UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Section des sciences pharmaceutiques

FACULTÉ DES SCIENCES
Professeur André Pannatier

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE
Unité de nutrition clinique

FACULTÉ DE BIOLOGIE ET DE MÉDECINE
Professeur Michel Roulet

Administration de médicaments par sonde d'alimentation naso–gastrique: étude in vitro et in vivo d'une médication modèle de bromazépam, oméprazole et paracétamol

THÈSE

présentée à la
Faculté des sciences de l'Université de Genève pour obtenir le grade de Docteur ès sciences, mention sciences pharmaceutiques

par

Grégory Podilsky

de

Dole (F) et Romont (FR)

Thèse N° 3873

Genève
Atelier d'impression de la section de physique
2008

UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

FACULTÉ DES SCIENCES

Doctorat ès sciences
mention sciences pharmaceutiques

Thèse de *Monsieur Grégory PODILSKY*

intitulée :

"Administration de médicaments par sonde naso-gastrique : étude *in vitro* et *in vivo* d'une médication modèle de bromazépam, oméprazole et paracétamol"

La Faculté des sciences, sur le préavis de Messieurs A. PANNATIER, professeur associé et directeur de thèse (Section des sciences pharmaceutiques et Service de pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse), M. ROULET, professeur et codirecteur de thèse (Service de l'Unité de nutrition du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse), J.-L. VEUTHEY, professeur ordinaire (Unité de pharmacie analytique), Th. BUCLIN, docteur (Service de pharmacologie clinique du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse) et de Madame N. ZERROUK, docteur (Université René Descartes, Paris V, Laboratoire de pharmacie galénique, Paris, France) autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 9 juillet 2007

Thèse - 3873 -

Le Doyen, Jean-Marc TRISCONE

N.B.- La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives aux thèses de doctorat à l'Université de Genève".

Nombre d'exemplaires à livrer par colis séparé à la Faculté : - 7 -

Remerciements

Ce travail de thèse a été conduit dans le service de pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) sous la direction du Pr. André Pannatier, Chef de service. Je tiens à lui adresser mes plus vifs remerciements pour la confiance qu'il m'a témoignée, son engagement, son dynamisme et son soutien dans le cadre de ce projet. Parallèlement à ce travail, il m'a offert l'opportunité d'accroître mon expérience pharmaceutique en milieu hospitalier en me confiant la responsabilité de l'unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques du CHUV. Parfois difficiles à concilier, ces deux responsabilités m'ont apporté quelques années des plus enrichissantes.

Merci au Pr. Michel Roulet, Chef de l'Unité de Nutrition Clinique du CHUV qui a assuré la co-direction de ce travail. Son expérience et ses conseils ont permis d'aborder au mieux les aspects cliniques de ce travail. Son dynamisme tout comme sa parole rassurante et motivante ont été des appuis efficaces et appréciées.

Toute ma gratitude au Dr. Lina Berger, responsable du secteur contrôle de qualité de la pharmacie du CHUV, pour son investissement de tous les instants un niveau de tous les aspects analytiques de ce travail. Elle a mis sans réserve à ma disposition son expérience, son temps et sa passion pour le mode analytique et pharmaceutique. Merci également à Isabelle Rothen, Christophe Ferrari et Sebastien Mosset pour leur aide dans la réalisation différents dosages.

Ma reconnaissance va au Pr. Jérôme Biollaz ainsi qu'au Dr. Thierry Buclin pour leurs conseils, leur soutien et leur participation dans la préparation et la réalisation de l'essai clinique mené au sein de leur division de Pharmacologie Clinique. La réussite de cette phase importante n'aurait pas non plus été possible sans l'expérience, l'encadrement et l'énergie motivante de Monique Appenzeller, laborantine de la division.

Merci à Isabelle Bordier, infirmière de l'UNC, Isabelle Larpin, Diététicienne de l'UNC et Maribelle Herrantz-Garcia, Laborantine du service de gastroentérologie pour leur aide précieuse apportée à cette étude lors des poses de sonde naso-gastriques.

Merci également à Isabelle Larpin, diététicienne du l'Unité de Nutrition Clinique, qui m'a éclairé par son aide à de nombreuses reprises et tout au long de ce travail.

Ma gratitude va aussi aux huit volontaires avec lesquels nous avons pu mener cette étude dans les meilleures conditions.

Ayant, en parallèle de ce travail, conduit l'unité de reconstitution des cytotoxiques du CHUV, je tiens à remercier Charlotte Bornemisza, Valia Humbert-Delaloye et Céline Bourguignon qui m'ont épaulé dans cette charge afin de pouvoir me consacrer pleinement à certaines étapes clé de ce travail.

Un tout grand merci à Thierry Bochud, avec qui j'ai partagé les bancs de l'école depuis l'ère enfantine, et avec qui j'ai découvert une nouvelle discipline, les petits "apéros" des mathématiques et des statistiques. Durant ces nombreux rendez-vous, j'ai pu bénéficier de ses multiples conseils et explications mathématico-statistiques tout en découvrant nombre de breuvages intéressants.

Ce travail, bien qu'immensément riche en émotions de toutes sortes, n'aurait jamais eu la même saveur sans la présence de ma Vieille Complice, Anne-Laure Sidler-Moix, avec qui, en plus de partager le même bureau, j'ai partagé les hauts et les bas de cette longue aventure.

Je souhaite exprimer mes remerciements à mes nombreux collègues qui m'ont soutenu, motivé et aider à mener ce travail à bien. Merci Marie-Christine Grouzmann, Stéphane Gloor, Florence Wolfender, Catherine Suard, Stephanie Maier, Ermindo Di Paolo, Hassan Qorchi et Bertrand Hirschi.

Pour terminer, je tiens à dire simplement et sincèrement … MERCI … à mes parents, qui, durant toutes ces années ont toujours allié soutien et sacrifices pour que mes aspirations puissent voir le jour dans les meilleures conditions possibles.

La phrase la plus excitante à entendre en science, celle qui annonce de nouvelles découvertes, n'est pas "Eureka", mais plutôt "Tiens, c'est marrant..."

Isaac Asimov (1920-1992)

Publications, posters et communications

Publications

G. Podilsky, A. Pannatier, Administration de médicaments par sonde d'alimentation entérale, État des lieux et développement d'une méthode de dosage de quatre médicaments dans une formule nutritive , Travail de diplôme, DESS 2000-2003

G. Podilsky, M. Berger, B. Testa, A. Pannatier, Development and validation of an HPLC method for the simultaneous monitoring of bromazepam and omeprazole, J Liqu Chrom & Rel Technol (*article soumis*)

Poster

G. Podilsky, M. Roulet, A. Pannatier, Administration des médicaments par sonde d'alimentation entérale: état des lieux dans trois services médico-chirurgicaux, présenté aux 10^{e} Journées Franco-Suisses de Pharmacie Hospitalière. Genève, Suisse, 10.2001

Communications orales

G. Podilsky, A. Pannatier, "Médicaments et Nutrition entérale, Etat des lieux", Colloques de Pharmacie et de Pharmacologie clinique. Lausanne, Suisse, 6.2001

G. Podilsky, A. Pannatier, "Administration de médicaments par sonde d'alimentation entérale, État des lieux et développement d'une méthode de dosage de quatre médicaments dans une formule nutritive", Présentation du travail de diplôme, DESS 200-2003. Genève, Suisse, 2.2003.

G. Podilsky, M. Roulet, A. Pannatier, "Nutrition entérale et administration de médicaments", communication faite au Colloque Scientifique de la pharmacie des HUG. Genève, Suisse, 05.2003.

