.74 \leq 157.3 \Rightarrow$ conforme

$$94.38 \leq TG3 = 122.64 \leq 157.3 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$94.38 \leq TG4 = 123.67 \leq 157.3 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$94.38 \leq TG5 = 133.36 \leq 157.3 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$94.38 \leq TG6 = 130.45 \leq 157.3 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$94.38 \leq TG7 = 126.49 \leq 157.3 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$94.38 \leq TG8 = 125.55 \leq 157.3 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$94.38 \leq TG9 = 121.79 \leq 157.3 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$94.38 \leq TG10 = 122.65 \leq 157.3 \Rightarrow \text{conforme}$$

On trouve 100% des gélules préparées par la 2^{ème} méthode (mélange dans le bocal) sont conformes.

III.2 Furosémide 8 mg :

Résultat de conformité des gélules de furosémide 8 mg préparées par la méthode de mélange dans un mortier :

➤ Lot N 01 (furosémide 8 mg) :

	Pu (mg)	X %
G1	130.2	102.82
G2	132.9	104.95
G3	140.1	110.64
G4	139.3	110.01
G5	138.6	109.45
G6	138.3	109.22
G7	147.6	116.56
G8	129.9	102.58
G9	140.6	111.03
G10	148	116.88

Dosage T%	113
PM	143.09
S	5.0
K	2.4
K*S	11.90
\bar{X}	109.41

✓ **Interprétation des résultats :**

On a : $T\% = 113$ donc on est dans le deuxième cas où $T\% > 101.5$

On a aussi : $98.5\% < \bar{X} = 109.41\% < T = 113\%$, alors $M = \bar{X} = 109.41$

Et donc : $VA = Ks = 11.90$

Alors par rapport au critère d'acceptation, on a le $VA < 15.0\%$.

Avec : $0.75 M \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 1.25 M$

$0.75*(109.41) \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 1.25*(109.41)$

$82.0575 \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 136.7625$

En remplaçant la teneur individuelle de chaque gélule dans l'équation précédente, on obtient la conformité de tous le lot comme suite :

$82.0575 \leq Te = 113 \leq 136.7625 \Rightarrow$ conforme

$82.0575 \leq TG1 = 102.82 \leq 136.7625 \Rightarrow$ conforme

$82.0575 \leq TG2 = 104.95 \leq 136.7625 \Rightarrow$ conforme

$82.0575 \leq TG3 = 110.64 \leq 136.7625 \Rightarrow$ conforme

$82.0575 \leq TG4 = 110.01 \leq 136.7625 \Rightarrow$ conforme

$82.0575 \leq TG5 = 109.45 \leq 136.7625 \Rightarrow$ conforme

$82.0575 \leq TG6 = 109.22 \leq 136.7625 \Rightarrow$ conforme

$82.0575 \leq TG7 = 116.56 \leq 136.7625 \Rightarrow$ conforme

$82.0575 \leq TG8 = 102.58 \leq 136.7625 \Rightarrow$ conforme

$82.0575 \leq TG9 = 111.03 \leq 136.7625 \Rightarrow$ conforme

$82.0575 \leq TG10 = 116.88 \leq 136.7625 \Rightarrow$ conforme

On trouve que 100% des gélules préparées par la 1^{ème} méthode (mélange dans le mortier) sont **conformes**.

➤ Lot N 02 (furosémide 8 mg) :

	Pu (mg)	X %
G1	133.9	143.64
G2	137.5	147.50
G3	139.6	149.76
G4	147.9	158.66
G5	136	145.89
G6	136.4	146.32
G7	136.5	146.43
G8	136.3	146.22
G9	143.1	153.51
G10	145.7	156.30

Dosage T%	153.5
PM	143.09
S	5.0
K	2.4
K*S	12.08
\bar{X}	149.42

✓ Interprétation du résultat :

On a : $T\% = 153.5$ donc on est dans le deuxième cas où $T\% > 101.5$

On a aussi : $98.5\% < \bar{X} = 149.42\% < T = 153.5\%$, alors $M = \bar{X} = 149.42$

Et donc : $VA = Ks = 12.08$

Alors par rapport au critère d'acceptation, on a le $VA < 15.0\%$.

