

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024 - 2025

N° 78

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Par Elsa NZEYIMANA

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23 OCTOBRE 2024

Mise en place d'une solution buvable de clonidine en pédiatrie au centre hospitalier universitaire de Tours et validation d'une méthode de dosage par chromatographie liquide à haute performance

JURY

Président :

M. ALLOUCHI Hassan, Pharmacien, Professeur des Universités, CHRU Tours

Membres :

Mme MITRESKI Sonia, Pharmacien, Praticien hospitalier, CHRU Tours

M. DOUEZ Emmanuel, Pharmacien, Assistant Hospitalier Universitaire, CHRU Tours

Mme FORGET Julie, Pharmacien, Praticien hospitalier, CHRU Tours

Mme HERVÉ AUBERT Katel, Pharmacien, Maître de conférences des Universités,
Faculté de pharmacie de Tours

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Véronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBault	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE

GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
Lajoie	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	IOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	Filière Officine
---------------	----------	------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 23/10/2024

L'étudiant NZEYIMANA Elsa

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

À ma directrice de thèse, Docteur Sonia Mitreski,

Merci beaucoup d'avoir accepté d'encadrer ce travail, de m'avoir encouragée, soutenue et relue jusqu'au bout de la nuit.

Au Professeur Hassan Allouchi,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury.

Au Docteur Emmanuel Douez,

Merci pour ta présence aujourd'hui et pour tes encouragements répétés pendant l'écriture.

Au Docteur Julie Forget,

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury.

Au Docteur Katel Hervé Aubert,

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail en acceptant de faire partie de ce jury.

À l'équipe du laboratoire de contrôle, Loïc, Louis et Valérie,

Merci pour votre accueil et vos réponses à mes multiples questions.

À ma très chère famille NZ et DNZ, chers parents, cher Ben, chère Léa, chère Marion,

Merci pour tout ! Vous êtes merveilleux.

Et dans les moments de doute, merci d'être toujours présents pour me soutenir, me rassurer et m'écouter

À mes oncles et tantes, à mes cousins et cousines,

Merci pour tous ces moments passés ensemble

À la famille Assumani et à la famille Nsota Mbango,

Merci de m'avoir entourée depuis toutes ces années, de m'avoir toujours encouragée et aidée à prendre confiance en moi

À Astrid et Inès,

Malgré les distances qui nous séparent désormais, au fond vous resterez à jamais mes colocataires, qui sait si je serais arrivée jusqu'ici si vous n'aviez pas été là au tout début des études de pharma

À Chadev, Sarah et Marianne,

Nos retrouvailles sont toujours des moments de joie, merci pour votre écoute

À mes co-internes passés et présents,

C'est une chance de vous avoir rencontrés, grâce à vous choisir la région Centre-Val de Loire reste une de mes meilleures idées

Daniela, Anne-Elisabeth et Aymeric, merci de m'avoir intégrée dans le monde de la pharmacie hospitalière

Nico, malgré le train de 6h36 et ton rejet incompréhensible des gaufrettes, je garde un bon souvenir de ce semestre à Blois

Cécile et Yoko, merci pour ce stage inoubliable à Clocheville

Yoko, merci pour tes bons conseils, ton écoute, ta compréhension, pour la thèse mais pas seulement

Julien, c'est un honneur de marcher dans tes pas

Léa (super covoit), Élise, Pauline, Laetitia, Mathilde, Louise, Sarthoises ou non c'est un plaisir de vous connaître et pour certaines d'être en co-thèse avec vous

Guillaume, Olivier, Lou-Anne, Zeineb, merci pour vos encouragements

À toutes les équipes des pharmacies de Tours, de Blois et du Mans, de l'OMÉDIT Centre-Val de Loire, qui m'ont toujours accueillie avec bienveillance et m'ont appris tant de choses. Merci à l'équipe des DM de Bretonneau, aux PPH de rêve, pour votre compréhension et vos encouragements pendant ce semestre.

Table des matières

Liste des abréviations	9
Table des figures.....	10
Table des tableaux.....	11
Introduction.....	12
I. Préparations dans les pharmacies à usage intérieur : réglementation et spécificité pédiatrique	13
1. Contexte règlementaire	13
1.1. Code de la Santé Publique (CSP).....	13
2. Médicaments en pédiatrie	17
2.1. Prescriptions hors AMM en pédiatrie	17
2.2. Différences physiologiques entre l'enfant et l'adulte	18
2.3. Formes galéniques et administration.....	18
2.4. Excipients.....	19
II. Circuit des préparations pharmaceutiques au centre hospitalier universitaire de Tours.....	22
1. Préparatoire de l'hôpital Clocheville de Tours.....	22
1.1. Personnel et organisation de l'activité	22
1.2. Préparations non stériles.....	23
2. Laboratoire de contrôle.....	25
2.1. Personnel	25
2.2. Equipements et méthodes de dosage	26
III. La clonidine.....	27
1. Mécanisme d'action	27
2. Indications en pédiatrie.....	27
3. Spécialités disponibles en France.....	29
IV. Préparations de clonidine au CHU de Tours : contexte et chronologie	30
1. Contexte	30
2. Gélules de clonidine	31
2.1. Formulation	31
2.2. Contrôle	31
2.3. Limites.....	32
3. Première solution buvable de clonidine	32
3.1. Formulation	32
3.2. Contrôle	33
3.3. Limites.....	33
4. Deuxième solution buvable de clonidine	33
4.1. Formulation	33
4.2. Contrôle	34

4.3.	Limites.....	34
5.	Troisième solution buvable de clonidine	34
5.1.	Formulation	34
5.2.	Contrôle	35
5.3.	Limites.....	35
V.	Sécurisation de la solution buvable : matériel et méthode	36
1.	Description des EIG liés à l'administration de clonidine en pédiatrie au CHU de Tours.....	36
2.	Retour des services de soin sur l'utilisation de la solution buvable de clonidine à 0,01 mg/mL	36
3.	État des lieux des préparations de clonidine au niveau national.....	37
4.	Validation de la méthode de dosage de la solution buvable de clonidine	37
4.1.	Protocole de validation de la méthode de dosage.....	38
4.2.	Matériel et produits utilisés	39
4.3.	Préparation de la gamme d'étalonnage et de la gamme de validation	39
VI.	Résultats.....	41
1.	Évènements indésirables graves survenus.....	41
1.1.	Premier EIG	41
1.2.	Deuxième EIG	42
1.3.	Troisième EIG.....	43
2.	Retour des services utilisateurs sur la solution buvable à 0,01 mg/mL.....	44
3.	Etat des lieux au niveau national	46
3.1.	Questionnaire n°1.....	46
3.2.	Questionnaire n°2.....	48
4.	Validation de la méthode de dosage de la solution buvable de clonidine	51
4.1.	Conditions chromatographiques	51
4.2.	Validation de la méthode de dosage par HPLC	52
VII.	Discussion.....	55
	Conclusion	58
	Bibliographie.....	59
	Annexes	62

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

BPP : Bonnes pratiques de préparation

CSP : Code de la santé publique

CHU : Centre hospitalier universitaire

CMUP : Comité des médicaments à usage humain

ECG : Électrocardiogramme

EIG : Évènement indésirable grave

EMA : Agence européenne des médicaments

EPPI : Eau pour préparations injectables

HTA : Hypertension artérielle

IDE : Infirmier-infirmière diplômé-e d'Etat

ISO : Organisation internationale de normalisation

MPUP : Matière première à usage pharmaceutique

OP : Ouvrier-ouvrière professionnel-le

PIP : Plan d'investigation pédiatrique

PNDS : Protocole national de diagnostic et de soin

PPH : Préparateur-préparatrice en pharmacie hospitalière

PUI : Pharmacie à usage intérieur

SNG : Sonde nasogastrique

SSR : Soins de suite et réadaptation

Table des figures

<i>Figure 1 - IDE ayant rencontré des difficultés lors de la préparation des doses.....</i>	<i>44</i>
<i>Figure 2 - Retour des IDE sur les informations reçues</i>	<i>45</i>
<i>Figure 3 - Production de préparation de clonidine parmi les PUI participantes.....</i>	<i>46</i>
<i>Figure 4 - Formes galéniques produites par les PUI participantes</i>	<i>46</i>
<i>Figure 5 - Types de préparations parmi les solutions buvables.....</i>	<i>47</i>
<i>Figure 6 - Taux de réalisation d'études de stabilité par les PUI participantes.....</i>	<i>48</i>
<i>Figure 7 - Modalités de fabrication</i>	<i>49</i>
<i>Figure 8 - Solutions sur lesquelles sont effectuées le contrôle analytique</i>	<i>49</i>
<i>Figure 9 - Comparaison des chromatogrammes ; solution de clonidine 0,01 mg/mL (en haut) et InOrpha seul (en bas).....</i>	<i>52</i>
<i>Figure 10 - Droite d'étalonnage à J1 (Aire en mAU en fonction de la concentration en clonidine en mg/mL</i>	<i>53</i>

Table des tableaux

<i>Tableau I - Spécificités des préparations magistrales et hospitalières d'après l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</i>	<i>14</i>
<i>Tableau II – Extrait du tableau « Toxicité des préparations en pédiatrie » des HUG (16).....</i>	<i>20</i>
<i>Tableau III - Formule pour 100 gélules de clonidine 20 µg</i>	<i>31</i>
<i>Tableau IV - Formule de la solution buvable de clonidine 0,2 mg/mL.....</i>	<i>32</i>
<i>Tableau V - Formule solution fille de chlorhydrate de clonidine 0,02 mg/mL</i>	<i>33</i>
<i>Tableau VI - Formule solution mère de chlorhydrate de clonidine 0,6 mg/mL</i>	<i>34</i>
<i>Tableau VII - Formule solution fille de chlorhydrate de clonidine 0,01 mg/mL</i>	<i>35</i>
<i>Tableau VIII - Préparation de la gamme d'étalonnage</i>	<i>39</i>
<i>Tableau IX - Préparation de la gamme de validation</i>	<i>40</i>
<i>Tableau X - Modalités de conservation des solutions buvables</i>	<i>50</i>
<i>Tableau XI - Conditions chromatographiques d'après la monographie de la clonidine de la Pharmacopée européenne</i>	<i>51</i>
<i>Tableau XII - Mode gradient retenu pour la méthode de dosage</i>	<i>52</i>
<i>Tableau XIII - Gamme d'étalonnage J1.....</i>	<i>53</i>
<i>Tableau XIV - Résultats J1 à partir de la gamme d'étalonnage du jour</i>	<i>54</i>

Introduction

Peu de médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché en France ont une indication en pédiatrie. Les études menées et les recommandations émises justifient cependant la prescription de certains traitements chez les enfants, sans qu'une forme galénique adaptée ne soit nécessairement disponible.

Les pharmacies à usage intérieur sont sollicitées pour répondre à ces besoins, en mettant à disposition des services de soin des préparations pharmaceutiques de forme galénique et de dosage appropriés, tout en respectant les bonnes pratiques de préparation.

Cette situation s'est présentée au sein de l'hôpital pédiatrique Clocheville du centre hospitalier universitaire de Tours lors de la prescription de clonidine. L'administration de clonidine impliquait alors l'écrasement et la dilution de comprimés de spécialité par les infirmiers, étape à risque d'erreur de calcul de dose.

Dans le but de sécuriser la prise en charge médicamenteuse des patients pour lesquels la clonidine est prescrite, le service de réanimation pédiatrique a demandé à la pharmacie de mettre à disposition une forme galénique adaptée à la population pédiatrique.

L'objectif de ce travail est de présenter les événements et les démarches qui ont conduit la pharmacie à produire une solution buvable de clonidine 0,01 mg/mL, ainsi que les actions mises en œuvre pour améliorer la sécurisation de l'administration de cette préparation.

Ce travail est composé de six parties. La réglementation liée aux préparations et les spécificités des médicaments en pédiatrie sont abordées dans la première partie. L'organisation de la production et du contrôle des préparations pharmaceutiques réalisées au CHU de Tours est présentée dans la deuxième partie. Dans les troisième et quatrième parties, les indications en pédiatrie, le mécanisme d'action de la clonidine ainsi que la chronologie de la mise en place de la préparation de la solution buvable de clonidine sont détaillés. Enfin, dans les cinquième et sixième parties, les étapes permettant de sécuriser la préparation et l'administration de la clonidine dans les services sont expliquées.

I. Préparations dans les pharmacies à usage intérieur : réglementation et spécificité pédiatrique

1. Contexte réglementaire

1.1. Code de la Santé Publique (CSP)

1.1.1. Missions des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI)

Le CSP liste les missions des PUI dans l'article L5126-1. Parmi ces missions figurent "la préparation, le contrôle, la détention, l'évaluation et la dispensation des médicaments"(1).

L'article R. 5126-9 indique que les activités de réalisation des préparations magistrales et hospitalières à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques sont soumises à autorisation (2). Cette autorisation est délivrée par l'agence régionale de santé (ARS) après avis du conseil compétent de l'ordre national des pharmaciens (3).

L'article R5126-33 précise que les préparations magistrales stériles ou produites à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement, ainsi que les préparations hospitalières constituent des "activités comportant des risques particuliers".

De ce fait, la PUI doit disposer d'une autorisation délivrée par l'autorité compétente à renouveler tous les 7 ans.

La préparation de médicaments par une PUI n'est pas une mission obligatoire : le CSP prévoit que cette activité puisse être confiée à un établissement pharmaceutique autorisé à fabriquer des médicaments (4).

1.1.2. Préparations pharmaceutiques

L'article L5121-1 du CSP définit les préparations hospitalières et magistrales.

Il s'agit de médicaments qui ne peuvent être préparés qu'en l'absence de spécialité "disponible ou adaptée", c'est-à-dire disposant d'une autorisation de mise sur le marché, en accès dérogatoire (autorisation d'accès compassionnel, précoce et cadre de prescription compassionnelle) ou avec autorisation d'importation.

Tableau I - Spécificités des préparations magistrales et hospitalières d'après l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

Préparation magistrale	Préparation hospitalière
Destinée à un patient déterminé	Destinée à un ou plusieurs patients
Fabrication par • une pharmacie d'officine • une pharmacie hospitalière • un établissement pharmaceutique géré par des établissements publics de santé • un établissement pharmaceutique autorisé à fabriquer des médicaments	Fabrication par • une pharmacie hospitalière • un établissement pharmaceutique géré par des établissements publics de santé • un établissement pharmaceutique autorisé à fabriquer des médicaments • la pharmacie centrale des armées
Pas de nécessité de déclaration à l'ANSM	Déclaration obligatoire à l'ANSM

La fabrication de préparation magistrale ou hospitalière (Tableau I) par une PUI doit être conforme aux bonnes pratiques de préparation (BPP) définies par l'ANSM et dont la dernière version date de 2023.

1.1.3. Bonnes pratiques de préparation

Les Bonnes pratiques de préparation constituent un référentiel opposable. Il s'agit d'un guide qui indique les exigences en matière de fabrication, de système qualité, de contrôle des préparations pharmaceutiques, émis par l'ANSM (5). Il s'adresse à la fois aux pharmacies d'officine (préparations officinales) et aux PUI (préparations magistrales et préparations hospitalières).

Le pharmacien est responsable de l'application des BPP et de la qualité des préparations libérées.

Il se compose de plusieurs parties. Les chapitres abordent les généralités sur les différents aspects de la préparation de médicaments : personnel, équipements, documentation exigée.

Les spécificités de chaque type de préparation (préparation stérile, préparation radiopharmaceutique, ...) sont ensuite précisées dans les lignes directrices.

La dernière version est applicable depuis le 20 septembre 2023. Elle apporte plusieurs modifications à la version antérieure qui avait été émise en 2007.

La version de 2023 insiste sur l'importance de l'analyse de risque dans la prise de décision à chaque étape de la production. En effet, la non application de certaines prérogatives des BPP doit être justifiée par une analyse de risque. Par exemple, lors de la fabrication de préparations non stériles, une analyse de risque doit être effectuée pour déterminer l'équipement de protection collective ou individuelle approprié en fonction de la substance manipulée et du niveau d'exposition.

Avant l'acceptation de la réalisation d'une préparation, un dossier de préparation pharmaceutique doit être réalisé afin d'évaluer la faisabilité et la pertinence de chaque préparation. Il s'agit d'un document composé de trois parties. Une première partie technico-réglementaire regroupe les renseignements sur la préparation pharmaceutique, son positionnement dans l'arsenal thérapeutique, sa valeur ajoutée, l'évaluation du risque et la faisabilité technique. Une deuxième partie sur la préparation pharmaceutique et son procédé aborde les spécificités et instructions de la préparation et de son conditionnement (spécification des matières premières à usage pharmaceutique (MPUP), des locaux, du matériel, des étapes et points critiques). Enfin, une troisième partie concerne les contrôles et l'assurance de la qualité de la préparation pharmaceutique. Un modèle de ce dossier de préparation est mis à disposition dans l'annexe II des BPP.

Dans la ligne directrice « LD1 : préparation de médicaments stériles », des recommandations de fréquences minimums de contrôles microbiologiques sont détaillées en fonction des classes ISO : type de contrôle et fréquence attendue. Un paragraphe est également consacré à la formation du personnel avec notamment la mise en place de Test de Remplissage Aseptique.

Les critères de détermination des durées de stabilité des préparations sont décrits en fonction de la formulation (forme liquide aqueuse/non aqueuse, forme solide). Ces données doivent être appliquées si l'on ne dispose d'aucune donnée bibliographique ou d'étude de stabilité physicochimique et microbiologique.

La définition d'un lot a également évolué. Le nombre maximal d'unité par lot anciennement plafonné à 300 unités par lot est désormais défini comme le nombre d'unité permettant de traiter au maximum 250 patients sur une période de 28 jours.

Cette version propose également le classement des préparations selon leur niveau de risque, de risque faible (catégorie 1) à risque élevé (catégorie 3), selon plusieurs critères (substance(s) active(s) utilisée(s), voie d'administration, opérations pharmaceutiques, nombre de patients susceptibles de recevoir un lot de préparations). Ces catégories permettent de déterminer les conditions de fabrication et de contrôle des préparations (Annexe 1).