G. Podilsky, M. Roulet, A. Pannatier, "Médicaments et Nutrition entérale", communication faite aux Journées Lausannoises de Nutrition Clinique de Soins intensifs. Lausanne, Suisse, 11.2005

Table des matières

Résumé *12*

Chapitre I Introduction *1*

1. Historique **2**

2. Les sondes d'alimentation entérale **6**

2.2 Sondes naso-gastriques 7
2.3 Sondes naso-duodénales et naso-jéjunales 7
2.4 Sondes de gastrostomies 8
2.5 Le bouton de gastrostomie 8
2.6 Sondes de gastro-jéjunostomie 9
2.7 Sonde de jéjunostomie 9
2.8 Sondes de pharyngostomie cervicale 9

3. Les solutions nutritives **10**

3.1 Mélanges polymériques 11
3.2 Mélanges oligomériques ou semi-élémentaires 11
3.3 Mélanges élémentaires 12
3.4 Mélanges nutritifs spécifiques 12
3.4.1 Mélanges pour l'insuffisance rénale 12
3.4.2 Mélanges pour l'insuffisance hépatique 13
3.4.3 Mélanges pour l'insuffisance respiratoire 13
3.4.4 Mélanges pour le diabète 14
3.4.5 Mélanges nutritifs immunomodulateurs 14

4. Les modes d'administration **15**

4.1 Techniques d'administration 15
4.1.1 Le bolus à la seringue 15
4.1.2 L'instillation par gravité 15
4.1.3 L'instillation par pompe 15
4.2 Chronologie d'administration 16
4.2.1 L'administration continue 16
4.2.2 L'administration nocturne 16
4.2.3 L'administration discontinue 16

5. Assistance nutritionnelle entérale et médicaments **17**

5.1 L'influence de la malnutrition protéino-énergétique 18
5.2 La problématique des incompatibilités et des interactions médicamenteuses 18
5.2.1 Incompatibilités médicaments-médicaments 19
5.2.2 Incompatibilité médicament-sonde 19
5.2.3 Incompatibilités et interactions médicaments-nutriments 20
5.3 Modification des formes galéniques 24
5.3.2 Comprimés simples 29
5.3.3 Comprimés buccaux et sublinguaux 31
5.3.4 Formes gastro-résistantes 31
5.3.5 Médicaments solides à libération modifiée 32
5.3.6 Agents toxiques 32
5.3.7 Capsules 33
5.3.8 Formes liquides 33
5.4 Phénomènes d'occlusion des sondes 35

6. Recommandations **39**

7. Soutien pharmaceutique dans l'assistance nutritionnelle entérale **43**

8. Synthèse et objectif du travail de thèse **48**

Chapitre II Evaluation de la pratique au CHUV *51*

1. Introduction **52**

2. Méthode **53**
2.1 Études des dossiers infirmiers et Kardex 54
2.1.1 Grille de saisie 54
2.1.2 Recueil des données dans les unités de soins 54
2.2 Observation directe de cas témoins 55

3. Résultats **56**
3.1 Recueil des données 56
3.2 Observation des soignants 62
3.2.1 Sélection des médicaments 63
3.2.2 Préparation des médicaments 64

4. Discussion **68**

5. Conclusions **71**

Chapitre III Etude in vitro ***73***

1. Introduction **74**
1.1 Objectifs 74
1.2 Le modèle thérapeutique 75
1.2.1 Dafalgan® Comprimé effervescent 1 g 75
1.2.2 Antramups® 10 mg 77
1.2.3 Lexotanil® 3 mg 80
1.2.4 Phenhydan® 100 mg 82
1.2.5 Isosource® Energy 84

2. Protocole d'étude **85**
2.1 Produits chimiques 85
2.2 Teneur en principe actif des spécialités utilisées 85
2.3 Equipements 86
2.4 Préparation des médicaments 88
2.4.1 Préparation du Dafalgan® Comprimé effervescent 1g 88
2.4.2 Préparation de l'Antramups® 20 mg 88
2.4.3 Préparation du Lexotanil® 3 mg 88
2.4.4 Préparation du Phenhydan® 100 mg 88
2.5 Simulations d'administration par sonde 89
2.6 Préparation des échantillons 89

3. Dosage des échantillons **90**
3.1 Produits chimiques 90
3.2 Equipements 91
3.3 Procédure expérimentale de la méthode BOP 92
3.3.1 Préparation des solutions 92
3.3.2 Conditions chromatographiques de la méthode BOP 92
3.4 Validation de la méthode BOP 93
3.4.1 Sélectivité 95
3.4.2 Fonction de réponse 96
3.4.3 Linéarité 96
3.4.4 Précision 97
3.4.5 Exactitude 98
3.4.6 Limite de détection 99
3.4.7 Intervalle de dosage 99
3.5 Procédure expérimentale de la méthode PAC 99
3.5.1 Préparation des solutions 99
3.5.2 Conditions chromatographiques de la méthode PAC 100
3.6 Validation de la méthode PAC 101
3.6.1 Sélectivité 101
3.6.2 Fonction de réponse 102
3.6.3 Linéarité 103
3.6.4 Précision 103

3.6.5 Exactitude ... 104
3.6.6 Limite de détection ... 104
3.6.7 Intervalle de dosage ... 104

4. Résultats ... 105

5. Discussion ... 106

6. Conclusions ... 108

Chapitre IV Etude in vivo ... 109

1. Introduction ... 110

2. Protocole d'étude ... 110
2.1 Sélection des sujets ... 110
2.2 Méthode d'investigation ... 111
2.2.1 Administration des médicaments par sonde naso-gastrique ... 111
2.2.2 Administration des médicaments par voie orale ... 113
2.2.3 Prélèvement des échantillons ... 114

3. Dosage plasmatique du paracétamol ... 116
3.1 Produits chimiques ... 116
3.2 Produits biologiques ... 116
3.3 Équipements ... 116
3.4 Procédure expérimentale ... 117
3.4.1 Préparation des solutions ... 117
3.4.2 Préparation des échantillons ... 118
3.4.3 Conditions chromatographiques ... 118
3.5 Validation de la méthode ... 120
3.5.1 Sélectivité ... 121
3.5.2 Fonction de réponse (courbe de calibration) ... 121
3.5.3 Linéarité ... 121
3.5.4 Précision ... 122
3.5.5 Exactitude ... 122
3.5.6 Limite de détection ... 122
3.5.7 Limite de quantification et intervalle de dosage ... 123
3.6 Discussion ... 123

4. Dosage plasmatique simultané du bromazépam et de l'oméprazole ... 124
4.1 Produits chimiques ... 124
4.2 Produits biologiques ... 124
4.3 Équipements ... 125
4.4 Procédure expérimentale ... 125
4.4.1 Préparation des solutions ... 125
4.4.2 Préparation des échantillons ... 127
4.4.3 Conditions chromatographiques ... 127
4.5 Validation de la méthode pour le dosage ... 129
4.5.1 Sélectivité ... 129
4.5.2 Fonction réponse (courbe de calibration) ... 129
4.5.3 Linéarité ... 130
4.5.4 Précision ... 131
4.5.5 Exactitude ... 131
4.5.6 Limite de détection ... 132
4.5.7 Limite de quantification et intervalle de dosage ... 132
4.6 Discussion ... 133

5. Résultats ... 134
5.1 Paracétamol (Dafalgan® Comprimé effervescent) ... 135
5.1.1 Courbes de concentrations individuelles des 8 volontaires en fonction du mode d'administration ... 135
5.1.2 Courbes de concentrations moyennes en fonction du mode d'administration ... 136
5.1.3 Résultats individuels après administration par voie orale et par sonde naso-gastrique ... 137
5.2 Oméprazole (Antramups®) ... 138

5.2.1 Courbes de concentrations individuelles des 8 volontaires en fonction du mode d'administration 138
5.2.2 Courbes de concentrations moyennes en fonction du mode d'administration 139
5.2.3 Résultats individuels après administration par voie orale et par sonde naso-gastrique 140
5.3 Bromazépam (Lexotanil®) 141
5.3.1 Courbes de concentrations individuelles des 8 volontaires en fonction du mode d'administration 141
5.3.2 Courbes de concentrations moyennes en fonction du mode d'administration 142
5.3.3 Résultats individuels après administration par voie orale et par sonde naso-gastrique 143

6. Analyse pharmacocinétique 144
6.1 Estimateurs pharmacocinétiques 144
6.2 Analyse statistique 151
6.2.1 Comparaison statistique 151
6.2.2 Analyse de bioéquivalence 152

7. Discussion 161
7.1 Dafalgan® Comprimé effervescent 161
7.2 L'Antramups® 163
7.3 Lexotanil® 166

8. Conclusion 167

Chapitre V Conclusions et perspectives 169

Références 172

Annexes 183

Résumé

En 1790, John Hunter administrait la première médication par l'intermédiaire d'un dispositif d'alimentation entérale artificielle. Plus de trois siècle plus tard, et malgré un intérêt thérapeutique sans cesse croissant, les praticiens ne maîtrisent toujours pas cette pratique, faute de données pharmaceutiques robustes et exploitables.