Avec : $0.75 M \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 1.25 M$

$0.75*(149.42) \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 1.25*(149.42)$

$112.065 \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 186.775$

En remplaçant la teneur individuelle de chaque gélule dans l'équation précédente, on obtient la conformité de tous le lot comme suite :

$112.065 \leq Te = 153.5 \leq 186.775 \Rightarrow$ conforme

$112.065 \leq TG1 = 143.64 \leq 186.775 \Rightarrow$ conforme

$112.065 \leq TG2 = 147.50 \leq 186.775 \Rightarrow$ conforme

$112.065 \leq TG3 = 149.76 \leq 186.775 \Rightarrow$ conforme

$112.065 \leq TG4 = 158.66 \leq 186.775 \Rightarrow$ conforme

$112.065 \leq TG5 = 145.89 \leq 186.775 \Rightarrow$ conforme

$112.065 \leq TG6 = 146.32 \leq 186.775 \Rightarrow$ conforme

$112.065 \leq TG7 = 146.43 \leq 186.775 \Rightarrow$ conforme

$112.065 \leq TG8 = 146.22 \leq 186.775 \Rightarrow$ conforme

$112.065 \leq TG9 = 153.51 \leq 186.775 \Rightarrow$ conforme

$112.065 \leq TG10 = 156.30 \leq 186.775 \Rightarrow$ conforme

On trouve 100% des gélules préparées par la 1^{ème} méthode (mélange dans le mortier) sont conformes.

➤ Lot N 03 (furosémide 8 mg) :

	Pu (mg)	X %
G1	140.6	109.43
G2	147.6	114.88
G3	131.3	102.19
G4	147.7	114.96
G5	145.3	113.09
G6	145.1	112.93
G7	152	118.30
G8	136.8	106.47
G9	138.2	107.56
G10	151.6	117.99

Dosage T%	111.37
PM	143.09
S	5.2
K	2.4
K*S	12.58
\bar{X}	111.78

✓ **Interprétation du résultat :**

On a : $T\% = 111.37$ donc on est dans le deuxième cas où $T\% > 101.5$

On a aussi : $\bar{X} = 111.78 > T\%$, alors $M = T\% = 111.37$

Et donc : $VA = \bar{X} - T + ks$

$$VA = 111.78 - 111.37 + 12.58$$

$$VA = 13.39 \%$$

Alors par rapport au critère d'acceptation, on a la $VA < 15.0 \%$.

Avec : $0.75 M \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 1.25 M$

$$0.75*(111.37) \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 1.25*(111.37)$$

$$83.5275 \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 139.2125$$

En remplaçant la teneur individuelle de chaque gélule dans l'équation précédente, on obtient la conformité de tous le lot comme suite :

$$83.5275 \leq Te = 111.37 \leq 139.2125 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$83.5275 \leq TG1 = 109.43 \leq 139.2125 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$83.5275 \leq TG2 = 114.88 \leq 139.2125 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$83.5275 \leq TG3 = 102.19 \leq 139.2125 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$83.5275 \leq TG4 = 114.96 \leq 139.2125 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$83.5275 \leq TG5 = 113.09 \leq 139.2125 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$83.5275 \leq TG6 = 112.93 \leq 139.2125 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$83.5275 \leq TG7 = 118.30 \leq 139.2125 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$83.5275 \leq TG8 = 106.47 \leq 139.2125 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$83.5275 \leq TG9 = 107.56 \leq 139.2125 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$83.5275 \leq TG10 = 117.99 \leq 139.2125 \Rightarrow \text{conforme}$$

On trouve 100% des gélules préparées par la 1^{ème} méthode (mélange dans le mortier) sont **conformes**.

✚ Résultat de conformité des gélules de furosémide 8 mg préparées par la méthode de mélange dans un bocal :

➤ **Lot N 01 (furosémide 8 mg) :**

	Pu (mg)	X %
G1	138.4	106.50
G2	150.8	116.04
G3	152.3	117.20
G4	157.8	121.43
G5	147.9	113.81
G6	150.2	115.58
G7	142.6	109.73
G8	139.8	107.58
G9	144.8	111.43
G10	157.3	121.04

Dosage T%	115.75
PM	150.42
S	5.2
K	2.4
K*S	12.50
\bar{X}	114.03

✓ **Interprétation du résultat :**

On a : $T\% = 115.75$ donc on est dans le deuxième cas où $T\% > 101.5$

On a aussi : $98.5\% < \bar{X} = 114.03\% < T = 115.25\%$, alors $M = \bar{X} = 114.03$

Et donc : $VA = Ks = 12.50$

Alors par rapport au critère d'acceptation, on a la $VA < 15.0\%$.