1.1.4. Pharmacopée

La pharmacopée est mentionnée dans le CSP à l'article L5112-1. Elle est composée de textes de la pharmacopée française (dernière version : 11ème édition) (6) et de la pharmacopée européenne (11ème édition entrée en vigueur le 1er janvier 2023). Il s'agit d'un référentiel opposable qui définit les critères de pureté et les méthodes d'analyse pour le contrôle de substances entrant dans la composition de préparations.

La pharmacopée française comprend également le Formulaire national (7). Ce document est composé de monographies de formules pharmaceutiques. Pour chaque formule, la composition, la préparation, les caractères, ainsi que les méthodes d'identification et d'essai sont indiqués.

Les BPP indiquent que le pharmacien doit se conformer à la monographie d'une préparation dès lors que celle-ci est inscrite au Formulaire national.

Il existe depuis 2018 un formulaire pédiatrique européen. Cette base de données a été lancée par le Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques et la Commission européenne de Pharmacopée. L'objectif est de mettre à disposition gratuitement sur une plateforme des monographies de préparations pédiatriques (elle regroupe à l'heure actuelle 7 monographies), dans le but de pallier le manque de spécialités disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en pédiatrie.

2. Médicaments en pédiatrie

2.1. Prescriptions hors AMM en pédiatrie

Peu de spécialités pharmaceutiques disposent d'une AMM pour la population pédiatrique. L'explication avancée est la difficulté de mener des essais cliniques chez les enfants notamment pour des raisons éthiques, techniques et financières.

Cela entraîne la prescription de médicament hors AMM, c'est-à-dire ne correspondant pas à l'AMM du médicament, que ce soit au niveau de l'indication, des caractéristiques du patient, de la voie d'administration ou de la posologie (8).

Une revue de la littérature de 2005 a montré un taux d'utilisation d'au moins un médicament hors AMM ou sans AMM chez 36 à 92% des enfants. Dans les 11 études menées dans les services de pédiatrie, 16 à 62 % des prescriptions comprenaient un médicament hors AMM. Ces taux sont plus élevés dans les services de néonatalogie, avec un taux de patients concerné allant de 80 à 97%, soit 55 à 80 % des prescriptions (9).

Afin de palier à ce manque de médicaments avec AMM, le règlement européen (CE No 1901/2006), relatif aux médicaments pédiatriques, vise à inciter les laboratoires pharmaceutiques à développer ces médicaments par différentes mesures. Ainsi, par exemple, un financement pour la recherche sur les médicaments en faveur de la population pédiatrique est prévu dans le budget communautaire et la durée du certificat complémentaire de protection, permettant de prolonger la durée de protection après expiration du brevet, peut être allongée. De plus, ce règlement encadre la recherche clinique chez l'enfant et l'adolescent, notamment par l'obligation de déposer un plan d'investigation pédiatrique (PIP) correspondant au programme des études envisagées (10).

Au niveau national, l'ANSM est chargée de garantir la qualité et la sécurité des soins en pédiatrie notamment à travers le Comité Scientifique permanent de pédiatrie. Elle agit tout au long du cycle du médicament : évaluation des PIP, analyse des demandes d'AMM et d'accès dérogatoires, pharmacovigilance, information sur les médicaments pédiatriques.

2.2. Différences physiologiques entre l'enfant et l'adulte

L'enfant possède des spécificités physiologiques et pharmacologiques (pharmacodynamie et pharmacocinétique) qui lui sont propres. Tout au long de la croissance, l'organisme connaît en effet plusieurs changements : développement des différents organes, évolution des voies métaboliques, modification de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques, ... (11).

Par exemple, le volume de distribution de certains médicaments est plus important chez les nouveaux nés et les enfants que chez l'adulte, notamment du fait d'une moindre liaison aux protéines plasmatiques, entraînant des doses rapportées au poids plus élevées chez l'enfant (12).

De même, l'immaturité des voies métaboliques et de la fonction rénale entraîne à certains âges un allongement de la demi-vie des médicaments. Cela explique un espacement des doses plus important chez le nouveau-né (13).

Ces différences physiologiques ont donc un impact sur la dose efficace des médicaments mais également sur leur toxicité.

Ainsi l'extrapolation des données issues des études chez l'adulte est possible dans la plupart des cas pour préjuger de l'efficacité des médicaments mais permet difficilement de préjuger de leur tolérance (13).

2.3. Formes galéniques et administration

Les dosages des spécialités commerciales destinées à l'adulte sont souvent inadaptés aux posologies pédiatriques (14) et peuvent induire des risques lors des étapes de préparation et d'administration.

Pour les formes liquides, le volume à prélever peut ainsi être très faible. Par exemple, le Revatio® 10 mg/mL, forme buvable de sildénafil indiquée dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 1 an. Le faible volume à administrer chez un enfant de moins d'un an entraîne un risque pour le patient par le manque de précision de la dose administrée, ainsi qu'une perte de produit d'autant moins acceptable que la spécialité est coûteuse (14).

Les formes solides orales (comprimés, gélules) sont contre-indiquées chez les enfants de moins de 6 ans devant le risque de fausse route.

Certaines spécialités sous forme de gélules peuvent être ouvertes et d'autres sous forme de comprimés peuvent être écrasées. L'étude PEDIAD de 2005 (14), sur les difficultés rencontrées par les IDE pour administrer les médicaments aux enfants, a montré qu'avant administration, les gélules étaient ouvertes dans 90,5% des cas et que les comprimés étaient broyés dans 74% des cas.

Ces manipulations présentent des risques pour le patient notamment par la perte de dose engendrée. Ainsi, des études ont montré que plus de 70 % des médicaments broyés, écrasés ou coupés ne correspondent plus à la dose prescrite (15).

Pour les soignants ou les parents, procéder à ces préparations expose également à certains dangers : contact avec un principe actif toxique (immunosuppresseurs, chimiothérapies), risque allergique. En milieu hospitalier, l'ouverture des gélules notamment est rarement effectuée avec des gants (9).

Devant « l'absence de spécialité pharmaceutique disponible et adaptée sur le marché », les PUI produisent des préparations pharmaceutiques qui doivent prendre en compte les spécificités de la population pédiatrique tant dans le choix du dosage, de la forme galénique, que des excipients utilisés.

2.4. Excipients

La prescription de médicaments n'ayant pas l'AMM chez l'enfant doit prendre en compte leur composition. En effet, certains excipients autorisés chez l'adulte présentent une toxicité accrue chez l'enfant, du fait de différences physiologiques notamment pour la métabolisation.

De même, lors de la formulation de préparations pharmaceutiques, une attention particulière doit être portée sur ces excipients qui peuvent avoir des effets variables allant de la réaction allergique à la détresse respiratoire (16).

Plusieurs documents et bases de données conçues par différents organismes mettent à disposition des informations sur les excipients et leur toxicité en pédiatrie.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) met à disposition une liste d'excipients à effet notoire en annexe des « Recommandations sur les excipients sur l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain » (dernière version : 2024). Les informations sur le type et le seuil de toxicité d'une centaine d'excipients sont recensées. Si ce document n'est pas spécifique à la population pédiatrique, des renseignements sur les effets sur les enfants sont disponibles pour certains excipients.

La pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) met à disposition un document regroupant les excipients, leur seuil de toxicité et leur effet toxique dans la population pédiatrique spécifiquement (Tableau II).

Par exemple, il y est indiqué que l'éthanol, présent dans plusieurs spécialités administrées par voie orale (Atarax® hydroxyzine sirop, Bactrim® sulfaméthoxazole + triméthoprim suspension buvable), présente un risque de dépression du système nerveux central.

Tableau II – Extrait du tableau « Toxicité des préparations en pédiatrie » des HUG (16)

Excipient	Voie d'admin.	Spécialité (Ex., non exhaustif !)	Seuil de toxicité (voir remarque page 1)	Toxicité	Précautions Contre-indications
Edulcorants					
Aspartam ^(2,3,4)	Per os	Amoxicilline® susp, Cellcept® susp, Co-Amoxicilline® susp	10 mg/kg/j	Source de phénylalanine. Chez les enfants avec une phénylcétonurie : ⚠ à éviter si homozygotes ⚠ < 5 mg/kg/j si hétérozygotes Aucun cas de toxicité chez l'enfant décrit dans la littérature	
Fructose	Per os	Kaletra® sirop	Pas de dose seuil	Cariogène Chez les enfants avec un diabète sucré : dose max = 5 g Aucun cas de toxicité chez l'enfant décrit dans la littérature	Intolérance au fructose
Glucose	IV	Pas de spécialité injectable disponible aux HUG et destinée à la pédiatrie contenant du fructose comme excipient			
	Per os	Noxafil® sirop	Pas de dose seuil 5 g	Cariogène Si diabète sucré : prendre en compte la quantité de glucose Aucun cas de toxicité chez l'enfant décrit dans la littérature	Syndrome de malabsorption glucose/galactose
Phénylalanine	IV	Granocyte® ser, Recormon® ser	Pas de dose seuil	Si phénylcétonurie : à prendre en compte Aucun cas de toxicité chez l'enfant décrit dans la littérature	
	Per os	Pas de spécialité per os disponible aux HUG et destinée à la pédiatrie contenant de la phénylalanine comme excipient			
Saccharose	Per os	Diflucan® susp, Klacipéd® susp, Maltofer® gte et sirop, Mycostatine® susp, Sinecod® sirop, Tramal® gte, Vfend® susp, Zinat® susp, Zithromax® gran	Pas de dose seuil	Source de glucose et de fructose Cariogène Chez les enfants avec un diabète sucré : dose max = 5 g Aucun cas de toxicité chez l'enfant décrit dans la littérature	Intolérance au fructose Syndrome de malabsorption glucose/galactose Déficit en sucrase-isomaltase
Sirop de glucose hydrogéné ou maltitol liquide	Per os	Furosemide® sol, Propranolol® sol, Retrovir® sirop, Spironolactone® susp	Pas de dose seuil	Source de sorbitol métabolisé en fructose Léger effet laxatif à partir de 10 g Valeur calorique : 2.3 kcal/g de sirop Aucun cas de toxicité chez l'enfant décrit dans la littérature	Intolérance au fructose
Sorbitol	IV	Priorix® ser	Pas de dose seuil	Métabolisé en fructose et glucose	Intolérance au fructose
	Per os	Algifor® junior susp, Bactrim® sirop enfant, Enalapril® HUG sirop, Hydrochlorothiazide HUG	0.5 g/kg ^(5,6) 20 g/kg chez l'adulte ⁽¹⁸⁾	Léger effet laxatif (diarrhée osmotique) Valeur calorique 2.6 kcal/g de sorbitol Cas de diarrhées décrits à cette dose chez des enfants de 2 à 5	

La STEP Database, pour « Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics, développée par l'EuPFI (European Paediatric Formulation Initiative) et l'USPFI (United States Pediatric

Formulation Initiative) est une base de données en ligne qui regroupe également des données de sécurité et de toxicité d'excipients.

Le choix des excipients a également une importance pour l'acceptabilité du traitement par l'enfant. La palatabilité du médicament, c'est-à-dire ses caractéristiques gustatives, peut impacter l'observance et un « mauvais goût » peut conduire à un arrêt du traitement.

Le Comité des médicaments à usage humain (CMUP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a publié en 2006 un document regroupant les informations disponibles qui permettent d'orienter les choix de formulations pédiatriques (excipients, formes galéniques).

Il y est indiqué que les formulations liquides buvables sont les plus adaptées à l'administration de médicaments chez les patients âgés de moins de 8 ans (17).

Pour la réalisation de formes buvables, des véhicules prêts à l'emploi ont été mis au point par les laboratoires pharmaceutiques. Il s'agit de mélanges complexes d'excipients permettant de mettre en solution ou en suspension les principes actifs. Parmi ces véhicules figurent l'InOrpha®, la gamme Ora® (Ora-Blend®, Ora-Plus®, Ora-Sweet®) commercialisée par Inresa et le Syrspend® SF commercialisé par Fagron.

Ces excipients présentent l'avantage de simplifier la fabrication des préparations et de faciliter leur administration en masquant le goût de principes actifs pouvant être amers.

II. Circuit des préparations pharmaceutiques au centre hospitalier universitaire de Tours

La fabrication de l'ensemble des préparations du CHU de Tours est centralisée à la PUI de l'hôpital Clocheville, à l'exception des chimiothérapies anti-cancéreuses et des essais cliniques hors pédiatrie.

1. Préparatoire de l'hôpital Clocheville de Tours

Deux types de préparations sont fabriqués : les préparations stériles et les préparations non stériles, sous forme magistrale et hospitalière.

En 2023, 40 068 unités ont été préparées : 39 695 unités (1262 lots) étaient des préparations non stériles et 373 unités (16 lots) étaient des préparations stériles ; 99% des préparations réalisées sont des préparations non stériles avec une majorité sous forme hospitalière (Annexe 2).

1.1. Personnel et organisation de l'activité

L'équipe intervenant au préparatoire est composée de préparateurs en pharmacie hospitalière (PPH), d'ouvrières professionnelles (OP), de deux internes en pharmacie, de pharmaciens et d'externes en pharmacie.

Quatre PPH sont formés et habilités sur le secteur et sont amenés à changer de poste tous les mois. Leur activité est répartie entre le préparatoire stérile, le préparatoire non stérile mais également sur les activités « Guichet/Cessions ».

Le bionettoyage des différentes zones de production est assuré par les OP.

L'activité est planifiée sur une semaine.

Le préparatoire est informatisé depuis début 2020 avec le logiciel BP'Prep® permettant le suivi des préparations stériles et non stériles, de la fabrication à la libération de la préparation. Après l'analyse de faisabilité, les fiches de fabrication et de contrôle sont paramétrées dans le

logiciel par le pharmacien. Les différentes étapes de la préparation sont réalisées et validées informatiquement par le PPH. Les externes en pharmacie et les PPH sont formés au double contrôle. Ils contrôlent les matières premières, numéro de lot, date de péremption, conformité des pesées et des volumes en cours de production.

Selon les préparations réalisées, un échantillon est prélevé et envoyé au laboratoire de contrôle pour contrôle de la teneur ou de l'uniformité de masse. Les résultats sont renseignés informatiquement sur le module Lab Control® par les techniciens et validés par le pharmacien du laboratoire de contrôle.

La libération effective du lot est réalisée par les internes en pharmacie ou les pharmaciens du secteur.

Sur chaque préparation fabriquée, un échantillon est conservé dans l'échantillothèque, selon les mêmes modalités de conservation que la préparation, pendant 1 an après la date de péremption pour permettre un éventuel recontrôle.

Tous les mois, une réunion qualité a lieu au sein de la PUI pour le secteur « production ». Elle regroupe la cadre du service, les pharmaciens et les préparateurs et a pour objet de transmettre des informations nouvelles sur le secteur (nouvelle préparation, avancées sur les projets, ...) et de remonter d'éventuelles difficultés afin de proposer des axes d'amélioration.

Dans le cadre de ce travail, seules les préparations non stériles seront abordées.

1.2. Préparations non stériles

1.2.1. Préparations réalisées

Les préparations réalisées sont de différentes formes galéniques : gélules, solution buvable, suspension buvable, poudres, pommades, etc. (Annexe 3). La plupart d'entre elles concernent la population pédiatrique, même si certaines sont spécifiquement produites pour des services adultes.

La majorité des préparations est destinée à une administration par voie orale.

Parmi elles figurent les poudres, qui représentent 51,2 % des préparations non stériles en 2023. Il s'agit de matières premières reconditionnées en flacon verre, qui sont ensuite diluées

par les patients ou par les soignants des services ; c'est le cas par exemple du bêta-hydroxybutyrate de sodium indiqué dans le déficit en ornithine-carbamyl-transférase.

Les gélules représentent 23,8% des préparations non stériles, les solutions/suspensions buvables 14,3 %.

Les autres préparations non stériles produites sont des solutions rectales (1,3 %) et les topiques (5,6%).

Les nouvelles préparations développées sont principalement des formes liquides buvables. Leur formulation inclut des véhicules prêts à l'emploi pour préparation buvable. Actuellement, 4 suspensions buvables et 3 solutions buvables sont produites au préparatoire.

La suspension d'acide ursodésoxycholique (20 mg/mL) et la solution buvable de sildénafil (2mg/mL) sont produites depuis plus d'une dizaine d'année.

Les suspensions de spironolactone (5 mg/mL) et d'hydrocortisone (1 mg/mL) sont produites dans le véhicule Syrspend Dry . Ces deux préparations ont fait l'objet d'une étude de stabilité microbiologique et physicochimique en 2020 et 2023.

La teneur de ces 4 préparations produites en séries est déterminée par le laboratoire de contrôle avant libération.

La solution buvable d'élixir parégorique est une préparation hospitalière lib r e en contrôle complet.

La suspension de miglustat (200 mg/mL), produite dans l'InOrpha , est une préparation magistrale lib r e en contrôle complet.

Et enfin la solution de clonidine (0,01 mg/mL) est également produite dans l'InOrpha . Il s'agit d'une préparation hospitalière actuellement lib r e en contrôle complet.

1.2.2. Equipements

Le préparatoire non stérile dispose de différents équipements pour les étapes de pesée et de mélange.

Deux balances connectées au logiciel BP'Prep® sont disponibles selon les préparations :

- Une balance analytique Sartorius MSA 224S-1CE-DU (précision de 0,1 mg ; minimum de pesée de 10 mg), utilisée pour les pesées de moins de 1 g
- Une balance de précision Sartorius MSA2202S-1CE-DO (précision de 10 mg ; minimum de pesée de 500 mg), utilisée pour les pesées supérieures ou égales à 1 g

Le préparatoire est également équipé d'un mélangeur, le Topitec®, qui est utilisé pour le mélange de poudres et de pommades. Son acquisition a pour but de limiter les troubles musculo-squelettiques chez les PPH.

2. Laboratoire de contrôle

Le laboratoire de contrôle se situe sur le site de l'hôpital Trousseau du CHU de Tours. Les échantillons des préparations réalisées à l'hôpital Clocheville y sont acheminés par un coursier. Les contrôles concernent les préparations stériles et non stériles, mais également les nutriments parentéraux (autre activité réalisée à la PUI Clocheville non abordée ici).