Au sein du CHUV, le service de pharmacie a décidé d'initier en collaboration avec l'unité de nutrition clinique et la division de pharmacologie clinique, un axe de recherche visant une prise en charge plus efficace de ce mode d'administration.

Un état des lieux réalisé dans différents services du CHUV a tout d'abord permis d'objectiver cette problématique et a confirmé la nécessité de développer une démarche visant à l'amélioration des pratiques.

Dans ce but, l'administration par sonde d'un modèle thérapeutique, composé de 3 spécialités couramment utilisées de manière conjointe au CHUV (Dafalgan® effervescent, Lexotanil® et Antramups®) a été investigué in vitro puis in vivo.

La première étape in vitro a permis de mettre en évidence qu'une matrice nutritionnelle (Isosource Energy) ainsi qu'une sonde naso-gastrique classique (Freka Pichard II) n'exerçaient aucune influence sur la disponibilité du Dafalgan et du Lexotanil. Par contre, une perte d'Antramups allant jusqu'à 25% à été observée au niveau de la phase préparatoire du médicament en seringue.

L'investigation in vivo, réalisée chez huit volontaire sains, a permis de comparer la biodisponibilité de ces mêmes spécialités après administration orale et par sonde naso-gastrique. Au niveau pharmacocinétique, une diminution d'AUC de 25% a été observée pour le Lexotanil après son administration par sonde, alors que pour le Dafalgan, les deux modes d'administration ont été jugés équivalents. Le paracétamol étant un marqueur fiable de la vidange gastrique, l'équivalence observée permet d'avancer que l'alimentation par sonde n'exerce pas d'influence sur la vidange gastrique. Pour l'Antramups, une grande variabilité inter-individuelle a été observée sans qu'une influence significative de l'administration par sonde n'ait été pour autant mise en évidence.

De l'ensemble des résultats enregistrés, un enseignement général semble se dégager, à savoir que chez le volontaire sain, le mode d'administration par sonde naso-gastrique n'engendre pas de différence cliniquement significative par rapport à la voie orale

A l'avenir, les investigations devraient porter directement sur les patients et sur d'autres types de sondes dans le but d'objectiver si des pathologies digestives et des sites d'administration différents sont susceptibles d'influencer significativement la biodisponibilité des médicaments.

Glossaire des abréviations

Les abréviations utilisées dans de ce travail sont listées ci-dessous. Bien que la plupart d'entre-elles soient exprimées en français, certaines sont maintenues et utilisées en anglais par rapport aux habitudes et conventions de la communauté scientifique.

ACN	Acétonitrile
AEDC	Alimentation entérale à débit continu
AINS	Anti-inflammatoire non-stérodien
ALAT	Alanine amino-transférase
AS	Alimentation entérale par sonde
ASAT	Aspartate amino-transférase
ATC	Anatomic Therapeutic Chemical
AUC	Area Under the Curve
AUMC	Area Under the first-moment Curve
BMZ	Bromazépam
CHUV	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CL	Clairance
Cmax	Concentration maximale, concentration au pic
COX	Cyclo-oxygénase
CPDA	Citrate Phosphate Dextrose Adénine
CYP2C19	Cytochrome P450 2C19
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
DAD	Diode-array Detector
DEHP	Diethylhexylphtalate
F	Biodisponibilité
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Acide γ-aminobutyrique
GEP	Gastrostomie endoscopique percutanée
GT	Groupe de travail
H_2O	Eau
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IC 90%	Intervalle de confiance à 90%
ICH	International Conference on Harmonisation
ICUS	Infirmier Chef de l'Unité de Soins
INR	International Normalized Ratio
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons

ISO	International Standards Organization
LCR	Liquide céphalo-rachidien
Log $P_{o/w}$	Coefficient de partage eau / octanol
MBMZ	Solution mère de bromazépam
MEI	Solution mère d'étalon interne
MeOH	Méthanol
MOMZ	Solution mère d'oméprazole
MoyA	Moyenne arithmétique
MoyG	Moyenne géométrique
MPAC	Solution mère de paracétamol
MUPS	Multiple Unit Pellet System
OMZ	Oméprazole
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PAC	Paracétamol
PCL	Pharmacologie Clinique
pH	Potentiel hydrogène, qui est une mesure de l'acidité
PHY	Phénytoine
pKa	Constante de dissociation
PVC	PolyVinyl Chloride ou Chlorure de polyvinyle
QC	Contrôle de qualité
SCR	Substance chimique de référence
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
SFSTP	Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques
SNG	Sonde naso-gastrique
SPE	Solid-phase Extraction
$T_{1/2}$	Temps de demi-vie
TEA	Triéthylamine
Tmax	Temps au pic
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
UNC	Unité de Nutrition Clinique
US	Unité de soins
UV	Ultraviolet

Chapitre I

Introduction

1. Historique

"Il nourrissait la fièvre".

Telle est l'épitaphe que Robert James Graves souhaitait voir apposée sur sa tombe. Face à la très forte mortalité engendrée par le typhus, ce célèbre médecin irlandais tenta en 1842, d'aller à l'encontre des dogmes thérapeutiques appliqués depuis Galien au IIe siècle av. J-C. Ainsi, pour traiter la fièvre, il tenta d'abandonner la saignée, la purge et le jeûne au profit d'une alimentation complète. La mortalité diminua alors drastiquement… [1]

L'histoire de la nutrition entérale par sondes, seringues ou autres dispositifs d'administration mécanique, prend naissance plusieurs siècles avant Jésus-Christ, en Egypte. À cette époque, pour préserver leur santé, les Egyptiens avaient coutume d'utiliser, à raison de trois jours par mois, des lavements nutritifs à base de lait, d'œufs, de poulet, de bœuf et de sang.[2]

Cette technique avait aussi les faveurs des médecins de la Grèce antique, qui traitaient la diarrhée par administration rectale de vin, de petit-lait, de lait, de potage d'orge, d'huiles et autres gommes. Les praticiens ont encore régulièrement recours à ce type d'administration rectale en bolus jusqu'à la fin du XIXe siècle, période durant laquelle de nombreux dispositifs seront développés dans le but de pouvoir offrir des alimentations rectales continues. Un article de 1886 illustre parfaitement cette nouvelle approche nutritionnelle en décrivant la conception technique d'un nouveau dispositif d'alimentation basé sur l'introduction d'un cathéter de celluloïd dans le rectum d'un patient. L'extrémité supérieure de ce cathéter est reliée à un réservoir, préalablement rempli d'une préparation filtrée composée de lait chaud et d'extrait pancréatique, par un tube de caoutchouc d'environ 180 cm. Le débit d'administration est ajusté par la suite en modifiant la hauteur de suspension du réservoir, de telle sorte que la totalité de la préparation lactée puisse être injectée en trois heures.