Avec : $0.75 M \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 1.25 M$

$0.75*(114.03) \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 1.25*(114.03)$

$85.5 \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 142.5$

En remplaçant la teneur individuelle de chaque gélule dans l'équation précédente, on obtient la conformité de tous le lot comme suite :

$85.5 \leq Te = 115.75 \leq 142.5 \Rightarrow \text{conforme}$

$85.5 \leq TG1 = 106.50 \leq 142.5 \Rightarrow$ conforme

$85.5 \leq TG2 = 116.04 \leq 142.5 \Rightarrow$ conforme

$85.5 \leq TG3 = 117.20 \leq 142.5 \Rightarrow$ conforme

$85.5 \leq TG4 = 121.43 \leq 142.5 \Rightarrow$ conforme

$85.5 \leq TG5 = 113.81 \leq 142.5 \Rightarrow$ conforme

$85.5 \leq TG6 = 115.58 \leq 142.5 \Rightarrow$ conforme

$85.5 \leq TG7 = 109.73 \leq 142.5 \Rightarrow$ conforme

$85.5 \leq TG8 = 107.58 \leq 142.5 \Rightarrow$ conforme

$85.5 \leq TG9 = 111.43 \leq 142.5 \Rightarrow$ conforme

$85.5 \leq TG10 = 121.04 \leq 142.5 \Rightarrow$ conforme

On trouve 100% des gélules préparées par la 2^{ème} méthode (mélange dans le bocal) sont conformes.

➤ **Lot N 02 (furosémide 8 mg) :**

	Pu (mg)	X %
G1	155.5	128.05
G2	157.6	129.78
G3	148.9	122.62
G4	153.3	126.24
G5	156.7	129.04
G6	145.5	119.82
G7	144.8	119.24
G8	153.8	126.65
G9	157.1	129.37
G10	152.1	125.25

Dosage T%	123.87
PM	150.42
S	3.9
K	2.4
K*S	9.26
\bar{X}	125.61

✓ **Interprétation du résultat :**

On a : $T\% = 123.87$ donc on est dans le deuxième cas où $T\% > 101.5$

On a aussi : $\bar{X} = 125.61 > T\%$, alors $M = T\% = 123.87$

Et donc : $VA = \bar{X} - T + ks$

$$VA = 125.61 - 123.87 + 9.26$$

$$VA = 11 \%$$

Alors par rapport au critère d'acceptation, on a la $VA < 15.0 \%$.

Avec : $0.75 M \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 1.25 M$

$$0.75*(123.87) \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 1.25*(123.87)$$

$$92.90 \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 154.83$$

En remplaçant la teneur individuelle de chaque gélule dans l'équation précédente, on obtient la conformité de tous le lot comme suite :

$$92.90 \leq Te = 123.87 \leq 154.83 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$92.90 \leq TG1 = 128.05 \leq 154.83 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$92.90 \leq TG2 = 129.78 \leq 154.83 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$92.90 \leq TG3 = 122.62 \leq 154.83 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$92.90 \leq TG4 = 126.24 \leq 154.83 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$92.90 \leq TG5 = 129.04 \leq 154.83 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$92.90 \leq TG6 = 119.82 \leq 154.83 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$92.90 \leq TG7 = 119.24 \leq 154.83 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$92.90 \leq TG8 = 126.65 \leq 154.83 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$92.90 \leq TG9 = 129.37 \leq 154.83 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$92.90 \leq TG10 = 125.25 \leq 154.83 \Rightarrow \text{conforme}$$

On trouve 100% des gélules préparées par la 2^{ème} méthode (mélange dans le bocal) sont **conformes**.

➤ Lot N 03 (furosémide 8 mg) :

	Pu (mg)	X %
G1	147.8	108.58
G2	142.7	104.83
G3	148.6	109.16
G4	154.5	113.50
G5	149.1	109.53
G6	147.3	108.21
G7	150.1	110.26
G8	144.5	106.15
G9	150.3	110.41
G10	153.1	112.47

Dosage T%	110.5
PM	150.42
S	2.6
K	2.4
K*S	6.27
\bar{X}	109.31

✓ Interprétation du résultat :

On a : $T\% = 110.5$ donc on est dans le deuxième cas où $T\% > 101.5$

On a aussi : $98.5\% < \bar{X} = 109.31\% < T = 110.5\%$, alors $M = \bar{X} = 109.31$

Et donc : $VA = Ks = 6.27$

Alors par rapport au critère d'acceptation, on a la $VA < 15.0\%$.