En 2023, 432 contrôles ont été effectués sur les préparations non stériles par le laboratoire de contrôle. Cela correspond à 92 % des lots de gélules produites (277 sur 299), 75 % des lots de solutions/suspensions buvables et rectales (143 sur 190) et 17 % des pommades/crèmes (12 sur 69), correspondant aux vaselines salicylées.

2.1. Personnel

L'équipe du laboratoire de contrôle est composée de 3 techniciens de laboratoire formés et habilités et d'un pharmacien.

2.2. Equipements et méthodes de dosage

Les préparations hospitalières fabriquées sont contrôlées par différentes méthodes :

- Pour les gélules, selon les principes actifs utilisés, le laboratoire effectue un contrôle de la teneur par spectrométrie UV-visible (47,7 %), par pesée (11,4 %) lorsque la gélule ne contient que le principe actif ou par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) (4,5 %), ou un contrôle de l'uniformité de masse (36,4 %). Des méthodes de dosage par HPLC sont en cours de développement pour certaines gélules pour lesquelles seule une uniformité de masse est réalisée.
- La teneur de certaines solutions et suspensions buvables produites est contrôlée par HPLC, spectrométrie UV-visible ou titrimétrie.
- Certains topiques sont également contrôlés par titrimétrie.

Ces contrôles répondent aux exigences indiquées dans les monographies de la Pharmacopée.

Dès lors qu'une nouvelle préparation est demandée, un travail collaboratif entre le laboratoire de contrôle et le secteur production est engagé afin de pouvoir développer la méthode de dosage adaptée.

Une réunion, réunissant ces deux secteurs, est organisée deux fois par an et permet de faire un point sur les projets en cours.

III. La clonidine

1. Mécanisme d'action

La clonidine est un agoniste des récepteurs alpha 2 adrénergiques centraux.

Les récepteurs α_2 adrénergiques sont des récepteurs couplés à une protéine G inhibitrice (RCPGi). Leur activation induit des modifications de l'excitabilité cellulaire et des transmissions synaptiques (18). Il en existe 3 types (α_2A , α_2B et α_2C), de localisation et d'effets différents (19).

L'administration de clonidine entraîne une diminution du tonus sympathique, aboutissant à une diminution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (20).

La stimulation des récepteurs α_2 adrénergiques du *locus caeruleus*, noyau gris central situé dans le tronc cérébral impliqué dans la régulation du cycle veille-sommeil, est à l'origine de l'effet sédatif de l'administration de clonidine mais également en partie de l'effet analgésique par augmentation du seuil nociceptif (20). L'effet analgésique est aussi le résultat de la modulation de la transmission nociceptive au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière (21).

Le tonus musculaire est diminué par l'action de la clonidine sur les motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière (22).

2. Indications en pédiatrie

Du fait de ces différents sites d'action, la clonidine peut être utilisée dans différentes indications.

Chez l'adulte, la spécialité Catapressan® est indiquée dans le traitement de l'hypertension artérielle (HTA). Hors AMM, la clonidine est utilisée dans cette indication en pédiatrie à la posologie de 5 à 25 $\mu\text{g/kg/jour}$ (maximum : 0,9 mg/jour) (23).

La clonidine est utilisée en prémédication en anesthésie, notamment pour ses propriétés sédatives. La sédation obtenue est au moins équivalente à celle obtenue avec le midazolam et

est plus proche du sommeil physiologique de l'enfant. La clonidine permet également une épargne d'agent anesthésique notamment avec le sévoflurane, largement utilisé en anesthésie pédiatrique. Enfin, la prémédication par la clonidine semble diminuer le recours aux antalgiques en post-opératoire (24) et apparait de ce fait dans les recommandations suédoises de traitement de la douleur de l'amygdalectomie chez l'enfant (25). La posologie recommandée est de 4 µg/kg, 1h30 avant l'anesthésie et l'administration se fait de préférence par voie orale (26).

La Société Française de Pharmacie Clinique évoque l'utilisation de la clonidine en réanimation pédiatrique dans un but d'épargne morphinique avec une posologie de 2 à 4 µg/kg per os toutes les 6h, ou lors des épreuves de sevrage de sédation en vue de l'extubation (27).

La clonidine possède également plusieurs indications en psychiatrie comme le syndrome Gilles de la Tourette et le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH). Dans le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) du syndrome Gilles de la Tourette, la Haute Autorité de Santé indique l'intérêt de la clonidine dans le traitement des troubles comportementaux et de l'attention, ainsi que dans le traitement des tics dans une moindre mesure. Les posologies recommandées par l'European Society for the Study of Tourette Syndrome varient de 0,025 à 0,3 mg/jour, en fonction de la pression artérielle et du rythme cardiaque (28). Concernant le TDAH, son utilisation est évoquée dans le PNDS dans la gestion des tics chez les enfants sous traitement (29). Aux Etats-Unis, la clonidine est disponible sous forme d'un comprimé à libération immédiate dosé à 0,1 ou 0,2 mg (Kapvay®), ayant une AMM dans le TDAH chez l'enfant de 6 à 17 ans.

Les agonistes α_2 adrénergiques centraux dont la clonidine, peuvent être utilisés dans le traitement de la spasticité, en cas d'apparition de signes tels que les spasmes douloureux, enraidissement, déformations de la spasticité (30). Une étude rétrospective menée chez des enfants et adolescents a mis en évidence une efficacité de la clonidine dans la dystonie secondaire (31). Ainsi dans les PNDS de différentes pathologies neurodégénératives, la HAS indique la clonidine dans le traitement des dystonies (32,33).

Plusieurs études menées sur la prise en charge médicamenteuse du syndrome de sevrage néonatal, c'est-à-dire des signes neurologiques et digestifs du nouveau-né de mères ayant

consommé des opiacés durant la grossesse, suggèrent qu'un traitement adjuvant par la clonidine permettrait de diminuer les doses et la durée de traitement par morphine ou teinture d'opium (34). Une publication canadienne indique la posologie initiale de 0,5 µg/kg par voie orale, toutes les 4 à 6 heures (35).

3. Spécialités disponibles en France

Deux spécialités disposent d'une AMM en France. Il s'agit du Catapressan®, chlorhydrate de clonidine, qui est disponible sous forme de comprimés de 0,15 mg et sous forme de solution injectable à 0,15 mg/mL. Leur indication est l'hypertension artérielle (urgence hypertensive pour la forme injectable) chez les patients de plus de 18 ans.

Il existe également le Catapres-TTS® qui est un dispositif transdermique disposant d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques en échec des traitements conventionnels (antidépresseurs tricycliques, antiépileptiques, capsaïcine).

Outre le fait que les AMM de ces spécialités ne fassent pas mention d'une indication pédiatrique, la forme comprimé de Catapressan® n'est pas adaptée à la population pédiatrique par son dosage et par sa forme galénique, c'est pourquoi plusieurs centres hospitaliers français ont développé des préparations de clonidine.

IV. Préparations de clonidine au CHU de Tours : contexte et chronologie

1. Contexte

Jusqu'en 2020, les comprimés de Catapressan® 0,15 mg étaient utilisés hors AMM dans les différents services de pédiatrie. Cette spécialité étant écrasable (36), les comprimés étaient écrasés puis dilués dans de l'eau par les IDE afin d'être administrés.

Le service de réanimation pédiatrique a exprimé le souhait que la pharmacie mette à disposition une préparation magistrale de clonidine pour une patiente de 2 ans présentant une HTA réfractaire. La posologie était de 2,5 µg/kg en 3 prises par jour, soit 20 µg par prise pour cette patiente.

Une analyse pharmaceutique de cette demande a été réalisée. Après des recherches bibliographiques et devant l'absence de spécialité adaptée, il a été décidé de produire une préparation magistrale de clonidine (dossier de préparation en annexe 4).

D'après le classement des préparations selon leur niveau de risque présenté dans la version 2023 des BPP (Annexe 1), les préparations pédiatriques hors voie cutanée destinées aux patients de moins de 12 ans sont considérées comme de risque élevé. La préparation de clonidine à usage pédiatrique entre dans la catégorie 3 des préparations pharmaceutiques, c'est-à-dire dans la catégorie de risque élevé, dès lors qu'elle peut être administrée à un enfant de moins de 12 ans.

Des préparations magistrales de clonidine sous forme de gélules de 20 µg ont donc été produites au fil des prescriptions, par séries de 100 gélules. Devant les demandes régulières des services, il a été décidé de produire les gélules de clonidine en série de façon à disposer d'un stock permettant de répondre aux différentes demandes plus rapidement.

2. Gélules de clonidine

2.1. Formulation

Conformément aux BPP, ces gélules étaient fabriquées à partir de poudre de chlorhydrate de clonidine, matière première à usage pharmaceutique (MPUP) en vrac. L'excipient utilisé dans les préparations de gélules au CHU de Tours est le lactose (Tableau III).

Tableau III - Formule pour 100 gélules de clonidine 20 µg

Matières premières	Quantités
Chlorhydrate de clonidine	0,002 g
Lactose micronisé	QSP 21 mL

Il est à noter que contrairement aux BPP, qui limitent l'usage de spécialités pharmaceutiques au cas d'absence de MPUP en vrac disponible, l'Institut pour la sécurité du médicament aux patients du Canada (ISMP) recommande, dans son bulletin du 11 octobre 2023, la fabrication à partir des comprimés de spécialités de clonidine pour réduire le risque d'erreur lors de la préparation. Cela permettrait de prévenir des erreurs de pesées en évitant les conversions d'unité de poids nécessaires lors de l'utilisation de certaines balances (37).

2.2. Contrôle

Les préparations étaient réalisées en contrôle complet en cours de production (matières premières, pesées) et le laboratoire de contrôle procédait à un contrôle de l'uniformité de masse (monographie 2.9.5 de la Pharmacopée européenne sur l'uniformité de masse des préparations unidoses). Aucun contrôle de teneur n'était réalisé du fait des difficultés rencontrées pour doser de si faibles quantités de principe actif.

2.3. Limites

Pour produire 100 gélules, la quantité totale de principe actif à peser était de 0,002 g. Il a été constaté au cours d'une session de fabrication de ces gélules que les caractéristiques de la balance analytique utilisée pour la pesée de clonidine ne permettaient pas de peser de façon précise la faible quantité de principe actif nécessaire. En effet, pour produire 100 gélules, la quantité totale de principe actif à peser était de 2 mg, alors que le minimum de pesée de la balance est de 10 mg.

Une réflexion a donc été menée sur le choix d'une autre forme galénique, et la production d'une solution buvable de clonidine a été envisagée.

3. Première solution buvable de clonidine

Les formes liquides buvables présentent l'avantage d'être adaptées à l'administration de médicaments aux enfants de moins de 6 ans et de couvrir une plus large gamme de posologies. Une forme prête à l'emploi diminue également les risques de perte de dose et d'erreur de calcul présents lors de l'ouverture des gélules et de la dilution de leur contenu.

3.1. Formulation

En se basant sur les données fournies par le laboratoire Inresa sur leur véhicule prêt à l'emploi InOrpha®, une première formulation a été retenue : il s'agissait d'une solution buvable de chlorhydrate de clonidine à 0,2 mg/mL (Tableau IV).

L'InOrpha® est composé d'eau purifiée, de glycérine, d'hydroxyéthylcellulose, de tampon (acide citrique et citrate de sodium), d'un agent masquant pour le goût, d'arôme caramel, de sucralose (édulcorant) et de sorbate de potassium (conservateur).

Tableau IV - Formule de la solution buvable de clonidine 0,2 mg/mL

Matières premières	Quantités
Chlorhydrate de clonidine	100 mg
InOrpha®	500 mL

3.2. Contrôle

Un contrôle complet est réalisé en cours de production. Il n'y a pas de contrôle de teneur réalisé sur la solution buvable.

3.3. Limites

Selon l'indication et le poids du patient, la concentration de la solution obtenue n'était pas optimale pour l'administration du traitement. En effet, le volume à administrer a pu s'avérer très faible (par exemple : 0,3 mL par prise).

Pour assurer des volumes à administrer plus importants, il a été décidé de produire une solution buvable de concentration plus faible.

4. Deuxième solution buvable de clonidine

4.1. Formulation

Le nouveau procédé de fabrication inclut le passage par une solution mère, diluée pour obtenir une solution fille correspondant à la préparation finale.

La solution mère correspond à la solution de clonidine à 0,2 mg/mL fabriquée précédemment (Tableau IV). Cette solution mère est ensuite diluée dans l'InOrpha® pour obtenir une solution fille de clonidine à 0,02 mg/mL.

Tableau V - Formule solution fille de chlorhydrate de clonidine 0,02 mg/mL

Matières premières	Quantités
Solution mère de chlorhydrate de clonidine 0,2 mg/mL	10 mL
InOrpha®	90 mL

4.2. Contrôle

Un contrôle complet est réalisé en cours de production. Il n'y a pas de contrôle de teneur réalisé sur la solution buvable.

4.3. Limites

Cette deuxième formulation présentait plusieurs inconvénients. Du fait de l'absence d'étude de stabilité et en se basant sur les BPP, une stabilité de 14 jours a été fixée. Cette stabilité courte limitait la durée de conservation de ces préparations. De plus, le procédé de fabrication n'était pas optimal et entraînait une perte importante de matière première, notamment l'InOrpha® dont 500 mL étaient utilisés pour la production de la solution mère.

Afin de trouver une solution plus adaptée, les pharmaciens du préparatoire de Tours ont échangé avec les pharmaciens d'autres PUI hospitalières pour connaître la formule de la solution buvable de clonidine produite dans leurs préparatoires.

5. Troisième solution buvable de clonidine

5.1. Formulation

La formulation de la solution buvable de clonidine transmise par l'une des PUI interrogées correspond à celle mise au point par la PUI du CHU de Nancy (38).

Le procédé de fabrication inclut également le passage par une solution mère de clonidine, avec une concentration de 0,6 mg/mL (Tableau VI). La solution mère entre ensuite dans la fabrication d'une solution fille de 60 mL, par dilution dans l'InOrpha® (Tableau VII).

Tableau VI - Formule solution mère de chlorhydrate de clonidine 0,6 mg/mL

Matières premières		Quantités
Chlorhydrate de clonidine	15 mg	
Eau stérile	1,25 mL	
InOrpha®	QSP 23,75 mL	

Tableau VII - Formule solution fille de chlorhydrate de clonidine 0,01 mg/mL

Matières premières	Quantités
Solution mère de chlorhydrate de clonidine 0,6 mg/mL	1 mL
InOrpha®	59 mL

Ces deux solutions doivent être conservées entre + 2 et + 8 °C. La solution mère pouvant être conservée 60 jours avant ouverture, il est possible de produire plusieurs unités de solutions filles sur cette durée à partir d'un flacon de solution mère.

5.2. Contrôle

Un contrôle complet est réalisé en cours de production. Il n'y a pas de contrôle de teneur réalisé sur la solution buvable.

5.3. Limites

Même si les BPP autorisent la mise en œuvre de contrôles intermédiaires et finaux pour s'assurer de la qualité des préparations terminées, elles indiquent que les préparations destinées à être stockées doivent faire préférentiellement l'objet d'un contrôle de l'uniformité de teneur. La mise en place du dosage de la solution buvable permettrait donc d'augmenter le niveau de sécurité de la préparation.

Pour renforcer la sécurité de cette préparation, il est également important de considérer son utilisation au quotidien au sein des services de soins. L'analyse des événements indésirables graves (EIG) survenus dans l'établissement impliquant la clonidine en pédiatrie, ainsi que les retours des équipes d'infirmiers sur son utilisation, peuvent permettre d'identifier des axes d'amélioration.

Une enquête auprès d'autres PUI a également été menée pour réaliser un état des lieux des préparations de clonidine, afin de connaître les formes galéniques produites et les contrôles associés.

V. Sécurisation de la solution buvable : matériel et méthode

1. Description des EIG liés à l'administration de clonidine en pédiatrie au CHU de Tours

Dans le CSP, les EIG associés aux soins sont définis comme des événements inattendus au regard de l'état de santé et de la pathologie de la personne et dont les conséquences sont le décès, la mise en jeu du pronostic vital, la survenue probable d'un déficit fonctionnel permanent, y compris une anomalie ou une malformation congénitale (39). Ils doivent faire l'objet d'une déclaration par les professionnels de santé. Une analyse approfondie des causes de l'événement doit être effectuée et un plan d'actions correctrices doit être mis en œuvre.

L'analyse des EIG survenus dans le cadre de la prise en charge médicamenteuse des patients est nécessaire pour améliorer la sécurisation des étapes de préparation et d'administration des médicaments, qu'il s'agisse de spécialités ou de préparations pharmaceutiques.

Au sein de notre établissement, les déclarations d'événements indésirables sont effectuées de manière dématérialisée sur une plateforme disponible sur l'intranet (KaliWeb®). Une extraction des EIG en lien avec l'administration de clonidine au sein des services de pédiatrie a été réalisée et transmise par le pharmacien référent.

2. Retour des services de soin sur l'utilisation de la solution buvable de clonidine à 0,01 mg/mL

Les cadres des services de réanimation pédiatrique et de soins de suite et réadaptation (SSR) ont été contactés par email afin de diffuser un questionnaire papier à leurs équipes.

Le questionnaire comportait 6 questions (Annexe 5). Les 2 services ciblés sont les deux services utilisateurs.

Le but du questionnaire était de savoir si les IDE rencontraient des difficultés lors de la préparation des doses et lors de l'administration de la solution buvable et si elles notaient des avantages par rapport à la forme galénique qui était utilisée avant, à savoir les gélules.

Dans un deuxième temps, il s'agissait de savoir si cette nouvelle forme galénique avait un impact sur l'acceptabilité par les patients et enfin si les IDE considéraient avoir bien été informées sur ce changement de présentation.

3. État des lieux des préparations de clonidine au niveau national

Au niveau national, une liste de diffusion regroupant l'ensemble des pharmaciens de PUI intervenant sur les préparations a été créée. Ce groupe de 31 PUI permet d'échanger sur diverses questions pratiques, théoriques et réglementaires sur les préparations.

Par l'intermédiaire de ce groupe, deux questionnaires ont été diffusés dans le but de réaliser un état des lieux des préparations de clonidine réalisées dans les PUI.