Bien que le début du XXe du siècle s'attarde, avec un certain succès d'ailleurs, à démontrer le rationnel et l'efficacité d'un soutien nutritionnel par cette voie d'administration, de nouvelles approches thérapeutiques sont étudiées. Celles-ci vont orienter l'évolution de l'assistance nutritionnelle vers de nouveaux concepts, prémisses des techniques d'aujourd'hui.[2]

Capivacceus de Venise passe pour être l'un des premiers à tenter l'utilisation de "tubes de nutrition" métalliques, qui à l'époque sont élaborés en plomb ou en argent. En effet, en 1598, il utilise un tube relié par son extrémité supérieure à un petit réservoir, conçu à l'aide d'une vessie animale, et par l'intermédiaire duquel les différentes solutions nutritives sont instillées dans l'œsophage des malades. Quelques années plus tard, on note l'apparition de petits tubes en argent empruntant la cavité nasale pour assurer l'alimentation de patients souffrant du tétanos.[2]

Le milieu du XVII^{e} siècle voit la naissance des premiers cathéters souples confectionnés avec du cuir. Cette évolution laisse présager un confort d'utilisation accru et un sondage oesophagien plus profond. Les perspectives offertes par les balbutiements de cette technique vont dès lors susciter la motivation et créativité des praticiens.[2]

C'est avec John Hunter (fig. I.1), chirurgien et anatomiste écossais, que l'on voit apparaître en 1776, la première ébauche de nutrition intragastrique. Le dispositif d'administration qu'il décrit "est composé d'une seringue munie d'un cathéter flexible d'une longueur suffisante pour pénétrer le milieu gastrique, et y transporter n'importe quelles matières stimulantes sans affecter les poumons".[2]

En 1790, face à un patient de 50 ans qui souffre de troubles de la déglutition consécutifs à un accident vasculaire cérébral, John Hunter déclare que: "il est de notre devoir d'adopter un moyen artificiel pour amener de la nourriture dans l'estomac, afin que le patient puisse être maintenu en vie tout au long de sa maladie, et tel que les médicaments soient administrés sous une forme qui contribue à soigner le patient". [2]

Fort de cette volonté, il décide de mettre en place un dispositif qui sera considéré par la suite comme le premier véritable modèle d'assistance nutritionnelle par sonde telle que pratiquée aujourd'hui. Pour cela, il suggère d'introduire dans l'estomac du malade un tube flexible creux, au travers duquel des nutriments (œufs, vin, sucre, lait) et des médicaments pourraient être administrés. Il conçoit alors un ingénieux dispositif au moyen d'un fanon de baleine flexible et creux qu'il recouvre d'une peau d'anguille. Cette

Fig. I.1 - John Hunter (1728-1793)

dernière, attachée à l'extrémité inférieure de la "sonde", est perforée sous les ligatures afin de créer un orifice de libération. L'autre bout du dispositif est inséré par l'intermédiaire d'un petit tube en bois dans une vessie, qui permet d'expulser les aliments et les médicaments dans l'estomac. On rapporte que grâce à cette technique, le patient fut nourri deux fois par jour et que 5 semaines plus tard, il récupéra son autonomie alimentaire. [2]

Au XIX[e] siècle, de nouvelles techniques furent développées en vue de rendre l'assistance nutritionnelle entérale plus confortable et ergonomique. Durant cette période, de nombreux travaux se développent autour de l'amélioration des sondes d'alimentation qui sont jusqu'alors de gros calibre et d'une rigidité trop importante. À la fin de ce siècle, les sondes sont confectionnées avec du caoutchouc souple, ce qui offre au patient un confort accru et surtout une plus grande tolérance par rapport aux dispositifs existants. En 1917, Moore rapporte un cas qui représente peut-être un record en terme de longévité de traitement. Durant 21 ans et 7 mois, un patient reçoit trois fois par jour, via une sonde nasale, son alimentation composée d'un quart de litre de lait, de 2 œufs et d'une once et demie de sucre. Ce régime de très longue durée a permis à ce patient de conserver un excellent état de santé pratiquement jusqu'à sa mort, survenue à l'âge de 84 ans.[1]

Vers la fin du XIX[e] siècle, alors que l'utilisation de sondes "oesophagiennes" et gastriques est bien établie, la notion d'alimentation directe au niveau du duodénum commence à se répandre. C'est Max Einhorne qui semble être à la base de ce concept "d'alimentation duodénale" grâce à un dispositif qu'il aurait été le premier à développer, une sonde équipée à son extrémité d'une petite capsule métallique permettant de récolter le contenu duodénal par aspiration. Selon lui, ce système pouvait aussi être utilisé pour administrer de la nourriture directement dans le duodénum, par une technique relativement simple qui consistait à introduire la sonde par la bouche, à vérifier sa position duodénale par aspiration de sécrétions alcalines et à instiller le mélange nutritif ensuite par cette même voie.[2]

L'accès chirurgical au tube digestif constitue une évolution logique aux différents modes d'alimentation par sonde et se profile très rapidement comme une avancée thérapeutique majeure. Ce sont tout d'abord des fistules gastro-cutanées, considérées à l'heure actuelle comme les précurseurs des gastrostomies modernes, qui sont exploitées

pour nourrir les malades. En 1822, Alexis St. Martin décrit avoir alimenté durant plusieurs semaines un patient possédant une telle fistule, dont l'origine était une plaie par balle.

En 1837 Egeberg propose une des premières gastrostomies chirurgicales programmées et 40 ans plus tard, Surmay réalise la première jéjunostomie. Il faut attendre un siècle, pour qu'en 1980 l'équipe de Gauderer révolutionne la gastrostomie, en décrivant la première gastrostomie endoscopique percutanée (GEP).[3-5]

Grâce à l'héritage laissé par ces différents pionniers de la nutrition clinique, la thérapeutique actuelle bénéficie de techniques élaborées et performantes que de nouveaux pionniers tentent à leur tour de faire progresser.

2. Les sondes d'alimentation entérale

L'utilisation d'une sonde est la technique la plus simple et la plus couramment utilisée pour la conduite d'une assistance nutritionnelle chez des patients hospitalisés. Avec la mise en place progressive des structures d'hospitalisation à domicile et l'évolution des prises en charge ambulatoires, ces dispositifs sont également utilisés de manière prolongée dans un contexte extrahospitalier.

Il existe deux grandes catégories de sondes d'alimentation entérale : les sondes naso-entérales et les sondes percutanées.

Les premières sont introduites par le nez, dans l'œsophage puis l'estomac, le duodénum ou le jéjunum. On distingue alors respectivement les sondes naso-gastriques, naso-duodénales et naso-jéjunales (fig. I.2).

On a recours aux secondes lorsque l'œsophage ou l'estomac ne peuvent être traversés, ou qu'une assistance nutritionnelle au long cours est souhaitée. Dans de telles situations, il est préférable d'envisager la pose d'une gastrostomie ou d'une jéjunostomie (fig. I.2).[6–8]

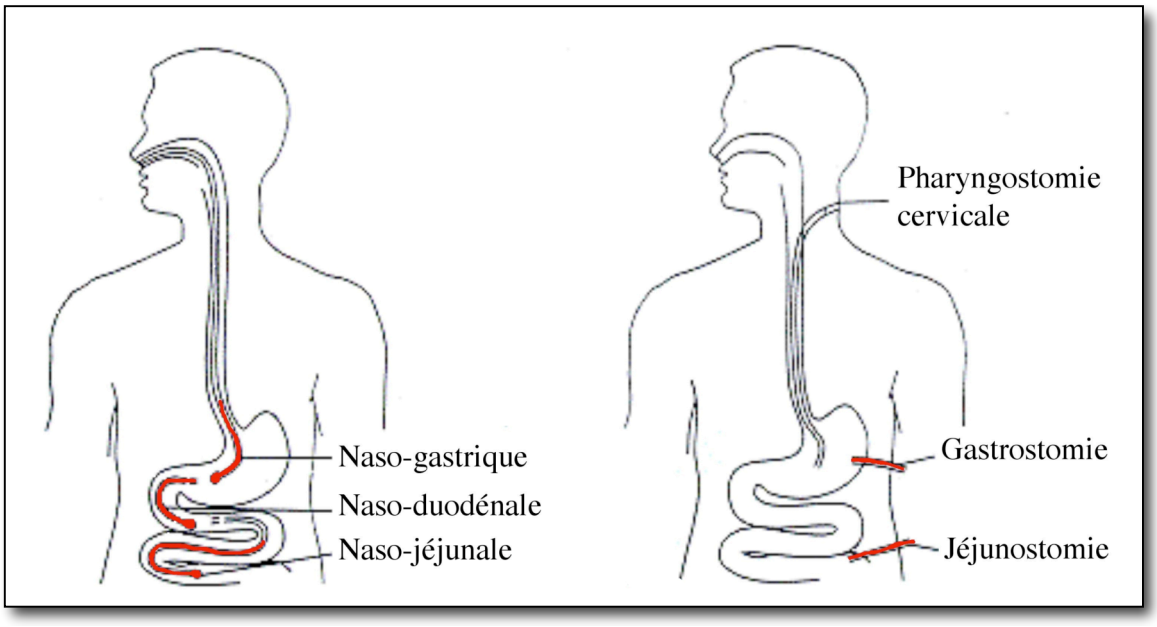


Fig. I.2 - Sites d'alimentation des différents types de sondes d'alimentation entérale[7]

2.2 Sondes naso-gastriques

Ce sont les sondes d'alimentation les plus fréquemment utilisées. Les modèles les mieux tolérés par la muqueuse et les plus confortables pour le patient possèdent un calibre étroit inférieur à 3 mm [1] et sont construits en polyuréthane ou en silicone.