Avec : $0.75 M \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 1.25 M$

$0.75*(109.31) \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 1.25*(109.31)$

$81.98 \leq \text{teneur individuelle de chaque gélule} \leq 136.63$

En remplaçant la teneur individuelle de chaque gélule dans l'équation précédente, on obtient la conformité de tous le lot comme suite :

$81.98 \leq Te = 110.5 \leq 136.63 \Rightarrow$ conforme

$81.98 \leq TG1 = 108.58 \leq 136.63 \Rightarrow$ conforme

$81.98 \leq TG2 = 104.83 \leq 136.63 \Rightarrow$ conforme

$$81.98 \leq TG3 = 109.16 \leq 136.63 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$81.98 \leq TG4 = 113.50 \leq 136.63 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$81.98 \leq TG5 = 109.53 \leq 136.63 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$81.98 \leq TG6 = 108.21 \leq 136.63 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$81.98 \leq TG7 = 110.26 \leq 136.63 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$81.98 \leq TG8 = 106.15 \leq 136.63 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$81.98 \leq TG9 = 110.41 \leq 136.63 \Rightarrow \text{conforme}$$

$$81.98 \leq TG10 = 112.47 \leq 136.63 \Rightarrow \text{conforme}$$

On trouve 100% des gélules préparées par la 2^{ème} méthode (mélange dans le bocal) sont **conformes**.

IV. Discussion des résultats :

On a remarqué que :

Plus qu'on réduit les doses à des dosages inférieurs que la dose initiale plus que le risque de la non-conformité est élevée.

- Les gélules dosées à 1.5 mg sont tous non conformes par la méthode de mélange dans le mortier, ça se peut être expliqué soit par une forte réduction de dose, soit par une mauvaise manipulation lors la préparation des gélules.
- Les gélules dosées à 1.5 mg préparées par la méthode de mélange dans le bocal sont :
 - Lot N01 est conforme
 - Lot N02 est non conforme, ça se peut être expliqué par une mauvaise manipulation soit au temps ou à la vitesse de mélange
 - Lot N03 est conforme

La méthode de préparation qui nous a permis d'avoir des dosages conformes pour la dose de furosémide 1.5 mg est la méthode de mélange dans le bocal.

- Les gélules dosées à 8 mg sont tous conformes quelque soit la méthode de préparation des gélules, ça se peut être expliqué par une réduction de dose proche de la dose initial.

V. Hypothèses :

- Mal manipulation ;
- Problème d'homogénéité de mélange ;
- Temps de mélange différent ;
- Vitesse de mélange différente ;
- La méthode de mélange ;
- Erreur dans le système spectrophotomètre.

Conclusion :

L'enfant est un être humain en maturation, il est considéré particulièrement comme un patient à risque, leur traitement résultait d'adaptations posologiques empiriques à partir de formes pharmaceutiques, le plus souvent, non appropriées. L'absence d'étude clinique chez l'enfant se traduit par l'absence d'indications et de posologies pédiatrique dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP). Les dosages des spécialités commerciales sont souvent très supérieurs à ce qui serait nécessaire à l'enfant, conduisant au prélèvement de faibles volumes dont la précision est médiocre, générant une perte de principe actif inacceptable pour les spécialités couteuses, les formes sont souvent inadaptées : les formes orales solides ne peuvent pas être avalées par les enfants de moins de six ans, les excipients utilisés sont parfois déconseillés chez les enfants.

De ce fait , notre étude avait pour objectif global de contribuer à l'évaluation et le suivi des règles de bonnes pratiques de préparation des médicaments particulièrement l'adaptation des posologies médicamenteuses à usage pédiatrique, à partir des comprimés (Furozal cp 40mg) aux dosages adultes pour cause d'absence du dosage adéquat sur le marché du médicament, par deux méthodes différentes et faire une comparaison entre ces deux méthodes de mélange (mélange dans le mortier, mélange dans le bocal) des gélules préparés par dosage unitaire .

Suite à cela, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

- Un grand nombre de médicaments utilisés en pédiatrie impose une adaptation posologique.
- On a pu aborder des préparations de doses qui ne sont pas disponibles sur le marché.
- On a pu choisir la meilleure méthode de préparation qui nous pourra permettre d'avoir des dosages conformes.