Le premier questionnaire (Annexe 6) comportait 8 questions. Il visait à connaître les types de préparations réalisées : forme galénique, préparation hospitalière ou magistrale, excipients. Il était également demandé si les participants avaient eu connaissance de la survenue d'EIG en lien avec la (les) préparation(s) produite(s).

Le deuxième questionnaire comportait (Annexe 7) 9 à 11 questions et s'adressait aux centres produisant une solution buvable de clonidine pour connaître les critères de choix de formulation, ainsi que les modalités de fabrication, de contrôles et de conservation des préparations.

4. Validation de la méthode de dosage de la solution buvable de clonidine

Les recherches ont abouti au choix de la formulation proposée par le CH de Nancy (38). La méthode de dosage de la solution buvable utilisée lors de l'étude de stabilité de la solution de clonidine y est explicitée.

Elle correspond à la méthode de chromatographie liquide (2.2.29) pour l'essai des substances apparentées décrite dans la monographie de la Pharmacopée européenne pour la clonidine.

Le laboratoire de contrôle du CHU de Tours dispose de deux chaînes de chromatographie liquide haute performance couplée à une détection UV (HPLC-UV) déjà utilisée en routine pour le dosage de plusieurs préparations. Il a été donc décidé d'effectuer un dosage de la solution de clonidine par HPLC-UV.

Si la réalisation d'une nouvelle étude de stabilité au sein de notre établissement n'a pas été jugée indispensable à la production de la solution buvable, la validation de la méthode par notre laboratoire de contrôle reste nécessaire.

4.1. Protocole de validation de la méthode de dosage

Les protocoles de validation du laboratoire de contrôle du CHU de Tours suivent les recommandations ICH Q2 (R1) pour la validation des méthodes analytiques.

La spécificité de la méthode de dosage vis-à-vis des excipients, c'est-à-dire de l'InOrpha®, est vérifiée par la comparaison entre les chromatogrammes d'InOrpha® seul et d'une solution de chlorhydrate de clonidine à 0,01 mg/mL au temps de rétention de la clonidine. Cela permet de s'assurer que la mesure obtenue au temps de rétention de la clonidine correspond bien uniquement à la clonidine.

Un profil d'exactitude est réalisé pour valider la méthode. Cette approche combine l'évaluation de la fidélité et de la justesse de la méthode. Les limites d'acceptabilité sont fixées à $\pm 5 \%$ de la valeur cible (ici 10 $\mu\text{g/mL}$).

L'analyse de la gamme d'étalonnage et de la gamme de validation est réalisée par 3 techniciens différents sur 3 jours différents (J1, J2 et J3), à partir d'un mode opératoire validé par le pharmacien responsable du laboratoire du contrôle.

Cela permet d'évaluer la fidélité, qui correspond à la capacité de la méthode à générer des résultats similaires, par la répétabilité (sur un même jour, par un même technicien, sur une même série d'analyse) et la fidélité intermédiaire (sur des jours différents par des techniciens différents).

La justesse de la méthode est également évaluée, par le biais relatif entre les moyennes des valeurs mesurées et les valeurs théoriques.

Une étude des interférences avec les excipients utilisés (ici l'InOrpha®) est réalisée.

4.2. Matériel et produits utilisés

La chaîne de chromatographie liquide utilisée est une chaîne Ultimate 3000 (Thermo Fischer Scientific). Elle se compose d'une pompe quaternaire LPG-3400SD, d'un injecteur automatique WPS 3000 RS thermostaté à 10°C, d'un four à colonne TCC 3000 thermostaté à 40°C et d'un détecteur à barrette de diodes DAD 3000.

Pour le traitement des données, le logiciel utilisé est Chromeleon 7 (Thermo Scientific).

La colonne utilisée est la même que celle employée par CHU de Nancy. Il s'agit d'une phase stationnaire en gel de silice propylsilylée Zorbax SB-C3 de 150 mm de longueur, avec un diamètre interne de 3,0 mm et des particules de 5 µm (Agilent).

Pour la phase mobile, l'acétonitrile (grade HPLC), le dihydrogénophosphate de potassium et l'acide phosphorique (grade analytique) proviennent du même fournisseur (VWR BDH Chemicals). Un système d'osmose inverse est utilisé pour obtenir l'eau (Milli-Q EQ 7008, Merck).

Le chlorhydrate de clonidine est celui commandé chez Inresa entrant dans la composition des solutions buvables produites au préparatoire.

4.3. Préparation de la gamme d'étalonnage et de la gamme de validation

La gamme d'étalonnage est réalisée à partir d'une solution de chlorhydrate de clonidine 0,6 mg/mL diluée au 6^{ème} dans le mélange de phases mobiles dans les proportions correspondant au temps $t = 0$ de l'analyse.

Elle s'étend de 60 à 140 % de la concentration cible de 10 µg/mL, et se compose de 5 niveaux de concentration : 6,0 µg/mL ; 8,0 µg/mL ; 10,0 µg/mL ; 12,0 µg/mL ; 14,0 µg/mL. Ces 5 niveaux de concentration sont réalisés en double (Tableau VIII).

Tableau VIII - Préparation de la gamme d'étalonnage

Points de gamme	Concentration (µg/mL)	Solution de clonidine 0,1 mg/mL (µL)	Solvant (µL)
A1-Jn	6,0	60	940
A2-Jn			
B1-Jn	8,0	80	920
B2-Jn			
C1-Jn	10,0	100	900
C2-Jn			
D1-Jn	12,0	120	880
D2-Jn			
E1-Jn	14,0	140	860
E2-Jn			

La gamme de validation est également réalisée à partir d'une solution de chlorhydrate de clonidine 0,6 mg/mL diluée au 6^{ème} dans le mélange de phases mobiles au temps t = 0.

Les cinq niveaux de concentrations sont les mêmes que ceux de la gamme d'étalonnage, mais ils sont préparés en triple pour les concentrations 6,0 µg/mL ; 8,0 µg/mL ; 12,0 µg/mL ; 14,0 µg/mL et 6 fois pour la concentration cible de 10,0 µg/mL (Tableau IX).

Tableau IX - Préparation de la gamme de validation

Points de gamme	Concentration (µg/mL)	Solution de clonidine 0,1 mg/mL (µL)	Solvants (µL)
A1v-Jn	6,0	60	940
A2v-Jn			
A3v-Jn			
B1v-Jn	8,0	80	920
B2v-Jn			
B3v-Jn			
C1v-Jn	10,0	100	900
C2v-Jn			
C3v-Jn			
C4v-Jn			
C5v-Jn			
C6v-Jn			
D1v-Jn	12,0	120	880
D2v-Jn			
D3v-Jn			
E1v-Jn	14,0	140	860
E2v-Jn			
E3v-Jn			

VI. Résultats

1. Évènements indésirables graves survenus

Trois EIG liés la prescription de clonidine en pédiatrie ont été déclarés récemment dans notre établissement.

1.1. Premier EIG

1.1.1. Description

Un patient de 19 ans, suivi pour des séquelles neurologiques suite à un accident vasculaire cérébral, est hospitalisé en unité de soins continus pédiatriques. Il lui est prescrit de la clonidine à la posologie de 75 µg 2 fois par jour, sous forme de comprimés de Catapressan® 0,15 mg (comprimés sécables). L'administration est faite par la gastrostomie du patient, les comprimés doivent être écrasés puis dilués dans de l'eau. Suite à une erreur de conversion, l'IDE administre 5 comprimés de 0.15 mg de Catapressan®.

1.1.2. Conséquences pour le patient

Le patient a reçu une dose de 750 µg de clonidine au lieu des 75 µg prescrits, soit 10 fois la dose.

L'équipe médicale est immédiatement prévenue et le centre antipoison est interrogé. Le médicament est ré aspiré par la gastrostomie et du charbon actif est administré. Le patient est placé sous surveillance rapprochée (tension artérielle, fréquence cardiaque, état de conscience).

1.2. Deuxième EIG

1.2.1. Description

Un patient de 2 ans est hospitalisé en réanimation pédiatrique suite à un accident de la voie publique. Il lui est prescrit 60 µg de clonidine toutes les 4 heures. Une préparation est réalisée dans le service par les IDE selon la prescription qui mentionne : « comprimés de Catapressan® à 150 µg à écraser et à diluer dans 10 mL d'eau et administrer 4 mL de la solution obtenue ».

Devant la rupture de stock de comprimé de Catapressan®, la pharmacie est contactée et dispense une préparation de clonidine sous forme de gélules de 20 µg.

La prescription est modifiée en conséquence et il y est désormais mentionné : « comprimé de clonidine 150 µg (Catapressan®) à diluer dans 10 mL et administrer 60 µg = 4mL ou 3 gélules de 20 µg à diluer et à administrer ».

Le PPH qui fabrique les gélules de clonidine 20 µg fait remonter aux pharmaciens les difficultés d'obtenir des pesées précises devant la faible quantité de poudre à peser. Des alternatives possibles sont recherchées et une solution buvable de clonidine à 0,2 mg/mL est produite par la PUI et dispensée.

Au moment de la dispensation, le pharmacien appelle l'IDE en charge du patient pour notifier du changement de galénique et l'informer du changement de volume à administrer. La modification est faite sur l'ordonnance papier descendue à la PUI par le pharmacien qui y note les informations suivantes : solution buvable de clonidine à 0,2 mg/mL (conservation 14 jours à 2 – 8 °C), volume à administrer de 0,3 mL par prise à l'aide d'une seringue 1 mL ENFit (pour administration entérale). Il est demandé à l'IDE de prévenir le médecin de la nécessité de modifier l'ordonnance présente dans le service.

L'ordonnance dans le service n'est pas modifiée, la correspondance entre la préparation et la prescription n'est pas vérifiée. Le volume de 4 mL (volume initialement prescrit pour les comprimés) de la solution buvable à 0,2 mg/mL est administré par une élève IDE au patient.

1.2.2. Conséquences pour le patient

Le patient a reçu une dose de 800 µg de clonidine au lieu des 60 µg prescrits.

Le patient a présenté différents symptômes : somnolence, aréactivité, myosis réactif, bradycardie à 70 battements par minute sans hypotension.

Après avis du centre antipoison, il lui a été administré du charbon actif et de l'atropine à 20 µg/kg lui a été prescrite si besoin.

1.3. Troisième EIG

1.3.1. Contexte

Un patient de 9 mois (10 kg) est hospitalisé en réanimation pédiatrique pour le traitement de sa scaphocéphalie. Il lui est prescrit de la clonidine à 0,5 µg/kg/dose toutes les 6 heures, soit 5 µg par dose.

La prescription informatisée sur le logiciel ICCA® mentionne la solution buvable de clonidine 10 µg/mL préparée et dispensée par la PUI.

L'IDE administre 5 mL de la solution buvable (50 µg de clonidine) au lieu de 0,5 mL (5 µg), soit 10 fois la dose prescrite.

1.3.2. Conséquences pour le patient

L'équipe médicale est immédiatement prévenue. Une aspiration de la dose de clonidine est effectuée et du charbon actif à 1g/kg est administré au patient. Le centre antipoison est contacté pour obtenir la conduite à suivre. L'enfant est placé sous surveillance : électrocardiogramme (ECG), tension, fréquence respiratoire et fréquence cardiaque.

Suite aux actions immédiates mises en place, aucune conséquence clinique attribuable à l'erreur de dose n'est constatée chez le patient (ECG normal 1 heure après).

2. Retour des services utilisateurs sur la solution buvable à 0,01 mg/mL

Quinze IDE du service de réanimation pédiatrique et 4 IDE du service de SSR (sur un effectif de 7) ont répondu à ce questionnaire.

Parmi les IDE interrogées, 56 % rencontrent des difficultés lors de la préparation des doses (Figure 1). Une difficulté a été décrite : la prescription de clonidine est faite en microgramme alors que la préparation est étiquetée en milligramme par millilitre. Seules des IDE du service de réanimation pédiatrique ont signalé cette problématique.

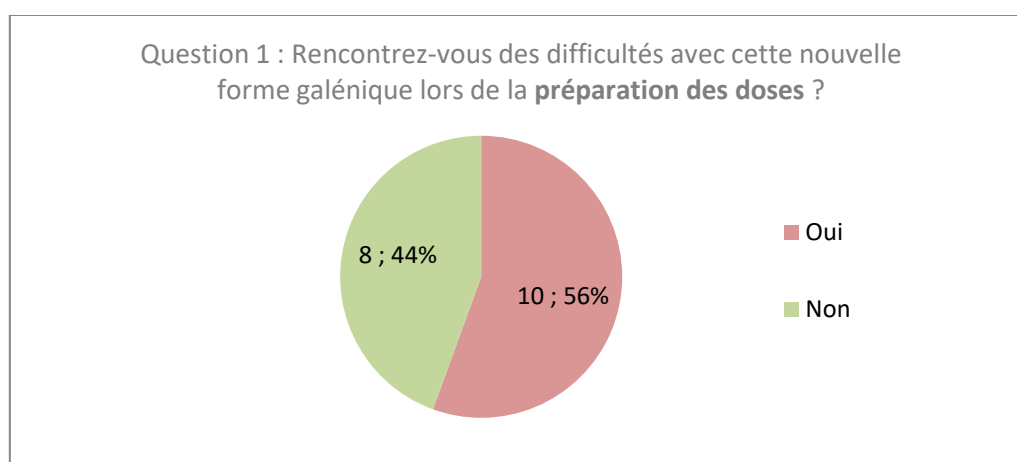


Figure 1 - IDE ayant rencontré des difficultés lors de la préparation des doses

Aucune difficulté n'a été rapportée lors de l'étape de l'administration proprement dite.

Concernant la comparaison de la forme actuelle et des formes précédentes, aucun inconvénient n'a été décrit. La totalité des répondants a noté des avantages : l'absence d'étape de dilution limite le risque d'erreur lors de la préparation, la dose administrée est plus précise et la forme buvable est plus adaptée à l'administration par sonde nasogastrique (SNG).

Les IDE interrogés n'ont pas perçu de changement dans l'acceptabilité de l'administration de clonidine par les patients. Certains répondants ont expliqué cela par le fait que l'administration soit faite par SNG (67 %), par un manque de recul (11%) (6 mois entre la mise à disposition de la forme buvable et l'envoi du questionnaire) et par l'état clinique du patient (23 %).

Le changement de forme galénique n'a pas été accompagné d'une information particulière aux services. Deux répondants ont indiqué ne pas avoir reçu les informations nécessaires sur

la nouvelle forme mise à disposition, notamment sur la possibilité de l'administrer via les SNG. Les autres répondants indiquent que les informations disponibles sur l'étiquette de la préparation sont suffisantes.

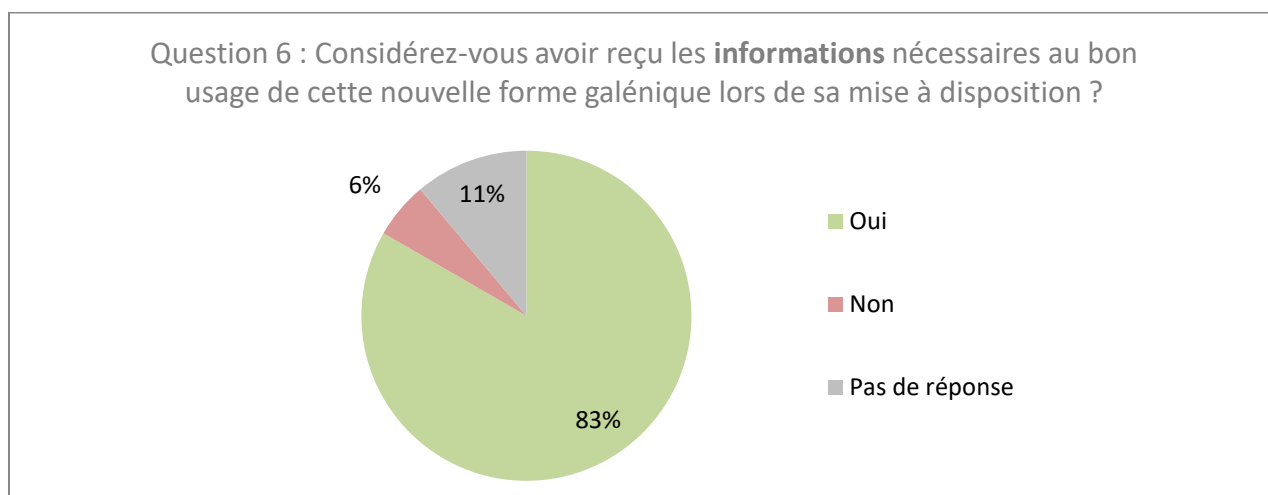


Figure 2 - Retour des IDE sur les informations reçues

3. Etat des lieux au niveau national

3.1. Questionnaire n°1

Vingt PUI ont répondu au 1^{er} questionnaire.

Parmi les participants, 80 % produisent des préparations de clonidine. Pour les PUI n'en produisant pas, 3 sur 4 indiquent que les cliniciens de leur établissement n'en ont pas fait la demande et une indique que la production est centralisée par une autre PUI du centre hospitalier (Figure 3).