Leur mise en place dépend de leur conception. Certains modèles ont leur extrémité distale lestée par du tungstène, ce qui favorise leur positionnement par simple gravitation, alors que d'autres sont munis d'un mandrin métallique flexible servant de guide et d'un système de graduations externes comme indicateur de position.[8]

La voie naso-gastrique peut être exploitée pour des alimentations de courte période, par exemple dans les premières semaines qui suivent la survenue d'un accident vasculaire cérébral quand le degré de récupération n'est pas encore connu, ou chez des patients sous assistance nutritionnelle nocturne et qui possède la formation et la capacité pour se poser eux-mêmes une sonde chaque soir.[9]

En fonction de son calibre, la sonde naso-gastrique autorise différentes utilisations.

Avec un diamètre interne compris entre 2.5 et 3.5 mm, elle permet l'administration de liquides peu visqueux. Les solutions nutritives contenant des fibres doivent être administrées à l'aide d'une pompe. Une telle sonde ne convient pas à l'administration d'aliments naturels qui ne sont pas complètement homogénéisés et solubilisés.

Avec des dimensions internes allant de 4.5 à 5.5 mm, elle permet l'injection de solutions nutritives à viscosité élevée ou enrichies en fibres (et ce même par gravité) et offre la possibilité d'effectuer des mesures de résidus gastriques. Avec de telles dimensions, elle est cependant beaucoup moins confortable pour le patient puisqu'elle peut non seulement engendrer plus facilement des lésions au niveau des muqueuses, des irritations au niveau du nez et de l'œsophage, mais aussi augmenter le risque de reflux gastrique et de broncho-aspiration. [8, 10, 11]

2.3 Sondes naso-duodénales et naso-jéjunales

En présence de reflux ou d'un problème de vidange gastrique, il peut s'avérer nécessaire de "court-circuiter" l'estomac en apportant les nutriments directement dans le lumen intestinal au niveau du duodénum ou du jéjunum, en utilisant respectivement une sonde naso-duodénale ou naso-jéjunale. Celles-ci possèdent les mêmes

[1] *Le calibre d'une sonde est régulièrement exprimé en French (Fr) dans les pays anglo-saxons et en Charrière (Ch) dans les pays francophones. En réalité, la Charrière indique le diamètre de l'orifice dans lequel peut passer une sonde ou un cathéter. Elle est égale à trois fois le diamètre extérieur en mm.*
1 *Charrière (Ch)* = 1 *French gauge* = 1 *French (Fr)* = 1/3 *mm*

caractéristiques que la sonde naso-gastrique mais présentent généralement une longueur supérieure à 100 cm. Il est à noter que certaines de ces sondes possèdent un second lumen, plus court, utilisé pour l'aspiration gastrique. [10, 11]

2.4 Sondes de gastrostomies

L'utilisation de ce type de dispositif implique l'introduction d'un tube directement dans l'estomac en passant à travers la paroi abdominale, le plus souvent sous guidage endoscopique et anesthésie locale.

La gastrostomie endoscopique percutanée (GEP) développée dans les années 1980 a vu durant ces dernières décennies, une utilisation croissante motivée par sa simplicité, son efficacité et son intérêt économique. Tous les dispositifs sont à base de polyuréthane et prévus pour une utilisation prolongée de plusieurs années. Cette technique peut donc être envisagée chez des patients nécessitant une assistance nutritionnelle entérale au long cours, comme par exemple dans les cas de maladies neurologiques dégénératives sévères.

On notera que le caractère discret pour ne pas dire "invisible" de ce dispositif revêt fréquemment une importance fondamentale pour l'équilibre psychologique de nombreux patients.[9-11]

2.5 Le bouton de gastrostomie

Le bouton de gastrostomie (fig. I.3) est un système de plus en plus utilisé pour une alimentation entérale partielle ou totale, ainsi que pour l'administration de médicaments. Il permet l'administration de solutions nutritives à viscosité élevée, qu'elles soient enrichies en fibres ou sur la base d'un "régime Turmix®". Toutefois, compte tenu de son faible diamètre interne, l'administration de solutions nutritives nécessite l'emploi d'une pompe.[8]

Fig. I.3 - Bouton de gastrostomie

Ne dépassant pratiquement pas la limite de la peau abdominale, ce dispositif constitue un système d'alimentation discret et esthétiquement plus satisfaisant que les gastrostomies standards. Il existe toutefois un risque potentiel de

fuites autour du site d'insertion. La longueur du tube utilisé doit donc être adaptée à l'épaisseur de la paroi abdominale, ce qui implique par exemple le remplacement du système lorsqu'un patient subit une grande perte de poids ou un gain de poids après une renutrition.[9]

2.6 Sondes de gastro-jéjunostomie

Tout comme la sonde de gastrostomie, ce dispositif d'alimentation est placé à travers la paroi gastrique mais son extrémité distale est placée, sous endoscopie, au niveau du jéjunum et non dans l'estomac.

L'emploi de ce type de sonde est néanmoins limité aux patients qui requièrent un apport nutritif post-pylorique de très longue durée.[9-11]

2.7 Sonde de jéjunostomie

Ce dispositif est introduit directement dans le jéjunum à travers la paroi abdominale de manière chirurgicale. Il permet d'alimenter des patients souffrant d'une gastroparésie ou présentant un haut risque de broncho-aspiration. Le diamètre de ce type de sonde étant généralement assez réduit, il augmente le risque d'obstruction.

2.8 Sondes de pharyngostomie cervicale

Par analogie avec les sondes de gastrostomie et de jéjunostomie, qui sont respectivement introduites directement dans l'estomac ou le jéjunum, celles-ci sont introduites dans une ouverture pratiquée au niveau du pharynx. Cette méthode pouvant être utilisée après une chirurgie maxillo-faciale ne se rencontre plus que très rarement compte tenu des avantages offerts par la GEP. [11]

3. Les solutions nutritives

Les premières nutritions entérales étaient réalisées en broyant et homogénéisant des aliments naturels ordinaires, ce qui aboutissait à des repas conventionnels de consistance semi liquide. Leur principal inconvénient résidait dans leur structure qui, de par son manque de fluidité provoquait trop régulièrement l'obstruction des tubulures et des sondes.

Le recours à ces préparations "artisanales" a été abandonné avec l'arrivée des mélanges nutritifs industriels, qui outre leur grande facilité d'utilisation présentent de nombreux autres avantages:

- leur conditionnement stérile permet de réduire significativement les diarrhées infectieuses observées couramment avec les mélanges "artisanaux" ;
- leur fluidité et leur homogénéité ont pour conséquence une diminution des obstructions de sonde ;
- leur composition standard offre au patient un apport fiable et reproductible d'électrolytes, de vitamines et d'oligo-éléments ;
- l'absence de lactose et de gluten dans la majorité des préparations industrielles diminue de manière importante les risques d'intolérance liés à la nutrition.

Parmi les mélanges industriels, on distingue trois grandes catégories de solutions nutritives: les mélanges polymériques qui contiennent des protéines entières, les mélanges semi-élémentaires constitués de petits peptides et les mélanges élémentaires à base d'acides aminés.