Bibliographie :

- [1] : Initiation à la connaissance du médicament thierry F Vandamme et all.
- [2] : Article 170 titre V chapitre I journal officiel de la république algérienne 17 Février 1985 P.133.
- [3]: "Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population." Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), EMEA, 2001.
- [4]: PHARMACOPEE EUROPEENNE 9.
- [5]: Assael BM. Pharmacokinetics and drug distribution during postnatal development. *Pharmacology and Therapeutics*, 1982, n°18, p.159-197.
- [6]: Cours IFSI 2 ème année 3 octobre 2013 Florence BLAIGNAN.
- [7]: De Giorgi Isabella, Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève, 2002-2004.
- [8]: Article n 442. Principes thérapeutiques en pédiatrie.
- [9]: T. Nunn and J. Williams, "Formulation of medicines for children," *Br J Clin Pharmacol*, vol. 59, no. 6, pp. 674–676, 2005.
- [10]: Y. Aujard, *Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques*. Paris, France: Flammarion Médecine-Sciences, 1992.
- [11]: J. E. Fontan, F. Mille, F. Brion, F. Aubin, F. Ballereau, G. Benoît, M. L. Brunet, D. Braguier, D. Combeau, P. Dugast, A. C. Gérout, I. May, P. Meunier, C. NaveauPloux, V. Proust, F. Samdjee, J. Schlatter, A. Thébault, and M. Vié, "Drug administration to paediatric inpatient," *Arch Pediatr*, vol. 11, no. 10, pp. 1173–1184, 2004.
- [12]: V. Andrieu and J. P. Reynier, "Pharmaceutical development aimed at improving safety for children," *Therapie*, vol. 59, no. 6, pp. 599–601, 2004.
- [13]: V. Fajolle, C. Dujols, J. C. Darbord, F. Brion, and A. Rieutord, "Oral suspensions of spironolactone, hydrochlorothiazide and captopril: microbiological stability study and clinical use review," *Journal de Pharmacie Clinique*, vol. 24, no. 1, pp. 23–29, 2005.

- [14]: J. F. Standing and C. Tuleu, "Paediatric formulations - Getting to the heart of the problem," *Int J Pharm*, vol. 300, no. 1–2, pp. 56–66, 2005.
- [15]: "Reflection paper: Formulation of choice for the paediatric population." Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP), EMEA, 2006.
- [16]: T. E. Kairuz, P. A. Ball, and R. E. K. Pinnock, "Variations in small-volume doses of a liquid antibiotic using two paediatric administration devices," *Pharm World Sci*, vol. 28, no. 2, pp. 96–100, 2006.
- [17]: E. Schirm, H. Tobi, T. W. de Vries, I. Choonara, and L. T. W. De Jong-van den Berg, "Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community," *Acta Paediatr.*, vol. 92, no. 12, pp. 1486–[59] "Report of the informal expert meeting on dosage forms of medicines for children." OMS, 2008.
- [18]: T. B. Ernest, D. P. Elder, L. G. Martini, M. Roberts, and J. L. Ford, "Developing paediatric medicines: Identifying the needs and recognizing the challenges," *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 59, no. 8, pp. 1043–1055, 2007.
- [19]: F. Liu, S. Ranmal, H. K. Batchelor, M. Orlu-Gul, T. B. Ernest, I. W. Thomas, T. Flanagan, et C. Tuleu, « Patient-Centred Pharmaceutical Design to Improve Acceptability of Medicines: Similarities and Differences in Paediatric and Geriatric Populations », *Drugs*, vol. 74, no 16, p. 1871-1889, 2014
- [20]: European Medicines Agency, « Reflection Paper Formulations of choice for the paediatric population. » 2006.
- [21] COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. Londres : [s.n.], 2006.
- [22] HOANG THI T. H. Développement et évaluation de médicaments à usage pédiatrique : masquage de goût du principe actif et fabrication de minigranules à désintégration rapide. Thèse de doctorat. [s.l.] : Université Lille 2 – Droit et santé école doctorale biologie-santé, 2012. 158 p.
- [23]: De Giorgi Isabella, Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève, 2002-2004.

[24]: Article n 442. Principes thérapeutiques en pédiatrie.

[25]: La problématique de la prescription en pédiatrie :application aux principales pathologies degastro-entérologie Carole Michel, Céline Tailhardat64 .PONS G. Règles de posologie - nomogrammes, In: AUJARD Y., AUTRET E.,LENOIR G. Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques, Flammarion, Paris, 1992 :48-49.