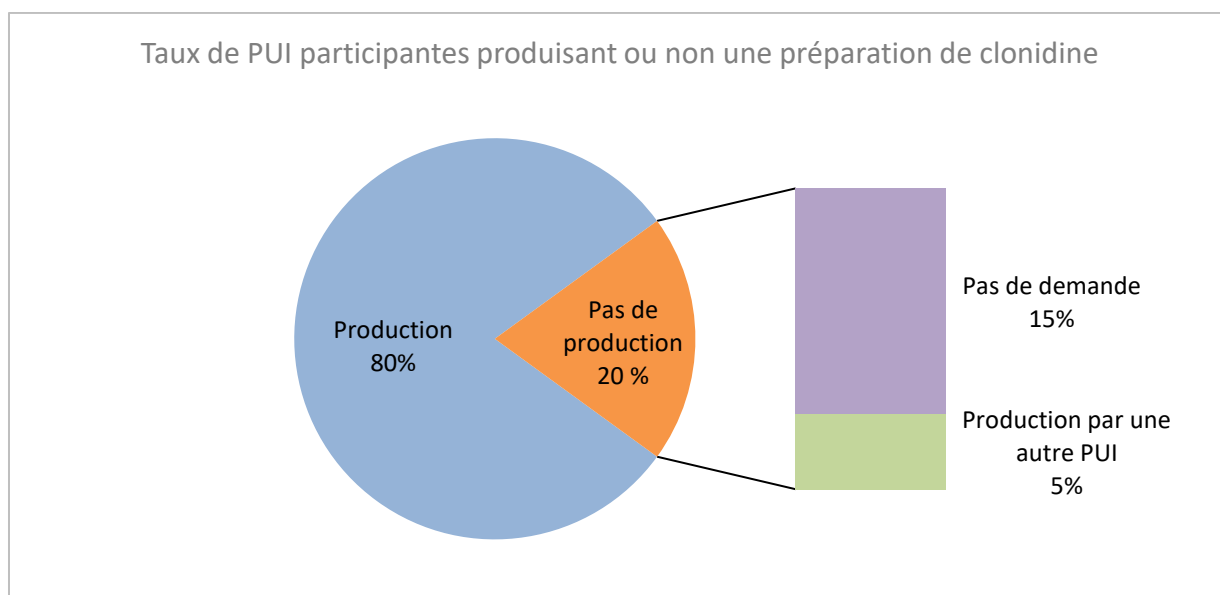


Figure 3 - Production de préparation de clonidine parmi les PUI participantes

Deux formes galéniques ont été mentionnées : solution buvable et gélules (Figure 4).

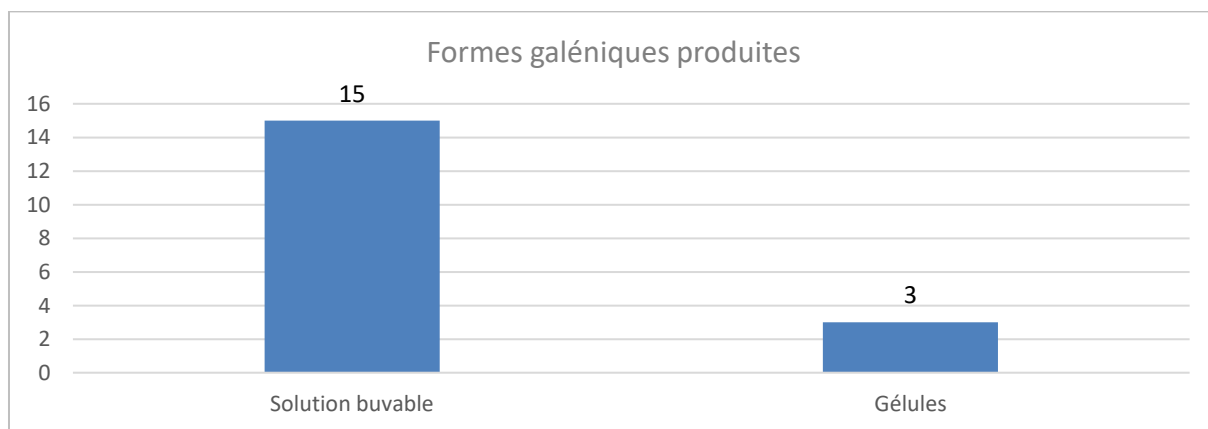


Figure 4 - Formes galéniques produites par les PUI participantes

Sur les 16 PUI produisant une préparation de clonidine, 15 produisent une solution buvable, soit 93,75%, dont 2 produisent à la fois gélules et solution buvable. Une PUI indique produire uniquement des gélules.

Une solution buvable à la concentration de 0,01 mg/mL est produite dans 73,3 % des centres. Une PUI produit 2 solutions buvables à des concentrations différentes : 0,0005 mg/mL et 0,01 mg/mL, suivant l'indication et l'âge des patients auxquels la préparation est administrée. Une autre PUI indique fabriquer une solution buvable à la concentration de 0,03 mg/mL.

Dans 75 % des cas, la solution buvable est une préparation magistrale (Figure 5).

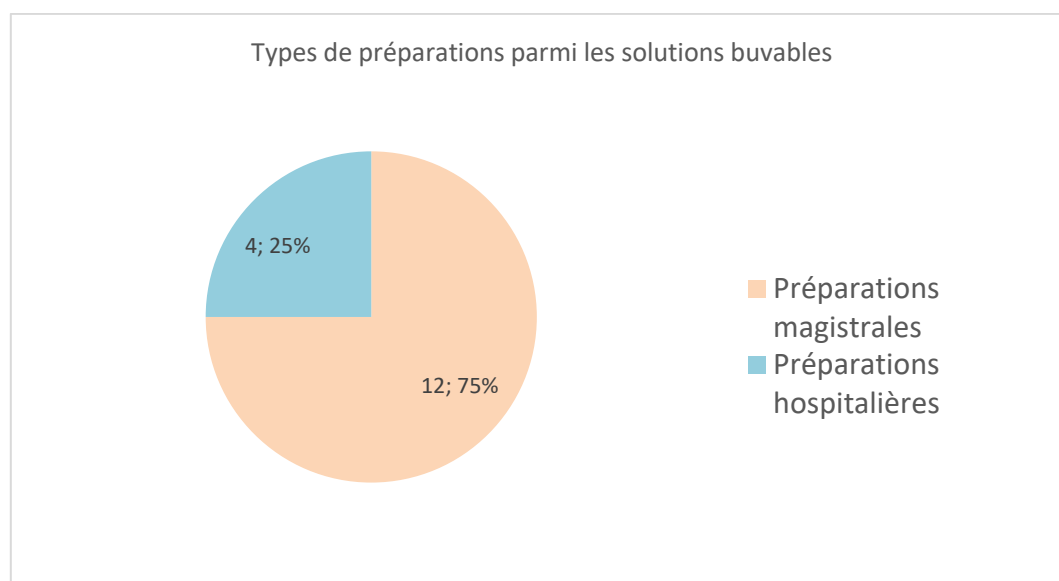


Figure 5 - Types de préparations parmi les solutions buvables

Concernant les excipients, les véhicules prêts à l'emploi entrent dans la composition de la majorité des préparations buvables pour lesquelles les excipients ont été précisés : 80 % des formulations indiquent OraPlus®, OraSweet®, Syrspend® ou InOrpha®. Pour les 20 % restant, ce sont des excipients simples qui sont utilisés.

Trois PUI ont indiqué préparer des gélules de clonidine. Il s'agit dans 2 cas de préparations hospitalières à 20 µg et 100 µg et dans 1 cas de préparation magistrale, dont le dosage est adapté selon le poids du patient.

Pour les gélules, les excipients utilisés sont le lactose ou la cellulose, avec ou sans carmin.

À la question « Un contrôle analytique est-il réalisé sur la préparation finale ? », 7 PUI ont répondu « Oui ». Les 6 établissements produisant des préparations en série réalisent tous un contrôle analytique et 1 établissement produisant une préparation magistrale également. Il s'agit de dosages par HPLC-UV pour les solutions buvables et de spectrométrie UV ou HPLC-UV pour les gélules.

Trois répondants ont rapporté la survenue d'un EIG impliquant la clonidine dans leur établissement. Dans l'un des cas, l'EIG rapporté est lié à une erreur de calcul lors d'un passage de la voie intraveineuse (IV) à la voie orale, qui a été expliquée en partie par les différentes concentrations des formes IV et buvables. Dans les deux autres cas, c'est la survenue de l'EIG lié à une erreur de calcul lors de la préparation qui a accéléré la mise en place de la préparation pharmaceutique.

3.2. Questionnaire n°2

Douze PUI ont répondu au second questionnaire sur les 15 PUI produisant une solution buvable.

Concernant le choix des excipients, les répondants ont indiqué s'être appuyés sur les données de stabilité disponible dans la littérature et avoir pris en compte l'âge des enfants concernés : impact de l'osmolarité, limitation des volumes administrés, limitation des excipients à effet notoire tels que les parabènes, le benzoate de sodium en néonatalogie à risque d'ictère, ...

Quatre PUI ont répondu avoir effectué une étude de stabilité. Les huit autres PUI se sont appuyés sur les données de la littérature (Figure 6).

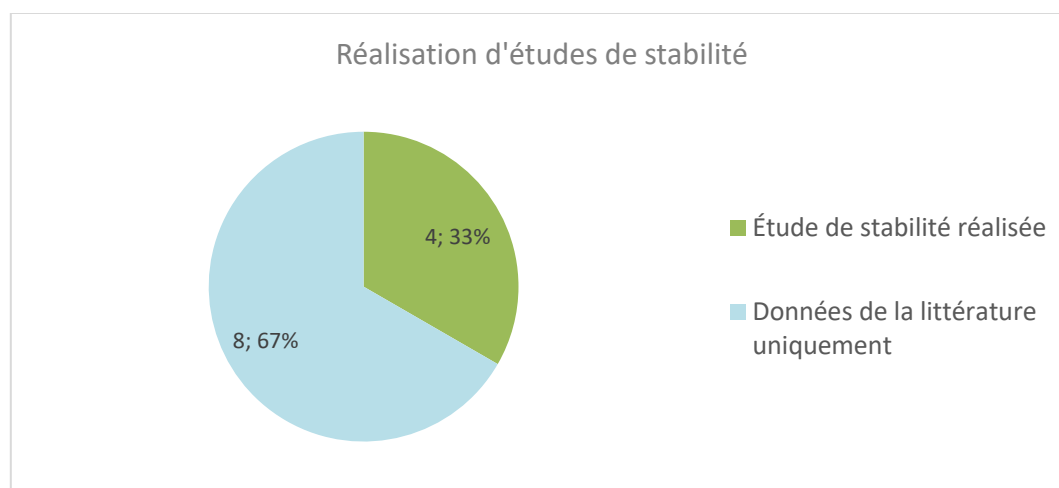


Figure 6 - Taux de réalisation d'études de stabilité par les PUI participantes

Pour les modalités de préparation : dans 58,3 % des cas, la solution buvable finale a été obtenue après dilution d'une solution mère (Figure 7).

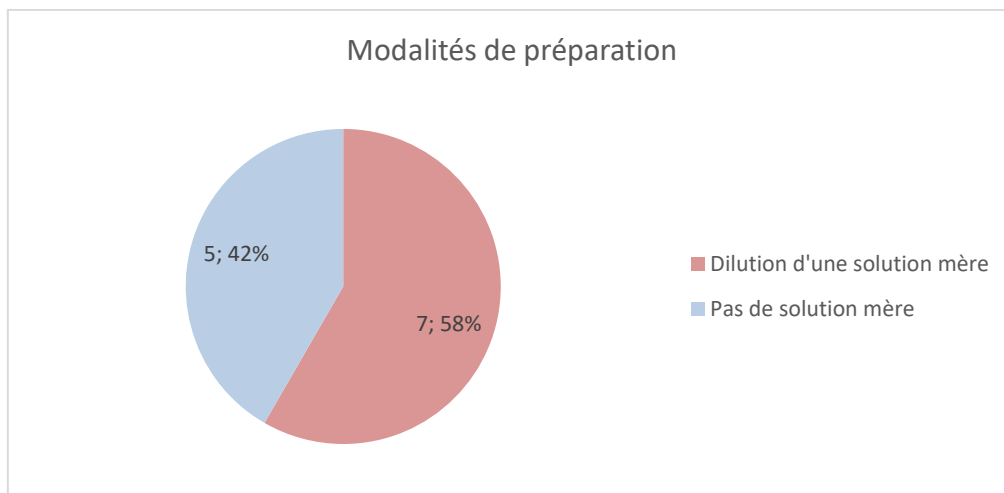


Figure 7 - Modalités de fabrication

Seulement deux PUI conservent cette solution mère, entre 2 et 8 °C pendant 60 jours.

Concernant le contrôle analytique, aucune PUI ne réalise de contrôle sur la solution mère seule, 40 % réalisent un contrôle analytique sur la solution mère et sur la solution finale et 60 % uniquement sur la solution finale (Figure 8). Un contrôle analytique sur la solution mère seule est en cours de développement dans l'une des PUI.

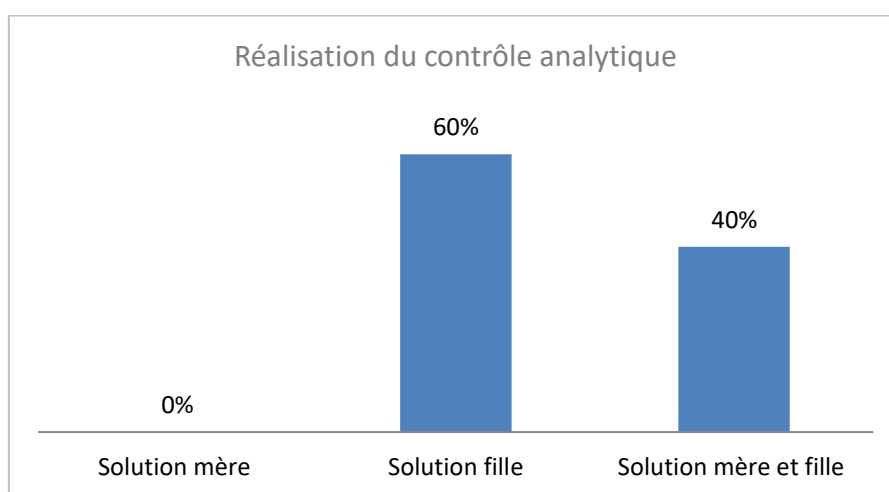


Figure 8 - Solutions sur lesquelles sont effectuées le contrôle analytique

Les durées et températures de conservation de la préparation finale sont variables (Tableau x).

Tableau X - Modalités de conservation des solutions buvables

Solution buvable (concentration et excipients)	Température	Durée de conservation		Nombre de préparations
		Avant ouverture	Après ouverture	
Clonidine 0,01 mg/mL Sorbate de potassium, citrate de potassium, acide citrique monohydraté, saccharine sodique, eau PPI	2 – 8 °C	90 jours	30	2
Clonidine 0,01 mg/mL Syrspend®	2 – 8 °C	60 jours	30 jours	1
Clonidine 0,01 mg/mL InOrpha®	2 – 8 °C	60 jours	30 jours	5
Clonidine 0,01 mg/mL OraBlend®	2 – 8 °C	30 jours	30 jours	1
Clonidine 0,01 mg/mL OraBlend®	2 – 8 °C	28 jours	28 jours	1
Clonidine 0,0005 mg/mL Glucose 5 %	2 – 8 °C	7 jours	7 jours	1
Clonidine (concentration non renseignée) Syrspend®	2 – 8 °C	28 jours	28 jours	1
Clonidine 0,01 mg/mL OraPlus® et OraSweet®	Température ambiante	30 jours	30 jours	1

4. Validation de la méthode de dosage de la solution buvable de clonidine

4.1. Conditions chromatographiques

La méthode chromatographique en phase liquide décrite dans la Pharmacopée est rapportée dans le tableau ci-dessous (Tableau XI). Il s'agit d'une chromatographie en phase inverse : la phase mobile est polaire tandis que la phase stationnaire est apolaire.

Tableau XI - Conditions chromatographiques d'après la monographie de la clonidine de la Pharmacopée européenne

Phase mobile	Phase A	4 g phosphate monopotassique R 1000 mL eau ultra pure ajusté à pH = 4 avec de l'acide phosphorique R		
	Phase B	25% phase mobile A 75% acétonitrile R1		
Colonne	Dimensions : longueur = 0,15 m ; diamètre = 3,0 mm Phase stationnaire : gel de silice propylsilylé pour chromatographie R (5 µm) Température : 40°C			
Mode	Gradient	Intervalle (min)	Phase A (%V/V)	Phase B (%V/V)
		0	90	10
		0 – 15	90 → 30	10 → 70
		15 – 15,1	30 → 90	70 → 10
		15,1 – 20	90	10
Débit	1,5 mL/min			
Mode de détection	Spectrophotomètre à 210 nm			
Injection	5 µL			

Après quelques tests, au vu des chromatogrammes obtenus, quelques modifications de ces conditions chromatographiques ont été décidées.

Le débit a été diminué à 1 mL/min et les modalités du gradient ont également changé (Tableau XII). En effet, le temps de rétention de clonidine étant d'environ 2,9 minutes et l'analyse n'ayant pas pour objectif la recherche d'impuretés ou produits de dégradation, la durée d'analyse totale a été réduite à 10 minutes (contre 20 minutes dans la monographie de la Pharmacopée).

Tableau XII - Mode gradient retenu pour la méthode de dosage

Intervalle (min)	Phase A (%V/V)	Phase B (%V/V)
0	90	10
0 – 5	90 → 70	10 → 30
5 – 5,1	70 → 90	30 → 10
5,1 – 10	90	10

4.2. Validation de la méthode de dosage par HPLC

Les premiers tests réalisés par le laboratoire de contrôle semblent montrer que la méthode de dosage permet de déterminer la teneur en clonidine des solutions buvables produites. Cependant, en raison de contraintes de temps, la méthode n'a pas encore pu être validée, car les manipulations n'ont pu être effectuées que par l'un des techniciens.

Les données partielles obtenues (J1) sont présentées ici.

4.2.1. Spécificité

La superposition des chromatogrammes de la solution de clonidine 0,01 mg/mL et de l'InOrpha® seul montre qu'au temps de rétention de la clonidine, le chromatogramme de l'InOrpha® ne montre aucune réponse.