En marge de ces mélanges, on trouve différents types de mélanges nutritifs spécifiques spécialement adaptés à certains états pathologiques particuliers comme l'insuffisance rénale, l'insuffisance respiratoire ou le diabète.

3.1 Mélanges polymériques

Les formules polymériques constituent la catégorie de produits la plus couramment utilisée. Elles contiennent des aliments naturels similaires aux produits de l'alimentation normale, homogénéisés en phase liquide. Elles sont physiologiques et doivent toujours être employées en première intention, sauf en cas de maldigestion importante. Leur teneur calorique totale provient pour 20 à 30 % des graisses végétales, composées en grande partie de triglycérides à longues chaînes, pour 45 à 60 % des sucres (oligo- et polysaccharides) et pour 15 à 20 % des protéines.

Un certain nombre des préparations polymériques disponibles sur le marché sont enrichies en fibres. Celles-ci correspondent à la partie d'un aliment végétal qui n'est ni digérée ni absorbée. Ces fibres alimentaires sont composées principalement de polysaccharides non digestibles comme la cellulose, les hémicelluloses, la pectine, des gommes, des mucilages, des pentosanes et de lignine (polymère de phenylpropane).

Leur présence est souhaitable pour la majorité des patients sous nutrition digestive, car elles favorisent le transit intestinal par effet de ballast, absorbent les liquides et constituent une source d'énergie pour les colonocytes[2].

Cet enrichissement en fibres provoque une augmentation de la viscosité de ces solutions, qui doivent de ce fait être administrées par l'intermédiaire d'une pompe. Leur valeur énergétique varie entre 1 et 1.5 kcal/ml et leur osmolarité entre 260 et 350 mOsm/l. [6, 8, 10, 12]

3.2 Mélanges oligomériques ou semi-élémentaires

Ces solutions contiennent des protéines hydrolysées, des oligosaccharides, des sucres simples et des triglycérides à chaînes moyennes. Elles sont relativement pauvres en graisse ; les calories sont apportées pour 60 à 80% par les hydrates de carbone avec pour conséquence une osmolarité pouvant être relativement élevée (290 à 400 mOsm/l).

Grâce à la réduction de la taille de leurs composés nutritifs, la digestion de ces mélanges s'effectue sans action enzymatique, ce qui permet de diminuer les sécrétions pancréatiques. Ces préparations sont donc particulièrement indiquées chez les patients souffrant de maldigestion et/ou de malabsorption importantes comme dans les cas de pancréatite ou de maladie de Crohn.

[2] *Colonocyte : cellule absorbante présente dans le tiers supérieur de la crypte colique.*

Ces solutions nutritives, exemptes de lactose et de gluten, ne contiennent pas de fibres. Leur utilisation devrait se limiter à des tests de tolérance ou à des cas de malabsorption objectivée. [6, 8, 10, 12, 13]

3.3 Mélanges élémentaires

Cette catégorie de produits, contenant les protéines sous forme d'acides aminés et les hydrates de carbone sous forme de mono- ou disaccharides, possède de grandes similitudes avec les mélanges semi-élémentaires. Grâce à la faible stimulation de la sécrétion pancréatique exocrine qu'ils induisent, ces produits sont intéressants dans la prise en charge des syndromes de malabsorption sévère.

Tout comme les mélanges semi-élémentaires, ces préparations sont exemptes de fibres alimentaires. Compte tenu de leur osmolarité élevée (environ 600 mOsm/l), elles ne sont de nos jours pratiquement plus utilisées. [6, 8, 10, 14]

3.4 Mélanges nutritifs spécifiques

Cette catégorie de nutriments est élaborée pour répondre à certaines situations pathologiques spécifiques qui nécessitent principalement une adaptation de la composante protéique. Celle-ci est réalisée avec l'utilisation d'acides aminés libres permettant des adaptations plus fines sur le ratio des acides aminés. Selon le contexte pathologique rencontré, ce sont les ratios lipidiques et glucidiques qui subissent aussi des modifications au niveau des mélanges nutritifs. L'intérêt de la composante lipidique de ces mélanges va croissant, comme le montre le développement de plusieurs solutions immunomodulatrices. [7]

3.4.1 Mélanges pour l'insuffisance rénale

Les formules développées pour les patients insuffisants rénaux diffèrent des mélanges standard par leur teneur en protéines, en électrolytes, en vitamines ainsi qu'en sels minéraux. Ces mélanges sont généralement pauvres en protéines, mais riches en acides aminés essentiels. Ils sont faiblement dosés en potassium, magnésium et phosphore et présentent une densité calorique élevée (2 kcal/ml) afin de limiter les apports hydriques.

Malgré ces caractéristiques, ces préparations ne sont pas indiquées pour toutes les maladies rénales. En effet, leur utilisation dépend avant tout du degré d'insuffisance rénale ou de la présence ou non de traitement dialytique. Chez le patient dialysé qui

présente communément des besoins accrus en protéines (1.5 à 2.0 mg/kg/j), ce type de préparations n'est pas forcément indiqué. Dans ce cas, et si les taux de potassium, magnésium et phosphore le permettent, il est en effet recommandé d'utiliser des mélanges standard voire hyperprotéiques. [6, 8, 10, 12, 15, 16]

3.4.2 Mélanges pour l'insuffisance hépatique

Lors d'une insuffisance hépatique, le foie ne parvient plus à métaboliser certains acides aminés, ce qui conduit à une importante augmentation des concentrations plasmatiques d'acides aminés aromatiques (phénylalanine, tyrosine, tryptophane). Ces derniers étant susceptibles de franchir la barrière hémato-encéphalique, il parut logique d'élaborer des solutions nutritives quasiment exemptes de ces acides aminés et à contrario riches en acides aminés aliphatiques (valine, leucine et iso-leucine). Il est toutefois important de souligner que leur utilisation reste marginale car aucune étude n'a encore réellement démontré leur supériorité par rapport aux solutions standard. [8, 10, 12, 17, 18]

3.4.3 Mélanges pour l'insuffisance respiratoire

Des formules spécifiques ont été développées pour répondre à deux types de pathologies pulmonaires : la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO ou COPD) et le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA ou ARDS). Même s'il existe des similitudes entre les types de mélanges, on note néanmoins quelques particularités.

Comme l'oxydation des hydrates de carbone entraîne une forte production de dioxyde de carbone, l'administration de nutriments riches en sucre peut provoquer des effets indésirables respiratoires évidents. Afin d'éviter l'apparition de tels effets chez les patients souffrant déjà de BPCO, des mélanges possédant une teneur limitée en hydrates de carbone ont été élaborés. L'apport calorique est maintenu par augmentation de la concentration lipidique. Actuellement, l'utilité réelle de ce type de formule reste controversée.

Des formules présentant une composante lipidique spécifiquement modifiée ont quant à elle été développées afin de moduler les réactions inflammatoires survenant lors d'un ARDS. Ces formules contiennent des huiles de poissons et de bourrache. De plus, ce syndrome étant régulièrement associé à un système antioxydant déficient, plusieurs agents antioxydants comme l'α-tocophérol, le β-carotène ou l'acide ascorbique sont ajoutés à ces mélanges. [10, 12, 19]

3.4.4 Mélanges pour le diabète

Les formules développées pour être utilisées dans un contexte diabétique offrent une faible quantité totale d'hydrates de carbone, et une teneur en lipides supérieure à celle des formules standards. Les hydrates de carbone utilisés sont généralement des oligosaccharides, du fructose, de l'amidon et des fibres. En effet, il a été montré que chez le volontaire sain, l'utilisation d'hydrates de carbone plus complexes comme le fructose, l'amidon ou les fibres améliore significativement le contrôle glycémique, et ce, en retardant la vidange gastrique et en diminuant le transit intestinal. [12]

3.4.5 Mélanges nutritifs immunomodulateurs

La particularité de ces solutions réside dans le fait qu'en dehors de leurs propriétés nutritives et énergétiques, elles exercent un effet sur l'immunité grâce à des composants comme la glutamine, l'arginine, les huiles riches en acides gras oméga-3, les acides nucléiques ou les antioxydants comme le sélénium, le zinc et les vitamines C et E.