[26]: LABAUNE J.P. Pharmacocinétique, principes fondamentaux, Masson, 1987 : 489-497.

[27]: AJGRAIN Y., AUJARD Y., LENOIR G. Pharmacologie et thérapeutique, In : AUJARD Y., BOURRILLON A, GAUDELUS J., Pédiatrie, Ellipses, Paris, 1997 :552-562 .

[28]: AUTRET E. Pharmacologie de l'enfant. site internet de l'université de médecine de Rennes : <http://www.med.univ-rennes1.fr> , mise à jour le 29/07/00

[29]: AUTRET E. European regulatory authorities and pediatric labeling. Pediatrics1999;104: 614-619.

[30]: AUTRET B., VASMANT D. Détermination de la posologie des médicaments en pédiatrie. ArchPediatri1996 ; 3 : 528-532.

[31]: FONT AN J.E., COMB EAU D., BRION F., et le groupe pédiatrique de la Société française de pharmacie clinique. Les préparations pédiatriques dans les hôpitaux français. ArchPediatri2000 ; 7 :

[32]: GOULET O. Prise en charge de la constipation de l'enfant. ArchPediatri1999; 6(11): 1224- 1230.

[33]: DUPONT C. Les diarrhées aiguës de l'enfant, John Libbey, Paris, 1999.

[34]: Milani G, Ragazzi M, Simonetti GD, Ramelli GP, Rizzi M, Bianchetti MG, et al. Superior palatability of crushed lercanidipine compared with amlodipine among children. Br J Clin Pharmacol2010;69 (2):204-6.825-832

[35] : FDA <http://www.fda.gov>

[36] : <http://onlinestore.ismp.org/shop/item.aspx?itemid=129> consulté le 15/10/2017

[37] : guide initiation pour les préparations à l'officine

[38] : <http://pharmacie.hug-ge.ch/> consulté le 29/05/2017

[39]: Règlement (CE) No 1901/2006 du parlement européen et du conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) no 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004. [s.l.] : [s.n.], 2007.

[40]: VANCHIERI C., STITH BUTLER A., KNUTSEN A. « Addressing the Barriers to Pediatric Drug Development: Workshop Summary. » Wash. DC Natl. Acad. Press US. 2008. p. 10-19.

[41]: EUROPEAN MEDICINES AGENCY. The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation. Londres : [s.n.], 2007.

[42]: EUROPEAN MEDICINE AGENCY. ICH Topic 11 clinical investigation of medicinal product in the paediatric population. [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2001. Disponible sur : <
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC5000_02926.pdf >

[43]: Jacqz-Aigrain E, Choonara I. Paediatric Clinical Pharmacology. Taylor & Francis Group, LLC, 2006

[44]: Yaffe SJ, Aranda JV. Neonatal and Pediatric Pharmacology. Lippincott Williams & Wilkins, 3th Ed, 2005

[45]: Morant J, Ruppner H. Compendium Suisse Des Médicaments. Bâle : Documed, Suisse 2004

[46]: Swissmedic. Enfant Et Médicaments: Quelle Sécurité? Swissmedic Journal 2002 ; 11: 806

[47]: OMéd, Ordonnance Sur Les Médicaments. RS 812.212.21.
<http://www.admin.ch/ch/f/rs/8/812.212.21.fr.pdf>

[48]: OFSP, Office Fédéral de la Santé Publique.
http://www.bag.admin.ch/index.html?lang=fr&lang_fr

[49]: LPT, Loi sur les Produits Thérapeutiques et les dispositifs médicaux.
<http://www.admin.ch/ch/f/rs/8/812.21.fr.pdf>

[50]: LAMal. Loi Fédérale sur l'Assurance-Maladie. RS 832.10.
http://www.admin.ch/ch/f/rs/832_10/

[51]: OPAS. Ordonnance du DFI sur les Prestations dans l'Assurance obligatoire des Soins en cas de maladie. RS 832.112.31. http://www.admin.ch/ch/f/rs/832_112_31/index.html

[52]: Choonara I. Regulation of drugs for children in Europe. BMJ. 2007;335(7632):1221-2

[53]: EMEA: www.emea.eu.int

[54]: EMEA, The European Agency For The Evaluation Of Medicinal Products. ICH Topic E11 Step 4. Note For Guidance On Clinical Investigation Of Medicinal Products In The Paediatric Population. CPMP/ICH/2711/99, London, England, 2000