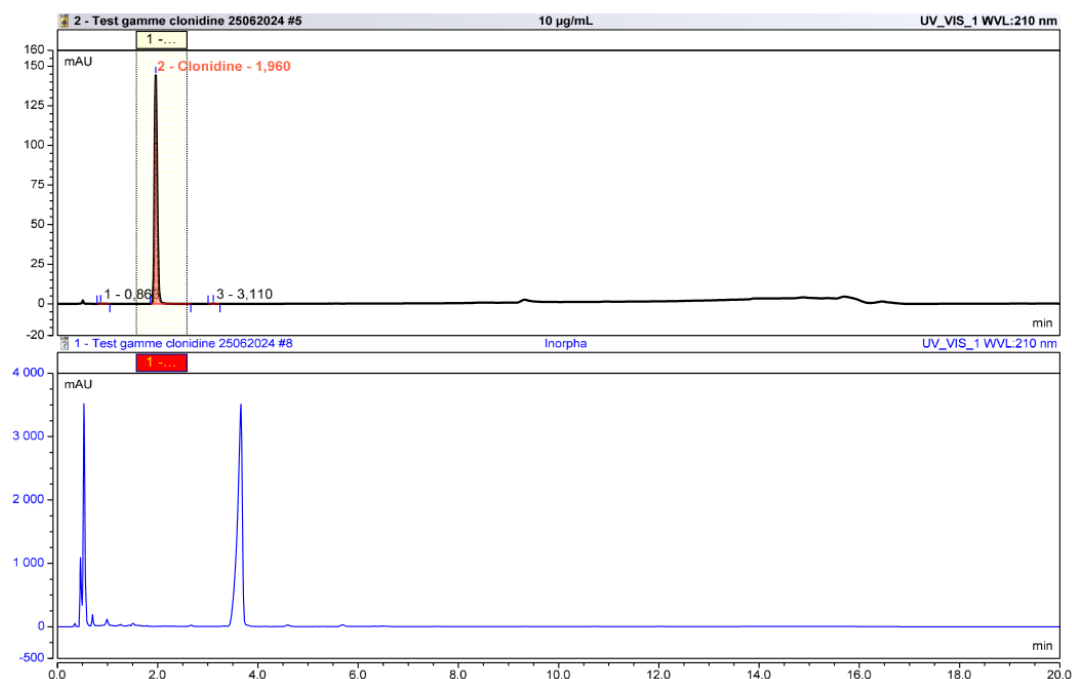


Figure 9 - Comparaison des chromatogrammes ; solution de clonidine 0,01 mg/mL (en haut) et InOrpha seul (en bas)

4.2.2. Gamme d'étalonnage

Les résultats de la gamme d'étalonnage pour le premier jour du protocole de validation sont indiqués dans le tableau ci-dessous (Tableau XIII).

Tableau XIII - Gamme d'étalonnage J1

GAMME ETALONNAGE	Aire sous la courbe
6,0	7,572
6,0	7,664
8,0	10,063
8,0	10,086
10,0	12,783
10,0	12,695
12,0	15,386
12,0	15,275
14,0	17,910
14,0	17,904
Pente	1,29170
Ordonnée à l'origine	-0,18320
R ²	0,99988

La droite d'étalonnage correspondante a été obtenue grâce au logiciel de traitement de données Chromeleon 7 (Figure 10).

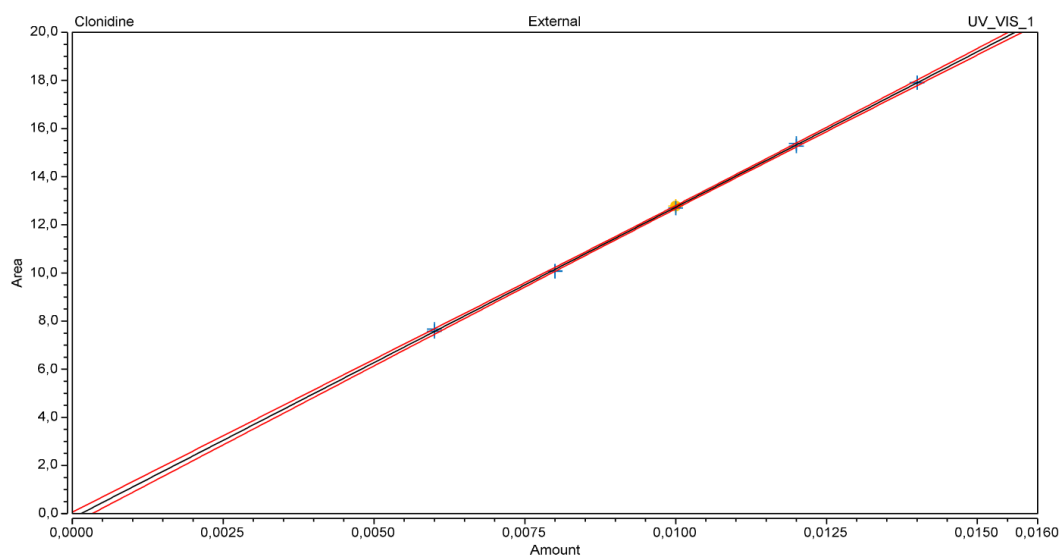


Figure 10 - Droite d'étalonnage à J1 (Aire en mAU en fonction de la concentration en clonidine en mg/mL)

4.2.3. Gamme de validation

Le tableau ci-dessous indique les résultats obtenus lors de l'analyse la gamme de validation du J1, en utilisant la gamme d'étalonnage du J1 (Tableau XIV).

Tableau XIV - Résultats J1 à partir de la gamme d'étalonnage du jour

Points de gamme	Aire sous la courbe (mAu)	Concentration (mg/mL)
A1v-J1	7,884	0,0062
A2v-J1	7,975	0,0063
A3v-J1	7,970	0,0063
B1v-J1	10,535	0,0083
B2v-J1	10,575	0,0083
B3v-J1	10,537	0,0083
C1v-J1	13,053	0,0102
C2v-J1	13,152	0,0103
C3v-J1	13,122	0,0103
C4v-J1	13,097	0,0103
C5v-J1	13,059	0,0103
C6v-J1	13,072	0,0103
D1v-J1	15,668	0,0123
D2v-J1	15,663	0,0123
D3v-J1	15,667	0,0123
E1v-J1	18,287	0,0143
E2v-J1	18,232	0,0143
E3v-J1	18,309	0,0143

Les résultats de concentrations obtenus semblent proches des valeurs théoriques attendues. La répétabilité semble également vérifiée. La validation de la méthode doit cependant être effectuée à partir de l'analyse statistique de l'ensemble des données issues des trois jours de manipulation par les trois techniciens différents. Cette analyse est réalisée à l'aide d'un tableur Excel® dédié permettant d'établir le profil d'exactitude. Ce tableur est utilisé en routine au laboratoire de contrôle pour la validation des nouvelles méthodes de dosage.

VII. Discussion

L'analyse des EIG a permis de mettre en évidence plusieurs facteurs favorisant les erreurs de dose. Celles-ci constituent 41% des erreurs médicamenteuses déclarées au niveau national (40).

Les EIG déclarés montrent que la prescription médicale peut être pourvoyeuse de risque, notamment lorsqu'elle n'est pas suffisamment détaillée ou mise à jour.

Dans le premier EIG, la différence d'unité entre la posologie prescrite, en microgramme, et le dosage du médicament, en milligramme, a entraîné l'erreur de préparation par l'IDE.

L'utilisation d'ordonnances en papier est également une pratique à risque. Dans le deuxième EIG, le changement des volumes à administrer a bien été mis à jour sur une ordonnance suite à l'appel de la pharmacie, mais n'a pas été reporté sur les ordonnances papiers suivantes, entraînant l'utilisation de l'ordonnance d'origine ne correspondant plus au volume à administrer avec la solution buvable.

L'informatisation n'est cependant pas suffisante pour éliminer tous les risques liés à la prescription. Le logiciel ICCA® a été déployé dans le service de réanimation pédiatrique entre la survenue du deuxième et du troisième EIG. Ce dernier a montré que malgré la sécurisation apportée par l'informatisation, la prescription imprécise, qui ne détaillait pas le volume de solution buvable à administrer, a laissé la possibilité à l'IDE de commettre une erreur de calcul de dose.

Suite à cet EIG, il a été demandé au prescripteur de noter le volume à administrer dans une section spécifique du logiciel ICCA® dédié, « Instruction IDE ». Cela n'est pas toujours fait, mais un double contrôle systématique des volumes, entre IDE, est réalisé au moment de l'administration.

De même, la coexistence au sein d'un même service de plusieurs formes galéniques de dosage différents est un facteur de risque d'erreur de dose. En effet, la dispensation et l'utilisation de la clonidine sous forme de comprimés de Catapressan® 0,15 mg, puis devant la rupture de la spécialité, sous forme de gélules à 20 µg préparées par la PUI et enfin de solution buvable à 0,2 mg/mL a entraîné des confusions dans les volumes à administrer par les IDE. La

modification fréquente des volumes à administrer, associée au passage d'un volume de 4 mL à un volume plus faible de 0,3 mL ont contribué à la survenue de l'erreur. Cet EIG a motivé la production de la deuxième solution buvable de clonidine à 0,02 mg/mL, afin que les volumes à administrer soient plus conséquents.

Les réponses au questionnaire envoyé dans les services utilisateurs de réanimation pédiatrique et SSR montrent que la forme buvable prête à l'emploi présente plusieurs avantages par rapport aux anciennes formes comprimés et gélules. L'absence de dilution apparaît plus sécuritaire et la forme buvable est adaptée aux sondes nasogastriques. Les IDE expriment un besoin d'informations concernant l'administration via les SNG, étant fréquemment confrontées à leur utilisation dans les services concernés.

Cette enquête a cependant mis en lumière une difficulté rencontrée par les IDE. En effet, l'unité qui apparaît sur l'étiquetage actuel de la préparation en mg/mL ne correspond pas à l'unité de prescription qui se fait en microgramme. Il persiste donc un risque d'erreur lors du calcul du volume à prélever, lié à la conversion des unités. Une modification de l'étiquetage par la PUI permettrait de limiter ce risque. Il serait intéressant de réaliser le même questionnaire dans les mêmes services pour évaluer l'impact du changement de l'étiquetage sur la sécurisation de l'administration de la clonidine.

L'enquête nationale a permis de faire un état des lieux et de connaître les pratiques des autres centres. Parmi les limites identifiées figurent le nombre de PUI ayant pu répondre aux questionnaires (20 réponses au questionnaire pour 31 centre contactés), et la diffusion en deux étapes qui a complexifié l'analyse et a entraîné une perte de répondants entre les deux questionnaires. Il aurait été plus simple de diffuser un seul questionnaire regroupant l'ensemble des questions.

Cette enquête a montré que la forme buvable est la forme largement produite et utilisée dans les autres PUI. Plusieurs centres se sont basés sur l'étude du CHU de Nancy (38) produisant ainsi une solution finale à 0,01 mg/mL. Il existe cependant une formule de solution buvable de clonidine dans le formulaire européen de pédiatrie, composée d'excipients simples.

Lors de la validation de la méthode de dosage par HPLC-UV une question s'est posée : fallait-il réaliser le contrôle analytique sur la solution mère, la solution fille ou sur les deux solutions ?

En concertation avec le laboratoire de contrôle, il a été décidé pour le moment de réaliser un contrôle sur la solution mère et sur la solution fille. L'enquête a néanmoins montré que le contrôle est en majorité réalisé uniquement sur la solution fille, solution finale à 0,01 mg/mL.

Pour presque toutes les PUI, les solutions buvables sont conservées entre 2 et 8°C. Cependant, les durées de conservation avant et après ouverture sont différentes. N'ayant pas réalisé d'étude de stabilité au sein de notre établissement, les conditions de conservation de la solution buvable produite sont celles issues de l'étude de stabilité du CHU de Nancy, comme pour plusieurs autres centres. L'utilisation de données de stabilité menées par d'autres PUI reste discutable, les conditions de réalisation des préparations n'étant pas toujours strictement identiques. Une fois la méthode de dosage validée, une étude de stabilité au sein du CHU de Tours pourrait être effectuée. La tendance est cependant à la mutualisation des travaux réalisés. Le CHU de Tours fait partie du groupe réunissant les préparatoires du Grand Ouest. Un des objectifs de ce groupe est de mettre en commun les données sur les préparations réalisées dans chaque PUI et les contrôles analytiques associés, ainsi que de partager les résultats d'études de stabilité pour éviter que plusieurs centres n'effectuent les mêmes.

Le contrôle de la teneur de la solution buvable reste une étape importante pour garantir la sécurisation de cette préparation et la prise en charge médicamenteuse des patients au sein de l'établissement. La validation de la méthode de dosage de la solution buvable par le laboratoire de contrôle est en cours à l'heure actuelle. En effet, les manipulations du J1 ont été réalisées, celles du J2 et du J3 restent à effectuer. L'ensemble des résultats obtenus devra ensuite être validé par le pharmacien responsable du laboratoire de contrôle.

Conclusion

La plupart des nouvelles préparations pharmaceutiques produites dans notre PUI à destination de la population pédiatrique sont des formes buvables. Leur formulation est simplifiée par l'utilisation de véhicules prêts à l'emploi.

La mise en place de la solution buvable de clonidine 0,01 mg/mL au sein de notre établissement a été facilitée par les échanges avec les autres PUI. Le développement du formulaire pédiatrique européen est également un moyen de diffuser et uniformiser des formulations adaptées et validées pour les enfants.

L'analyse des EIG a montré que les changements de pratiques, bien qu'ils soient motivés par la sécurisation de la prise en charge des patients, peuvent être pourvoyeurs de risques s'ils ne sont pas accompagnés d'une information adéquate de l'ensemble des équipes concernées, c'est-à-dire de l'IDE au prescripteur.

Même si le passage à une forme buvable prête à l'emploi est perçu comme un avantage tant pour la préparation des doses que pour leur administration, certains axes d'amélioration persistent pour garantir la sécurisation de son utilisation. Parmi eux figure la mise en place d'un contrôle de la teneur de la solution buvable, dont la méthode devrait être validée dans les prochaines semaines.

Bibliographie

1. Article L5126-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 10 sept 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046812038
2. Article R5126-9 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 10 sept 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038598073/
3. Article L5126-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 10 sept 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042536639/
4. Article L5126-5 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 10 sept 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006690078/2001-12-29
5. Bonnes Pratiques de Préparation 2023.
6. ANSM [Internet]. [cité 11 oct 2024]. La Pharmacopée française. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/pharmacopee/la-pharmacopee-francaise>
7. ANSM [Internet]. [cité 11 oct 2024]. Pharmacopée - Formulaire national. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/pharmacopee/formulaire-national>
8. Bouvenot G, Serre MP. Les Prescriptions médicamenteuses hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France. Une clarification est indispensable Off -label drug use in France. A need for clarification.
9. Joret-Descout P, Bataille J, Brion F, Bourdon O, Hartmann JF, Prot-Labarthe S. Attitudes et expériences des médecins face à la prescription hors autorisation de mise sur le marché dans un hôpital pédiatrique français. *Ann Pharm Fr.* 1 mai 2016;74(3):222-31.
10. Regulation - 1901/2006 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 10 sept 2024]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj>
11. Salunke S, Brandys B, Giacoia G, Tuleu C. The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database: Part 2 – The pilot version. *Int J Pharm.* 30 nov 2013;457(1):310-22.
12. Brion F, Prot-Labarthe S, Rouault A, Bourdon O. Médicaments et pédiatrie. In: *Pharmacie Clinique et Thérapeutique* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 10 oct 2024]. p. 1119-1132.e1. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294750779000621>
13. Autret-Leca E, Marchand MS, Cissoko H, Beau-Salinas F, Jonville-Béra AP. Pharmacovigilance en pédiatrie. *Arch Pédiatrie.* 1 août 2012;19(8):848-55.
14. Fontan JE, Mille F, Brion F. L'administration des médicaments à l'enfant hospitalisé. *Arch Pédiatrie.* oct 2004;11(10):1173-84.

15. Haute Autorité de Santé. Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments [Internet]. 2013 [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-01/3ebats_guide_adm_reduit_261113.pdf
16. Hôpitaux Universitaires de Genève. Toxicité des excipients en pédiatrie [Internet]. 2014 [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: https://www.hug.ch/pharmacie/recommandations/document/excipient_ped
17. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population [Internet]. 2006 [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf
18. Sandier AN. The role of clonidine and alpha2-agonists for postoperative analgesia. *Can J Anaesth.* déc 1996;43(12):1191-4.
19. Dahmani S. Les alpha-2 agonistes en anesthésie pédiatrique. *Anesth Réanimation.* 20 nov 2020;7.
20. Bernard JM, Quintin L, Pinaud M. Clonidine : du traitement de l'hypertension artérielle à l'utilisation en anesthésie I — Principaux effets et mécanismes d'action de la clonidine. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 1 janv 1990;9(1):59-66.
21. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia.* 1999;54(2):146-65.
22. Mavropoulos G, Minguet G, Brichant JF. Intérêt des agonistes alpha-2 adrénergiques en anesthésie-réanimation. *Rev Med Liege.* 2014;69(2):97-101.
23. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook.* 20^e éd.
24. Lambert P, Cyna AM, Knight N, Middleton P. Clonidine premedication for postoperative analgesia in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 28 janv 2014;2014(1):CD009633.
25. Fournier-Charrière DÉ, Lassaune DF, Tourniaire DB, Walter DÉ, Chary-Tardy DAC, Gallo DA, et al. Les publications sur la douleur de l'enfant : une sélection des plus pertinentes en 2014-2015. 2015;
26. Sabourdin N, Constant I. Prémédication à la clonidine chez l'enfant. *Prat En Anesth Réanimation.* 1 févr 2009;13(1):25-9.
27. Michel F, Goyer I, Nolent P, Honoré S, Milési C, Breining S, et al. Médicaments en tension : quelles solutions en réanimation pédiatrique ?
28. Roessner V, Eichele H, Stern JS, Skov L, Rizzo R, Debes NM, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders—version 2.0. Part III: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* mars 2022;31(3):425-41.

29. Laëtitia C. Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. HAS. déc 2014;
30. Rode G, Maupas E, Luaute J, Courtois-Jacquin S, Boisson D. Traitements médicamenteux de la spasticité. Neurochirurgie. mai 2003;49(2-3 Pt 2):247-55.
31. Sayer C, Lumsden DE, Kaminska M, Lin JP. Clonidine use in the outpatient management of severe secondary dystonia. Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc. juill 2017;21(4):621-6.
32. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Maladie de Niemann Pick de type C. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3299951/fr/maladie-de-niemann-pick-de-type-c
33. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Gangliosidoses à GM2. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3299779/fr/gangliosidoses-a-gm2
34. D'Abaco E. Does the addition of clonidine to opioid therapy improve outcomes in infants with Neonatal Abstinence Syndrome? J Paediatr Child Health. janv 2021;57(1):155-9.
35. Lacaze-Masmonteil T, O'Flaherty P. La prise en charge des nouveau-nés dont la mère a pris des opioïdes pendant la grossesse. Paediatr Child Health. juin 2018;23(3):227-33.
36. Liste des médicaments écrasables [Internet]. [cité 19 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/bon-usage/liste-des-medicaments-ecrasables/liste-des-medicaments-ecrasables,3184,3511.html>
37. Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada (ISMP). ALERTE : Les erreurs dans la préparation de suspensions de clonidine continuent de causer des préjudices aux enfants - Bulletin de l'ISMP Canada [Internet]. 2023 [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: <https://ismpcanada.ca/wp-content/uploads/BISMP2023-n10-preparation-clonidine.pdf>
38. Potier A, Voyat J, Nicolas A. Stability study of a clonidine oral solution in a novel vehicle designed for pediatric patients. Pharm Dev Technol. déc 2018;23(10):1067-76.
39. Article R1413-67 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 9 oct 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033496373/2016-11-28
40. Haute Autorité de Santé. Erreurs associées aux produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux, produits sanguins labiles) déclarées dans la base de retour d'expérience nationale des événements indésirables graves associés aux soins (EIGS). 2020 nov.