De nombreuses études sont en cours afin de déterminer l'impact réel de ces nouveaux mélanges sur l'évolution clinique des patients traumatisés par rapport aux assistances nutritionnelles standard. [8, 20]

4. Les modes d'administration

Le mode d'administration d'un régime alimentaire entéral ne résulte pas d'un choix arbitraire, mais suit une réflexion qui intègre plusieurs paramètres essentiels comme la voie d'administration, la composition de la nutrition à l'initiation et durant l'alimentation, la durée de prise en charge envisagée ou l'infrastructure à disposition (contexte institutionnel, prise en charge à domicile, …).

La synthèse de ces différents éléments permet de déterminer le processus de prise en charge optimale dont l'organisation et la gestion dépendent de deux procédures clé : la technique d'administration et la chronologie d'administration.

4.1 Techniques d'administration

4.1.1 Le bolus à la seringue

C'est le mode d'instillation le plus simple. Les nutriments sont injectés à l'aide d'une seringue dans la sonde. Bien que cette technique ne nécessite qu'un minimum de matériel, elle présente, outre le fait de remplir très rapidement l'estomac, plusieurs inconvénients décrits dans le paragraphe 4.1.3. [6, 7]

4.1.2 L'instillation par gravité

Elle est similaire à la technique dite "du goutte à goutte" dans le cadre de la perfusion intraveineuse. La régulation du débit est obtenue grâce à une mollette placée sur la tubulure (trousse à perfusion), mais sa précision n'est pas garantie en dessous de 400 ml/h. Elle peut être pratiquée si le patient doit recevoir 500 ml en une heure et demie ou moins. Elle nécessite une trousse à perfusion spécifique. [6, 7]

4.1.3 L'instillation par pompe

Elle représente le mode d'instillation le plus perfectionné. La pompe électrique pulse les aliments à un débit constant grâce le plus souvent à un système d'entraînement péristaltique. Son utilisation, lorsqu'elle est possible, est toujours préférable à la perfusion par gravité ou par bolus. L'équipe de Coben a démontré qu'une administration à débit régulier minimise de façon significative les risques de reflux gastro-oesophagien.[21] De plus, il est fréquemment observé qu'une augmentation non contrôlée du débit d'alimentation peut être responsable de diarrhée.[22] De faible encombrement et

équipées d'une batterie d'accumulateurs rechargeables, les pompes sont pour la plupart portatives et/ou ajustables sur les potences à perfusion. Par ailleurs, outre la programmation du volume de solution nutritive à administrer, ces dispositifs permettent le réglage de débits d'instillation très bas (1 à 300 ml/h). [6, 7]

4.2 Chronologie d'administration

4.2.1 L'administration continue

Ce mode d'alimentation vise à administrer la totalité du volume des nutriments sur 24h grâce à un débit constant. Compatible avec toutes les voies, elle a considérablement amélioré la tolérance de l'alimentation entérale et a certainement beaucoup contribué à son développement. Toutefois, malgré son évidente efficacité, elle impose une immobilisation prolongée qui peut prétériter la qualité de vie des patients ayant conservé leur mobilité. [23] Cet inconvénient, qui devient une vraie contrainte lors d'une prise en charge à domicile, a conduit au développement de dispositifs d'alimentation portatifs, garantissant au malade une certaine autonomie. [6, 7]

4.2.2 L'administration nocturne

Se déroulant exclusivement durant la nuit et à débit constant, cette méthode est souvent adoptée pour supplémenter une alimentation orale insuffisante ou pour nourrir intégralement un patient sans handicaper son activité diurne. [6, 7]

4.2.3 L'administration discontinue

Cette méthode qui consiste à alimenter le patient 3 à 4 fois par jour, implique un site d'instillation au niveau gastrique, car on utilise la fonction gastrique pour réguler la quantité de solution nutritive atteignant le duodénum.

En général, on administre des volumes allant de 250 à 500 ml sur une période de 10 à 120 min selon la tolérance du patient. Cette technique implique une fonctionnalité digestive intègre ; elle peut être réalisée à l'aide d'une pompe, par gravité ou avec une seringue. [6, 7]

5. Assistance nutritionnelle entérale et médicaments

Comme l'avait subodoré John Hunter à la fin du XVIII^{e} siècle, une technique, qui permet d'amener artificiellement des nutriments au niveau du tractus gastro-intestinal, devrait permettre également de pouvoir administrer des médicaments conçus pour une prise orale. Cette technique dont le but initial était l'assistance nutritionnelle, a donc très rapidement été exploitée comme une voie "d'administration médicamenteuse".

Cependant, alors que durant les dernières décennies, les techniques d'alimentation entérale ont bénéficié de nombreuses évolutions, tant au niveau des solutions nutritives que des dispositifs médicaux spécifiques (comme les sondes ou les pompes), la médication est restée en marge de ces développements. Ce décalage aboutit à l'heure actuelle à un paradoxe technique, puisqu'à l'ère de la nutrition immunomodulatrice, il est encore nécessaire de former le personnel infirmier à l'utilisation du mortier et du pistil pour le broyage d'un comprimé avant son administration par sonde.

Compte tenu de l'essor pris par l'assistance nutritionnelle entérale et conjointement par l'administration de médicaments par sonde, il est impératif que l'équipe de soins (médecin, personnel infirmier, pharmacien) adapte son attitude face à la problématique de la médication dans ce nouveau contexte. Aujourd'hui, il n'existe pas de spécialités pharmaceutiques dédiées à l'administration par sonde, et l'on utilise les formes médicamenteuses initialement développées pour l'administration per os. Dans ces conditions, il est nécessaire de prendre en considération dans chaque situation clinique nécessitant l'administration de médicaments par sonde les caractéristiques physico-chimiques et galéniques de ceux-ci afin d'éviter tout risque d'accident thérapeutique.

Pour être optimale, cette démarche devrait s'appliquer à l'entier du *processus médicament*[3]*,* cependant la pauvreté de l'information dans ce domaine freine considérablement l'évolution des pratiques. Par conséquent, il est impératif d'identifier, d'analyser et de comprendre les paramètres à risque liés à ce mode d'administration.

[3] *Concept regroupant les différentes étapes d'un acte thérapeutique médicamenteux à savoir la prescription, la préparation, l'administration et le monitoring du médicament*

5.1 L'influence de la malnutrition protéino-énergétique

Aussi nommé malnutrition protéino-calorique (MPC), ce phénomène apparaît lorsque l'apport en protéines et/ou en calories ne permet pas de compenser les besoins nutritionnels de l'individu. La MPC peut être primaire, si l'apport est insuffisant, ou secondaire si elle est consécutive à une maladie. Cette dernière est provoquée par une diminution de l'apport protéique et calorique, un accroissement des pertes alimentaires ou des besoins nutritionnels.[24]

Dans cette situation, le métabolisme doit s'adapter afin de compenser ce déséquilibre, ce qui induit au niveau gastro-intestinal, cardiovasculaire, rénal, hépatique, endocrinien et immunologique des modifications morphologiques et/ou fonctionnelles. On note ainsi qu'au niveau du tube digestif, la motricité gastrique se ralentit et que les sécrétions acides se réduisent. L'intestin grêle s'amaigrit par atrophie de la muqueuse et perte de villosités, ce qui peut par exemple provoquer une diminution de la vitesse d'absorption des acides aminés. L'adaptation de métabolisme hépatique peut quant à elle aboutir à une hypoalbuminémie entraînant une augmentation de la fraction libre de certains médicaments liés à l'albumine comme la phénytoïne ou l'acénocoumarol.