[55]: Directive 2001/20/CE du 4 avril 2001 du Parlement Européen et du Conseil (PDF) <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:DE:PDF>

[56]: Ceci A, Felisi M, Catapano M, Baiardi P, Cipollina L, Ravera S, Bagnulo S, Reggio S, Rondini G. Medicines For Children Licensed By The European Agency For The Evaluation Of Medicinal Products. Eur J Clin Pharmacol 2002; 58: 495-00

[57]: EFPIA, European Federation Of Pharmaceutical Industries And Associations. Position Paper On Better Medicines For Children, 2002

[58]: Better Medicines For Children 2002 http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf

[59]: Watson R. European Commission Wants Drug Companies To Test Products For Use In Children. BMJ 2004; 329: 818

[60]: TEDDY: <http://www.teddyoung.org/index.php>

[61]: FDA: www.fda.gov

[62]: Department of Health and Human Services, Orphan Drug Act. Public Law N°97, Section 360aa, 1983

[63]: Anonyme. Un Enjeu Européen. La Revue Prescrire 1992 ; 12(121) : 399

[64]: Department Of Health And Human Services, FDAMA, Food And Drug Administration Modernization Act. Public Law N°105-115, Section 111, Stat 2296, 1997

[65]: Anonyme. Peu De Médicaments Évalués En Pédiatrie. La Revue Prescrire 2000 ; 20(212) : 870

[66]: Department of Health and Human Services, US Food And Drug Administration, Regulations Requiring Manufacturers To Access The Safety And Effectiveness Of New Drugs And Biological Products In Pediatric Patients: Final Rule. Federal Register, 1998: 63(231): 66631-72

[67]: Children's Health Act :

http://frwebgate.access.gpo.gov/cgibin/getdoc.cgi?dbname=106_cong_public_laws&docid=f:publ310.106.pdf

[68]: Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric Drug Labelling. Improving The Safety And Efficacy Of Pediatric Therapies. JAMA 2003; 290(7): 905-11

[69]: Budetti P. Ensuring Safe And Effective Medications For Children. JAMA 2003; 290(7): 950

[70]: Department of Health and Human Services, The Best Pharmaceuticals for Children Act. Public Law N° 107-109, Section 115 Stat 1408, 2002

[71]: Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration, PREA, Pediatric Research Equity Act. Public Law N°108-155, Section 650, 2003

Annexes :**Analyse de la faisabilité du broyage des médicaments (comprimés) les plus prescrits pour une réduction de dosage : 3**

Le tableau suivant donne les résultats de l'analyse de faisabilité de l'opération de broyage des comprimés aux dosages adultes prescrits pour une réduction de dosage pour cause de manque sur le marché ou off-label. IL s'agit de préparations magistrales. Cette analyse a tenu compte du seuil thérapeutique du PA, de sa sensibilité aux paramètres climatiques et de la formule galénique de la spécialité concernée sous forme de comprimés ou de gélules.

Tableau 6 : analyse de la faisabilité du broyage des médicaments les plus prescrits pour une réduction de dosage au CHU Blida.

spécialités	fabricant	Forme galénique	photosensibilité	Sensibilité à O ₂	hygroscopicité	Sensibilité à la chaleur	Faisabilité du broyage
Lopril^R (captopril)	Mylan	Comprimé, comprimé enrobé	Oui	Non	Non	<26°C	Oui, à l'abri de la lumière
Aldactone^R (spironolactone)	Pfizer France	Comprimé, comprimé enrobé	Oui	Non	Non	<26°C	Oui, à l'abri de la lumière
Avlocardyl^R (Prednisone)	astraZeneca	Comprimé, gélule LP	Non	Non	Non	<25°C	Oui (cp) Non (gel)
Lasilix^R (Furosemide)	Sanofi-Aventis France	Comprimé	Oui	Non	Non	<22°C	Oui, à l'abri de la lumière
Précortyl^R (Prednisone)	Saidal	Comprimé	Oui	Non	Non	<25°C	Oui, à l'abri de la lumière
Isoniazide^R (Isonicotinily)	Sanofi-Aventis	Comprimé, comprimé	Non	Non	Non	Non	Oui