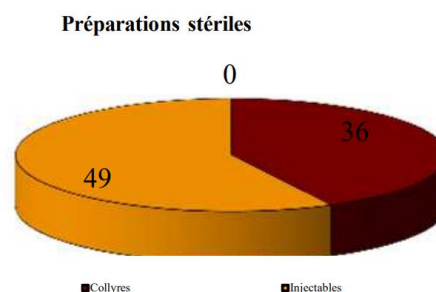
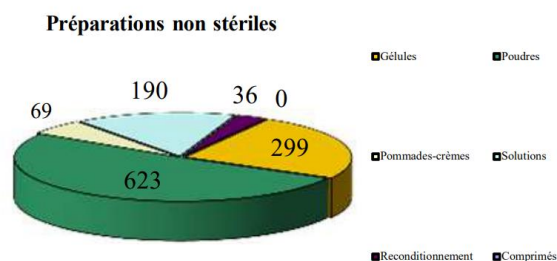
Annexes

Annexe 1 – Tableau des catégories de risque des préparations pharmaceutique, tiré de l'annexe III des BPP

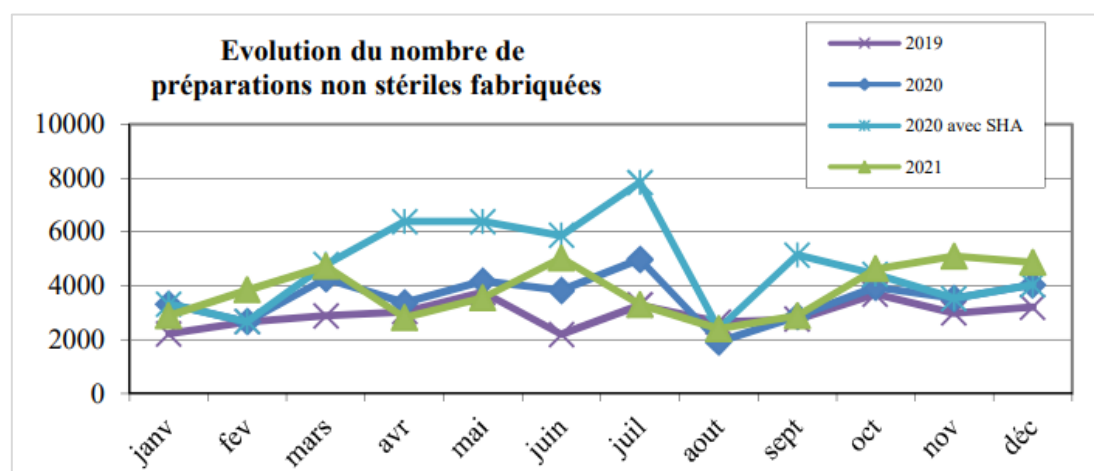
Catégories de préparations pharmaceutiques				
RISQUES		Catégorie 1 : <i>risque faible</i>	Catégorie 2 : <i>risque moyen</i>	Catégorie 3 : <i>risque élevé</i>
Substance active	Référentiel Qualité	Spécialité autorisée	Substance inscrite à la Pharmacopée	Substance non inscrite à la Pharmacopée
	Toxicité	ni en catégorie 2 - ni en catégorie 3	produits allergisants, produits irritants	Cancérigène - Mutagène - Reprotoxique
	Stockage	Pas de condition particulière de stockage	Condition particulière de stockage	Non applicable
	Inscrite sur la liste des substances vénéneuses	NON OUI : voie cutanée uniquement	OUI: Liste II, enfant > 12 ans hors voie cutanée	OUI : Liste I, stupéfiant et toute substance vénéneuse destiné aux enfants < 12 ans hors voie cutanée
Voies d'administration	Cutanée	Préparation semi-solide, préparation liquide, préparation solide (poudre)	Non applicable	Préparation stérile semi-solide, liquide, solide
	Buccale	Préparation liquide (gargarisme, bain de bouche...), pâte	Non applicable	Non applicable
	Orale	Préparation liquide, préparation solide (poudre orale)	Suspension buvable, émulsion, gélule	Non applicable
	Nasale	Préparation liquide	Préparation semi-solide	Non applicable
	Auriculaire	Préparation liquide	Préparation semi-solide (pommade, crème)	Nécessitant une stérilité
	Vaginale	Préparation liquide	Ovule	Non applicable
	Rectale	Préparation liquide	Suppositoire, mousse, émulsion	Non applicable
	Ophtalmique	Non applicable	Non applicable	Préparation stérile liquide, semi-solide
	Parentérale	Non applicable	Non applicable	Préparation injectable (solution, émulsion, suspension) et préparation pour perfusion (solution et émulsion)
Opérations pharmaceutiques	Mesure ou pesée des MPUP	de l'ordre du décigramme ou du décilitre près (0,1)	de l'ordre du centigramme ou du centilitre près (0,01)	au milligramme ou millilitre près (0,001)
	Broyage	Non applicable	Mortier pilon	Autre(s) équipement(s)
	Stérilisation	Non applicable	Non applicable	toutes opérations
Nombre de patient destinataire d'un lot de préparation		lot destiné à 1 patient	lot destiné à plusieurs patients	lot destiné à plusieurs patients

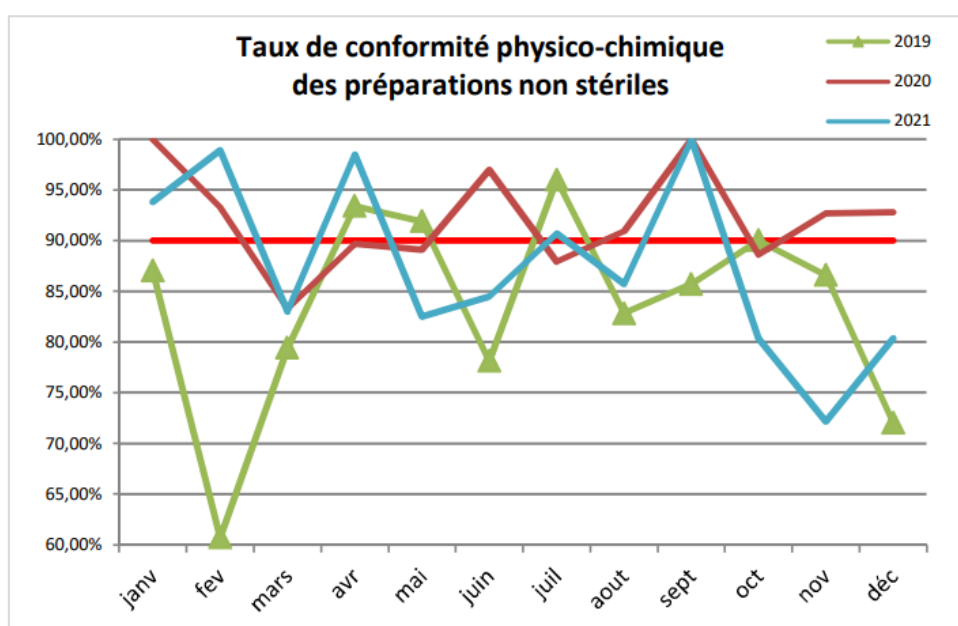
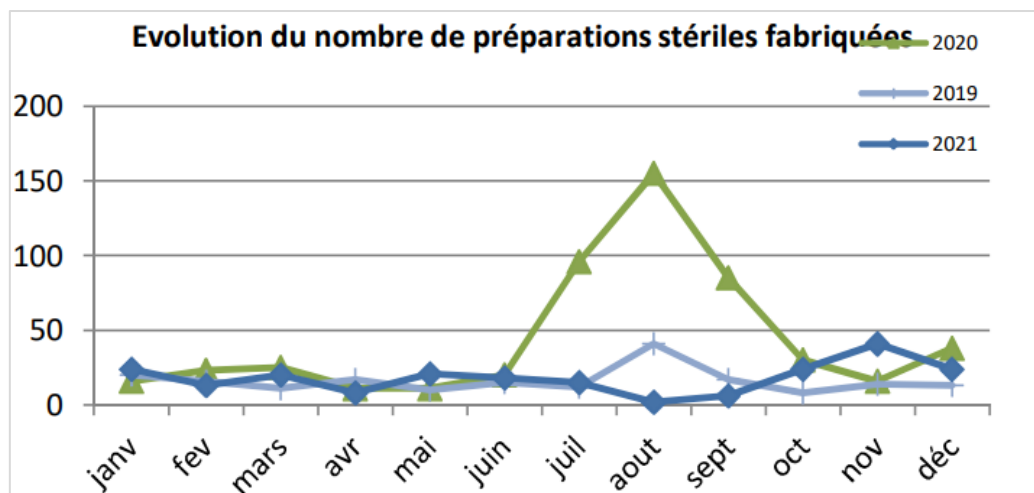
Annexe 2 – Synthèse annuelle indicateurs 2023 – Secteur préparatoire (hors nutrition parentérale)

		2023	2022
1. Nombre de préparations non stériles fabriquées			
Nombre total d'unités fabriquées		40095	38365
Nombre total de lots fabriqués		1266	1170
Préparations hospitalières :	nombre de lots	686	633
	nombre d'unités	38762	34531
Préparations magistrales :	nombre de lots	580	537
	nombre d'unités	1333	3834
Essais cliniques:	nombre de lots	0	0
	nombre d'unités	0	0
2. Nombre de préparations stériles fabriquées			
Nombre total d'unités fabriquées		373	199
Préparations hospitalières :	nombre de lots	16	3
	nombre d'unités	278	39
Préparations magistrales :	nombre de lots/unités	69	134
Essais cliniques:	nombre de lots/unités	26	26
3. Répartition par forme galénique			



4. Non-conformités de préparation		
Nombre de non-conformités (hors physico-chimie et bactériologie)	32	85
Nombre d'erreurs arrêtées lors du double contrôle	1	5
5. Contrôles physico-chimiques (préparations non stériles)		
Contrôles physico-chimiques non-conformes	27	50
Taux de conformité physico-chimique des lots fabriqués et contrôlés	94%	88%
6. Contrôles bactériologiques (préparations stériles)		
Contrôles bactériologiques des collyres :		
nombre de contrôles non-conformes	0	0
taux de contamination des collyres	0%	0%
7. Nombre de préparations dispensées		
Nombre annuel de patients (1x/an)	979	1020
dont nb de cessions	65	46
Nombre annuel de références dispensées (1x/an)	76	123
Nombre de lignes de dispensations nominatives	1637	1379
Nombre total d'unités dispensées	25123	23778
Nombre d'unités rétrocedées	11897	10181
Nombre d'unités en sous-traitance	5334	6063
8. Nombre de préparations détruites		
Nombre d'unités périmées pharmacie	2525	398
Nombre d'unité détruite pour NC	2408	6462
9. Nouvelles préparations / Recherche		
Nombre de nouvelles préparations demandées	6	14
dont nouveaux dosages	9	6
Nombre de préparations pour étude (1x/an) :		
nombre de lots	8	12
nombre d'unités	80	225





Commentaires sur l'année :

Nouvelles préparations :

Alun de potassium -> finalement non réalisé car patient transféré
 Mannose sachet 600mg
 Suspension buvable Trametinib
 Clopidogrel 17mg
 Clonidine susp buv 0,02mg/ml
 Clonidine susp buv 0,01mg/mL

Nouveaux dosages :

D-galactose sachet 2g
 Amlodipine 2,5mg
 Urée 50g
 Mélatonine 5mg
 Phosphate de pyridoxal 70mg
 Pyridoxine 70mg
 Dexaméthasone 4mg
 Dexaméthasone 1mg
 Riboflavine 200mg

Recherche/étude de stabilité :

Hydrocortisone 1mg

Annexe 3 – Préparations réalisées à la PUI de l'hôpital Clocheville (mai 2024)

Préparations	Dosages
Formes buvables	
Acide ursodesoxycholique	20 mg/mL
Clonidine (mère)	0,6 mg/mL
Clonidine (fille)	0,01 mg/mL
Elixir parégorique	
Hydrocortisone	1 mg/mL
Miglustat	20 mg/mL
Mycophénolatemofétil (reconstitution)	35g/175 mL
Pazopanib (reconstitution)	5000 mg/100 mL
Sildénafil	2 mg/mL
Spironolactone	5 mg/mL
Valganciclovir (reconstitution)	50 mg/mL
Gélules	
Acétazolamide	25 mg ; 90 mg
Acide acétylsalicylique	4 mg ; 5 mg ; 10 mg ; 20 mg ; 50 mg ; 75 mg
Amiodarone	10 mg ; 25 mg ; 45 mg ; 50 mg ; 60 mg ; 65 mg ; 70 mg ; 80 mg
Amlodipine	0,3 mg ; 1,25 mg ; 2,5 mg
Arachide	2 mg ; 4 mg ; 6 mg ; 10 mg ; 20 mg ; 40 mg ; 60 mg ; 80 mg ; 400 mg
Benzoate de sodium	400 mg ; 500 mg
Betaxolol	0,5 mg ; 2 mg ; 5 mg
Carbimazole	0,8 mg
Carvédilol	0,2 mg ; 0,5 mg ; 0,75 mg ; 0,8 mg ; 1 mg ; 2 mg ; 2,5 mg ; 3 mg ; 4,8 mg ; 5 mg
Citrulline	250 mg ; 400 mg ; 500 mg ; 600 mg
Clopidogrel	17 mg ; 25 mg
Créatine	500 mg
Cyclosérine	25 mg
Cystine	50 mg ; 100 mg
Dantrolène	5 mg ; 10 mg
Dexaméthasone	1 mg ; 2 mg ; 3 mg ; 4 mg ; 5 mg ; 10 mg
Dextrine maltose	400 mg
Diazoxide	5 mg
Duocal	500 mg
Enalapril	1 mg
Ethambutol	50 mg ; 160 mg ; 200 mg ; 300 mg
Flécaïne	10 mg
Galactose	500 mg
Glycine	75 mg ; 100 mg ; 200 mg ; 600 mg
Hydrochlorothiazide	6,25 mg
Isoleucine	10 mg ; 50 mg
Letermovir	30 mg ; 120 mg
Lévodopa/bensérazide	1 mg/0,25 mg ; 4 mg/1 mg ; 5 mg/1,25 mg ; 10 mg/2,5 mg ; 15 mg/3,75 mg ; 30 mg/7,5 mg
Lévofloxacine	120 mg ; 175 mg ; 330 mg
Mélatonine	1 mg ; 3 mg ; 5 mg
Morphine LP	2,5 mg
Morphine LP	5 mg
Nicardipine	1 mg ; 5 mg
Phosphate de pyridoxal	25 mg ; 40 mg ; 50 mg ; 60 mg ; 70 mg ; 100 mg

Propranolol	1 mg ; 2 mg ; 5 mg ; 10 mg
Pyridostigmine	0,5 mg ; 1 mg ; 2 mg ; 5 mg ; 10 mg ; 20 mg
Pyridoxine	5 mg ; 30 mg ; 40 mg ; 70 mg
Priméthamine	1 mg ; 2,5 mg ; 4,5 mg ; 5 mg ; 10 mg
Quinidine	50 mg ; 100 mg
Riboflavine	10 mg ; 30 mg ; 50 mg ; 200 mg
Sévélamer carbonate	96 mg
Sotalol	10 mg
Sulfadiazine	20 mg ; 50 mg ; 250 mg ; 375 mg
Tétrabénazine	30 mg
Tétracycline chlorydrate	20 mg ; 125 mg
Thiamine	10 mg ; 50 mg ; 100 mg
Topiramate	2 mg ; 5 mg
Valine	50 mg
Sachets	
D-galactose	2 g ; 10 g ; 12 g
Solution intra rectale	
Pentobarbital	10 mg/mL
Pommades et crèmes	
Orabase® - Diprolène	
Cold cream – glycérolé d'amidon	
Pommade à l'argent colloïdal	15 g/200 mL ; 7,5 g/50 mL
Pommade au Questran®	
Vaseline salicylée	5%
Pommade à l'urée	
Poudres	
Béta-hydroxybutyrate de sodium	12 g ; 36 g ; 45 g ; 72g
Citrate de potassium	9 g
Glucose anhydre	Selon poids patient
Lactose monohydraté	Selon poids patient
Saccharose	Selon poids patient

Annexe 4 – Dossier de préparation des gélules de clonidine 20 µg

DOSSIER DE PREPARATION

PARTIE 1 : VALIDITE TECHNICO-REGLEMENTAIRE DE LA PREPARATION

1. RENSEIGNEMENTS SUR LA PREPARATION

Dénomination de la préparation: Clonidine gélule 0,020mg

Formule de la préparation :

Substance(s) active(s) Clonidine
 Dosage(s) 0,020 mg
 Excipient(s) Lactose micronisé
 Conditionnement primaire Gélule

Forme pharmaceutique Gélule

Autre :

Population ciblée : Pédiatrie

Modalité d'administration Gélules (capsules)

Classe thérapeutique (ATC²⁴) de la (ou des) substance(s) C02AC01

Réalisation de la préparation selon les textes réglementaires en vigueur :

Interdiction d'utilisation : Non SI oui, Référence à joindre au dossier
 Restriction d'utilisation : Non SI oui, Référence à joindre au dossier

Références :

Cas de pharmacovigilance connu, déclaré sur la substance active : NE SAIT PAS

2. POSITIONNEMENT DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE (INTERET)

Existence d'une ou plusieurs spécialités adaptées (AMM, ATU, autres procédures d'autorisation) NON
 SI OUI, laquelle?