drazine)	France	enrobé					
Dilacard^R (Carvédilol)	Arrow Génériques	Comprimé	Oui	Non	Non	<26°C	Oui, à l'abri de la lumière
Solupred^R (Prednisolone)	Sanofi-Aventis France	Comprimé	Non	Non	Non	<24°C	Oui
Soriatane^R (Acitréline)	Arrow Génériques	Gélule	Oui	Oui	Oui	2°C à 8°C	Oui, à l'abri de la lumière
Omed-20^R (Oméprazole)	CPCM.Pharma	Gélule	Oui	Non	Non	< à 4°C	Oui, à l'abri de la lumière
Fluconazole^R (Fluconazole)	Sandoz	Gélule	Non	Non	Oui	Non	Oui
Loxen^R (Nicardipine)	Novartis Pharma SAS	Comprimé, Gélule LP	Non	Non	Non	< à 25°C	Oui
Allopurinol^R (Allopurinol)	Sandoz	Comprimé	Non	Non	Non	Non	Oui
Plaquénil^R (Hydroxy-chloroquinone)	Sanofi-Aventis France	Comprimé	Non	Non	Non	15°C à 30°C	Oui
Viagra^R (Sildénafil)	Pfizer	Comprimé	Oui	Non	Peu hygroscopique	<à 25°C	Oui, à l'abri de la lumière
Hydrocortisone^R (Hydrocortisone)	Sanofi-Aventis France	Comprimé	Oui	Non	Non	<25°C	Oui, à l'abri de la lumière
Malocide^R (pyriméthamine)	Sanofi-Aventis France	Comprimé	Oui	Non	Non	Non	Oui, à l'abri de la lumière

Aténor^R (Aténolol)	Pharmalliance	Comprimé	Non	Non	Non	Non	Oui, à l'abri de la lumière
Furadantine^R (Nitrofurantoin)	Merck serono SAS	Gélule	Oui	Non	Non	<à25°c	Oui, à l'abri de la lumière
Aspégic^R (Acétyl salicylate de la L.lysine)	Sanofi-Aventis France	Comprimé, poudre	Non	Non	Non	Non	Oui
Rivotril^R (Clonazépam)	Roche	Comprimé	Oui	Non	Non	< 8° c	Oui, à l'abri de la lumière
Mestinon^R (Pyridostigmine)	Meda Pharma	Comprimé	Non	Oui	Oui	Non	Oui, à l'abri de la lumière
Dilacard^R (Carvédilol)	El Kendi Algérie	Comprimé	Non	Non	Non	Non	Oui
Ursolvan^R (Acide urodésoxychole)	FAMAR HEALTH	Gélule	Oui	Non	Non	Non	Oui, à l'abri de la lumière

Référence :

<http://www.stabilits.org/MMonographie.php?Forme-all> consulté le 29/05 /2017

Liste des excipients déconseillés chez l'enfant :

Le tableau suivant (tableau 7) donne une liste d'excipients à effet notoire contre indiqués chez les enfants présentant des intolérances.

Tableau 7 : liste des excipients à effet notoire

Excipients	Seuil	Effet notoire
ASPARTAM (E951)	zéro	Contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les sujets atteints de phénylcétonurie.
COLORANTS AZOIQUE	zéro	Peut provoquer des réactions allergiques.
FRUCTOSE	zéro	Contre –indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare)
GALACTOSE	zéro	Contre –indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, par exemple une galactosémie
GLUCOSE	zéro	Contre –indiqué chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie rare)
SUCRE INVERTI	zéro	Contre –indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).
LACTITOL, E966	zéro	Contre –indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose une intolérance au galactose, une galactosémie ou syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).
LACTOSE	zéro	Contre –indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).
MANNITOL, E421	>= 10 g	Peut présenter un léger effet laxatif.
PARAHYDROXYBENZOATES ET LEURS ESTERS	Zéro	Peut provoques des réactions allergiques (éventuellement retardés)
PHENYLALANINE	Zéro	Peut être dangereux pour les sujets atteints de phénylcétonurie.
SORBITOL E420	Zéro	Contre -indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare)
SACCHAROSE	Zéro	Contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose ou syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase / isomaltase (maladies héréditaires rares).
SULFITES , Y COMPRIS METABISULFITES	Zéro	Peut dans de rares cas, provoquer des réactions d'hypersensibilités sévères et une gêne respiratoire .

AMIDON DE BLE	Zéro	L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque. (la teneur en gluten dans l'amidon de blé est limitée par le test des protéines totales décrit dans la monographie du ph .EUR.)
---------------	------	---

Référence :

- Handbook of experience.
- Liste des Excipients à Effet Notoire, agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Deuxième révision du 3 mars 2009.