Existence d'une formule au Formulaire national ? NON

Justification de la préparation Absence de dosage adapté pour la pédiatrie.

Données bibliographiques disponibles : Pediatric and Neonatal dosage handbook with international trade names index

Dans le cadre de l'indication OUI

Si OUI, préciser les références Pediatric and Neonatal dosage handbook with international trade names index

Dans le cadre de la classe thérapeutique Non

Si OUI, préciser les références

Autre :

3. VALEUR AJOUTEE DE LA PREPARATION

OUI

Justifier :

Comprimé sécable à 0,15mg non adapté à la pédiatrie

4. EVALUATION DU RISQUE DE LA PREPARATION

Résultat de l'analyse de risques

Catégorie 3

Liste 2; dangereux, toxique

5. FAISABILITE TECHNIQUE

Locaux/équipements/ documentation/ personnels :

Locaux permettant de garantir la qualité des préparations

OUI

Si NON, préciser

Présence de procédures liées au circuit des matières premières à usage pharmaceutique

OUI

Si NON, préciser

Présence de procédures et modes opératoires liés à la préparation de la forme pharmaceutique demandée et articles de conditionnement

OUI

Personnel formé et qualifié à la réalisation de la forme pharmaceutique

OUI

Analyse de la formule de la préparation

Matière(s) première(s) disponible(s) de qualité pharmaceu

OUI

Maîtrise du procédé de préparation :

OUI

Recherche de données d'incompatibilité :

PAS CONNU

Si oui, quelle action est réalisée

6 DECISION FINALE

Considérant la valeur ajoutée, l'évaluation du risque et la faisabilité technique de la préparation, le pharmacien responsable décide de réaliser la préparation :

OUI

Si NON, justifier

Signature du pharmacien responsable en charge des préparations

Sonia MITRESKI

Date

avr-23

DOSSIER DE PREPARATION

PARTIE 2 : LA PREPARATION ET SON PROCEDE

A - INFORMATION GENERALE

1. STATUT DE LA PREPARATION

Type de préparation

Préparation magistrale

Catégorie de la préparation (voir annexe II : tableau d'analyse de risque) :

2. MATIERE(S) PREMIERE(S) A USAGE PHARMACEUTIQUE

Substance(s) active(s)

DCI	Etat Physico-chimique (sel, poudre, liquide...)	Fournisseurs	Si déconditionnement à partir d'une spécialité, 1. Justifier 2. NOM de la spécialité 3. Liste Excipients	Fiches de Données de Sécurité (FDS) – RCP./ du fournisseurs... Conditions	Condition de Conservation & de Stockage
Clonidine	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche	INRESA	NA		Ambiant

Excipient(s)

DCI	Etat Physico-chimique (sel, poudre, liquide...)	Fournisseurs Autorisés	Critères de Choix (granulométrie, qualité...)	Fiches de Données de Sécurité (FDS)	Condition de Conservation & de Stockage
Lactose micronisé	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche	INRESA	/	Aucunes informations	Ambiant

Précautions

Vis à vis des **produits** : Substance active pouvant présenter un risque pour la santé selon la définition du CSP

H301 : Toxique en cas d'ingestion
H330 : Mortel par inhalation

Vis-à-vis des **opérateurs** : Femme enceinte ou allaitante, niveau d'habilitation :

RAS

Vis-à-vis de l'accès à certains locaux : Réalisation de produits stériles

Préparation non stérile

Autre :

B - PREPARATION

Nombre d'unités par lot

100

Formule des lot(s)

	Substance(s) Active(s)	Excipient(s)
Quantité unitaire	0,00002g	0,21mL
Proportion par lot	0,002g	21mL

Lieu(x) de préparati Préparatoire non stérile

Operations Pharmaceutiques	1-	2-	3 -	4 -	5 -
Lieux	Préparatoire non stérile				
Matériel utilisé	Gélulier, mortier, pilon, cure mortier, éprouvette, cupule, spatule				
Equipement Utilisé	Gant non stérile Masque chirurgical Lunette de protection				
Habilitation du Personnel	Personnel formé et habilité				
Qualifications	Qualification des équipements (balance connectée)				
Maîtrise environnement (nettoyage, type de zone)	Vérifier la propreté de la paillasse et du matériel				

Préciser le ou les lieux où se déroulent les opérations pharmaceutiques associées à la préparation.

- Les conditions particulières d'utilisation des locaux ou zones liés à la préparation sont décrites ici.

☒ Renvoi aux procédures liées aux utilités (niveau d'habilitation nécessaire / maîtrise de l'environnement / qualification / nettoyage / habillement / formation...)

Matériel et équipement à utiliser

Matériels	Equipements
Gélulier	Gant non stérile
Mortier et cure mortier	Masque chirurgical
Pilon	Lunette de protection
Eprouvette	Surblouse
Cupule	Charlotte
Spatule	

Description du procédé de préparation

Protection des MPUP

Lumière

Humidité

Température

Oxygène

Protection des Opérateurs

Oui (EPI)

Protection des Contaminations croisées :

Matériel dédié ou à usage unique,
Utilisation de protections collectives
Utilisation de protections individuelles

Ordre et modalités d'ajout des différents constituants :

- 1- pesée substance active
- 2- ajout excipient en faible quantité dans éprouvette
- 3- ajout substance active
- 4- ajout excipient pour réaliser le qsp
- 5- mélange de l'ensemble dans le mortier
- 6- mise en gélule

Conditions de stockage intermédiaire :

Produits intermédiaires et/ou Produits finis en Quarantaine	NA	
	Lieux	Durée
Produits Intermédiaires	/	/
Produits Finis en Quarantaine	Conserver à température ambiante dans l'armoire de quarantaine	Variable, en attente du retour du contrôle labo

C - CONDITIONNEMENT DE LA PREPARATION

Préciser le conditionnement final de la préparation :
 o type de conditionnement, suremballage éventuel, ...
 o nature du matériau de conditionnement (ex : type de verre, type de matériaux plastiques ...)

Conditionnement en gélule
 Suremballage en blister

Articles de conditionnement

Dénomination	1- Gélule n°4 incolore	2-	3 -	4 -	5 -
Fournisseur	LGA				
Condition de conservation	Ambiant				
Lieux de stockage dans la pharmacie	Préparatoire non stérile et réserve				

Lieux de conditionnement

Préciser le ou les lieux où se déroulent les opérations de conditionnement de la préparation.
 - Préciser les conditions particulières d'utilisation du ou des lieux de conditionnement en fonction de la préparation.
 Renvoi aux procédures liées aux utilités (niveau d'habilitation nécessaire / maîtrise de l'environnement/qualification /nettoyage / habillement / formation...)

Préparatoire non stérile

Matériel et équipement à utiliser

Lister le matériel, les équipements à utiliser pour le conditionnement de la préparation.
 - Préciser les conditions particulières d'utilisation du matériel de conditionnement en fonction de la préparation.
 Renvoi aux procédures d'utilisation du matériel, des équipements et qualification.

Personnel formé et habilité
 Gélulier de 100 gélules
 Conditionnement en blister après réception du résultat de conformité du laboratoire de contrôle

Description du procédé de conditionnement

Lister le matériel, les équipements à utiliser pour le conditionnement de la préparation.
 - Préciser les conditions particulières d'utilisation du matériel de conditionnement en fonction de la préparation.
 Renvoi aux procédures d'utilisation du matériel, des équipements et qualification.

Manuel utilisation gélulier et chargeur

Stabilité et stockage de la préparation terminée

Préciser les éléments nécessaires pour évaluer une date limite de péremption (chapitre 6) et des conditions de stockage comme par exemple :

- o les éléments bibliographiques et/ou études réalisées portant sur la stabilité et/ ou aux conditions de conservation de la préparation terminée
- o les éléments bibliographiques et/ou études réalisées portant sur les interactions contenant contenu.

Date limite de péremption
: 12 mois

Date limite d'utilisation
après ouverture : 24h

Etiquetage

Description de l'étiquetage

o Cf. décret n°2012-1201 (indiquer les liens CSP)

o Site ANSM29

Un modèle d'étiquetage est à conserver dans le dossier de préparation



DOSSIER DE PREPARATION

PARTIE 3 : SPECIFICATIONS, CONTROLE(S) ET ASSURANCE DE LA QUALITE DE LA PREPARATION

Joindre la fiche de contrôle BP prep

1. CONTRÔLE DU PROCEDE

Contrôle des éléments liés à la préparation

Vérifier la concordance entre la fiche de préparation et la préparation réalisée

Vérification MPUP :	réception	oui
	libération	oui
	étiquetage	oui
	N° lot	oui
	DLU	oui
	Calcul (masse/volume, concentration)	oui
	conditionnement « intermédiaire » est conforme	NA

Contrôle des paramètres critiques du procédé de préparation

Liste des contrôles réalisés	oui
Eléments d'enregistrement	informatique
Concordance entre les quantités produites et les quantités attendues	entre +/- 10%
rendement mini attendu	oui (ex: perte gélule lors mise en gélule à notifier)
pertes eventuelles	

2. CONTROLE QUALITE

Contrôles pharmacotechniques

Contrôle organoleptiques	oui
Essai d'uniformité de masse	oui
Autres contrôles	/

Contrôles physico-chimiques

Uniformité de teneur	Technique d'analyse utilisée	préparation ponctuelle, non développée
	Description du test et/ou renvoi à une procédure	NA
	indiquer l'échantillonnage (nombre d'unités utilisées)	10 gélules

Contrôles microbiologiques

indiquer l'échantillonnage (nombre d'unités utilisées)	NA
Description du test et/ou renvoi à une procédure	NA

Autre(s) contrôle(s)

3. CONTROLE DE LA CONFORMITE DE L'ETIQUETAGE ET DU RESPECT DES PROCEDURES D'ASSURANCE QUALITE

Contrôle de l'étiquetage

Concordance de l'étiquetage avec la réglementation (cf. décret étiquetage)	oui
Concordance entre la DLU de la préparation terminée et la DLU des MPUP et des AC	oui

Concordance entre l'étiquetage et les MPUP mises en oeuvre	oui
Concordance avec la prescription de la préparation.	oui si magistrale

Contrôle du respect des procédures d'assurance qualité

Habilitation des personnels	oui
Maintenances des locaux	oui
Contrôles environnementaux	NA (PNS)

Annexe 5 - Questionnaire à destination des services de soin



Mini-enquête sur la clonidine

La clonidine voie orale a été disponible sous différentes formes galéniques dans votre service : comprimés de Catapressan® écrasés dilués dans l'eau, gélules à ouvrir préparées par la pharmacie, puis forme buvable de clonidine.

Dans l'objectif de répondre au mieux aux besoins des patients et des équipes soignantes, nous vous proposons de compléter et de retourner ce petit questionnaire (durée estimée : 5-10 min) sur la forme buvable de clonidine mise à votre disposition dernièrement.

- 1 Rencontrez-vous des difficultés avec cette nouvelle forme galénique lors de la **préparation des doses** ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui, lesquelles ?

Ces difficultés étaient-elles présentes avec les précédentes formes galéniques ? ☐ Oui ☐ Non

- 2 Rencontrez-vous des difficultés avec cette nouvelle forme galénique lors de l'**administration** proprement dite ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui, lesquelles ?

Ces difficultés étaient-elles présentes avec les précédentes formes galéniques ? ☐ Oui ☐ Non

- 3 Constatez-vous des **avantages** à la forme actuelle par rapport aux précédentes ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, lesquels ?

- 4 Constatez-vous des **inconvénients** à la forme actuelle par rapport aux précédentes ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, lesquels ?

- 5 Constatez-vous un changement dans l'**acceptabilité** de l'administration de clonidine par les patients (positif ou négatif) ?

- 6 Considérez-vous avoir reçu les **informations** nécessaires au bon usage de cette nouvelle forme galénique lors de sa mise à disposition ?

☐ Oui ☐ Non

Si non, quelles informations auriez-vous souhaité recevoir ?

Merci pour votre participation

Service pharmacie - Clocheville (juillet 2024)

Annexe 6 – 1^{er} questionnaire envoyé aux établissements sur les préparations de clonidine

Dans quel établissement exercez-vous ? *

Votre PUI fabrique-t-elle une préparation de clonidine ? *

☐ Oui

☐ Non et ce n'est pas envisagé

☐ Non mais c'est envisagé/en cours de mise en place

S'agit-il d'une préparation hospitalière ou d'une préparation magistrale ?

☐ Préparation hospitalière

☐ Préparation magistrale

Quelle est la forme galénique produite/envisagée ?

☐ Solution buvable

☐ Gélule

☐ Autre

Quels sont les dosages/concentrations réalisé(e)s/envisagé(e)s ?

Quel(s) excipient(s) entre(nt) dans la composition de la préparation retenue ?

Un contrôle analytique est-il réalisé sur la préparation finale ?

☐ Oui

☐ Non

Si oui, quelle est la méthode de dosage employée ?

Dans votre établissement, avez-vous eu connaissance de la survenue d'évènements indésirables graves impliquant cette préparation (exemple : erreur de dilution, erreur de calcul de dose lors de l'administration, ...) ?

☐ Oui

☐ Non

Commentaire libre/remarque

Annexe 7 – 2nd questionnaire envoyé aux établissements sur les solutions buvables

Dans quel établissement exercez-vous ? *

Comment avez-vous choisi les excipients entrant dans la composition de votre solution buvable ?

Avez-vous réalisé une étude de stabilité ? *

- ☐ Oui
☐ Non

Vous êtes-vous basés sur des données bibliographiques ? *

- ☒ Oui
☐ Non

Si oui, lesquelles ? *

Dans votre procédé de préparation, produisez-vous une solution mère puis une solution fille ? *

- ☒ Oui
☐ Non

Quelles sont les modalités de conservation de la solution mère ? *

- ☐ Température ambiante
☐ Frigo

Quelle est la durée de stabilité avant ouverture de la solution mère ?

Quelle est la durée de stabilité après ouverture de la solution mère ?

Quelle sont les modalités de conservation de la solution fille ? *

- ☐ Température ambiante
☐ Frigo

Quelle est la durée de stabilité avant ouverture de la solution fille ?

Quelle est la durée de stabilité après ouverture de la solution fille ?

Si vous réalisez un contrôle analytique, est-il effectué sur la solution mère, la solution fille ou les deux ? *

- ☐ Sur la solution mère
☐ Sur la solution fille
☐ Sur les deux

Dans votre procédé de préparation, produisez-vous une solution mère puis une solution fille ? *

☐ Oui

☒ Non

Si non, comment procédez-vous ?

Quelles sont les modalités de conservation de la solution buvable ? *

☐ Température ambiante

☐ Frigo

Quelle est la durée de stabilité avant ouverture de la solution buvable ?

Quelle est la durée de stabilité après ouverture de la solution buvable ?

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) NZEYIMANA Elsa

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 22114621t

N° Thèse : 78

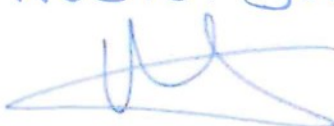
Nom et Prénom : NZEYIMANA Elsa

Sujet : Mise en place d'une solution buvable de clonidine en pédiatrie au centre hospitalier universitaire de Tours et validation d'une méthode de dosage par chromatographie liquide à haute performance

Tours, le : 05/05/2025

Le(s) Directeur(s) de Thèse : Mme MITRESKI Sonia

Nom(s) et signature(s)

MITRESKI Sonia


**Vu et
Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NZEYIMANA Elsa

N° 78

TITRE DE LA THÈSE

Mise en place d'une solution buvable de clonidine en pédiatrie au centre hospitalier universitaire de Tours et validation d'une méthode de dosage par chromatographie liquide à haute performance

Peu de médicaments disponibles sur le marché ont une forme galénique et un dosage adaptés à la population pédiatrique. Devant ce constat les pharmacies à usage intérieur (PUI) produisent des préparations magistrales et des préparations hospitalières.

À l'hôpital pédiatrique de Clocheville du Centre Hospitalier Universitaire de Tours, les services de réanimation pédiatrique et de soins de suite et réadaptation ont fait remonter à la PUI le besoin de production d'une forme orale de clonidine. Il s'agit d'un agoniste des récepteurs alpha-2 adrénergiques utilisé en pédiatrie dans différentes indications telles que l'hypertension artérielle, le sevrage aux opiacés, l'épargne morphinique et le traitement de la spasticité musculaire.

L'objectif de ce travail est de présenter la démarche ayant abouti à la fabrication d'une forme buvable de clonidine, la validation de la méthode de dosage de cette nouvelle préparation ainsi que le retour d'expérience des services de soin sur son utilisation.

Les recherches bibliographiques, les contraintes liées aux équipements disponibles et l'analyse des événements indésirables graves ont permis de déterminer la forme galénique la plus adaptée.

Les travaux menés au laboratoire de contrôle ont abouti à la validation d'une méthode de dosage par chromatographie liquide à haute performance de la solution buvable de clonidine 0,0 1mg/mL. Le dosage systématique de la préparation reste cependant à mettre en place.

Les retours des services de soins ont mis en évidence des pistes d'amélioration, notamment l'unité affichée sur l'étiquetage de la préparation, qui permettront de réduire le risque d'erreur lors de la préparation des doses à administrer et de sécuriser la prise en charge médicamenteuse des patients.

MOTS-CLÉS : clonidine ; préparations pharmaceutiques ; pédiatrie ; méthode de dosage

JURY

Président :

M. ALLOUCHI Hassan, Pharmacien, Professeur des Universités, CHRU Tours

Membres :

Mme MITRESKI Sonia, Pharmacien, Praticien hospitalier, CHRU Tours

M. DOUEZ Emmanuel, Pharmacien, Assistant Hospitalier Universitaire, CHRU Tours

Mme FORGET Julie, Pharmacien, Praticien hospitalier, CHRU Tours

Mme HERVÉ AUBERT Katel, Pharmacien, Maître de conférences des Universités, Faculté de pharmacie de Tours

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Le 23 octobre 2024 à la Faculté de Pharmacie de Tours.