Dans un tel contexte clinique, la résorption d'un médicament devient encore plus erratique compte tenu des influences individuelles ou combinées de toutes les modifications anatomo-physiologiques. Il est donc important de garder à l'esprit que l'état nutritionnel d'un malade peut influencer significativement l'efficacité ou la toxicité d'une molécule médicamenteuse.[25]

5.2 La problématique des incompatibilités et des interactions médicamenteuses

Souvent confondues ou assimilées au même phénomène, les notions d'incompatibilités et d'interactions peuvent être différenciées de la manière suivante dans le cadre de ce travail :

Une incompatibilité médicamenteuse résulte d'une interférence physico-chimique in vitro suite au contact d'une forme médicamenteuse avec un ou plusieurs éléments tiers (contenant, dispositif d'administration, facteur environnemental, autre principe actif ou

excipients). Ce phénomène a pour conséquence la dénaturation d'au moins un des éléments du système dit incompatible.

Un exemple bien connu est celui de l'incompatibilité entre le Taxol® (paclitaxel) et les dispositifs contenant du PVC. L'huile de castor polyoxyéthylénée (Cremophor® EL) contenue dans cette spécialité extrait le diethylhexylphtalate (DEHP), agent plastifiant du PVC[4]. Afin de prévenir cette incompatibilité, toutes les perfusions contenant du Taxol® sont préparées et administrées à l'aide de dispositifs exempts de PVC. [26-28]

À la différence de l'incompatibilité médicamenteuse, l'interaction est un phénomène survenant in vivo qui peut modifier le devenir pharmacocinétique et pharmacodynamique d'une substance médicamenteuse. L'absorption de certains antibiotiques comme les tétracyclines peut être diminuée par la prise concomitante d'antacides à base de sels d'aluminium, de calcium ou de magnésium.[29]

Ces différentes interférences attestent que l'administration d'une médication chez un patient sous alimentation entérale représente une situation thérapeutique à risque tant au niveau des incompatibilités que des interactions.

5.2.1 Incompatibilités médicaments–médicaments

Dans la pratique infirmière courante, lorsque plusieurs spécialités pharmaceutiques différentes doivent être administrées au même moment par une sonde d'alimentation entérale, on mélange généralement ces différents médicaments afin de pouvoir les administrer en un bolus unique.

En l'absence de données précises permettant d'évaluer les différentes incompatibilités potentielles entre chaque médicament, cette technique de préparation est à déconseiller. Chaque médicament doit être, dans la mesure du possible, administré séparément et la sonde rincée avec suffisamment d'eau entre chaque dose.

5.2.2 Incompatibilité médicament–sonde

Lorsqu'un médicament est administré par une sonde, il n'est pas exclu qu'une adhérence et/ou une adsorption aient lieu au niveau de la paroi du dispositif. Si tel est le cas, la quantité de principe actif disponible, sera inférieure à la dose administrée. La

[4] *le DEHP est un composé classé toxique par l'union européenne pour la reproduction et le développement*

présence de résidus particulaires au niveau des parois de la sonde peut être à l'origine d'incompatibilités secondaires avec les solutions nutritives, ou même conduire à l'obstruction de la sonde.

Par ailleurs, les matériaux autres que le verre, comme le PVC ou les élastomères de silicone, ne sont pas totalement inertes chimiquement, et peuvent réagir avec certains médicaments. Cependant, dans le contexte de nutrition entérale, ce type de problème peut être considéré comme négligeable, et ce principalement pour 3 raisons :

- la préparation de la médication est en principe extemporanée ;
- le temps de contact de la préparation médicamenteuse avec la sonde est relativement court si l'on effectue un rinçage du système immédiatement après l'administration ;
- le rapport entre la surface de contact de la sonde et le volume de la nutrition est faible.

Actuellement, la plupart des sondes utilisées sont élaborées en polyuréthane ou silicone, matériaux inertes.[30]

En 1990, Clark-Schmidt et coll., ont montré que l'administration d'une suspension de carbamazépine (100 mg/ 5ml) via une sonde naso-gastrique en PVC pouvait conduire à une perte de principe actif pouvant dépasser 20 % de la dose administrée.[31] À l'inverse, dans une étude in vitro de 1992, l'équipe de Druckenbrod a observé que l'administration via une sonde de petit calibre (8 Fr, 106 cm) de comprimés de ciprofloxacine broyés ne provoquait aucune perte mesurable de principe actif délivré dans le tractus gastro-intestinal.[32]

5.2.3 Incompatibilités et interactions médicaments-nutriments

Chez un patient sous alimentation entérale, toute administration de médicament par sonde peut être une cause potentielle d'incompatibilités et/ou d'interactions pharmacodynamiques et/ou pharmacocinétiques.

Les incompatibilités les plus régulièrement décrites sont la formation de précipités et la modification de la viscosité des solutions nutritives. Ces phénomènes d'ordre physiques ont fréquemment pour conséquence une obstruction de la sonde, ce qui nécessite dans la plupart des cas son remplacement.

Les interactions pharmacodynamiques modifient l'intensité des réponses thérapeutiques attendues. Ce phénomène est rencontré par exemple lorsque l'administration d'un composé procinétique provoque de la diarrhée chez un patient sous AEDC.

Les interactions pharmacocinétiques sont issues d'interférences pouvant survenir au cours de l'absorption, de la distribution, du métabolisme ou de l'excrétion du médicament. Certains médicaments, comme la phénytoïne ou la warfarine, présentent des interactions relativement bien documentées avec l'alimentation entérale.

C'est en 1982 que l'on trouve la première description d'une interaction potentielle entre la phénytoïne et une solution nutritive entérale. Dans une étude portant sur vingt-cinq sujets, Bauer concluait à une inhibition d'absorption de la phénytoïne par une alimentation entérale continue via une sonde naso-gastrique.[33] Suivirent dans la littérature des rapports de cas et des études aux conclusions parfois contradictoires. Ceci a eu pour conséquence de générer chez le clinicien un dilemme dans la manière de gérer l'adaptation posologique d'un traitement oral de phénytoïne chez un patient sous alimentation entérale.

Yeung et Ensem publient en 2000, une revue systématique de la littérature visant à déterminer la réalité de cette interaction. Malgré quatre essais cliniques contrôlés, prospectifs et randomisés chez le volontaire sain qui réfutent l'existence de cette interaction, ils concluent qu'un nombre suffisant de *case reports* et d'études montrent des diminutions significatives dans les concentrations plasmatiques de phénytoïne administrée avec une nutrition entérale. Ainsi, sans pouvoir réellement en expliquer le mécanisme, ils concluent à l'existence de cette interaction in vitro et chez le malade, mais non chez le volontaire sain.[34]

Sur la base de ces résultats, il est donc recommandé de rester extrêmement attentif à cette interaction potentielle et d'appliquer un mode d'administration très rigoureux (tab. I.1).

Tableau I.1 - Etapes à respecter pour diminuer l'interaction phénytoïne – nutrition entérale

1. Administrer la phénytoïne en dose quotidienne unique.
2. Interrompre la nutrition 2 h. avant l'administration de phénytoïne, et la reprendre 2 h. après.
3. Diluer le volume de suspension de phénytoïne avec au minimum un volume équivalent d'eau
4. Rincer la sonde avec de l'eau avant et après l'administration

En 2005, Fay et coll. ont montré que chez le volontaire sain, l'administration d'un comprimé de lévétiracétam (Keppra®), nouvel antiépileptique dérivé de la pyrrolidone, broyé et mélangé à une solution nutritive entérale standard suivait une cinétique d'absorption normale.[35]

La pharmacocinétique de la théophylline administrée chez un patient sous assistance nutritionnelle entérale a suscité l'intérêt de plusieurs équipes. Connue pour subir une diminution de sa biodisponibilité en présence de nourriture, la théophylline ne semble paradoxalement pas présenter de façon systématique ce même phénomène avec les solutions nutritives entérales. Cette contradiction se voit confirmer en 1989 par Bhargava et coll., et en 1990 Plezia et coll., qui observent que l'alimentation entérale n'a aucune influence sur l'absorption de théophylline à partir d'une forme retard. [36, 37]

L'administration de warfarine avec une nutrition entérale représente aussi une source d'interaction potentielle.[38] Dans les différentes publications rapportant ce phénomène, plusieurs mécanismes ont été proposés, comme l'inhibition de l'action pharmacologique du médicament par la vitamine K contenue dans les nutriments ou une liaison directe du principe actif aux protéines de la solution nutritive. Cette forme de résistance à la warfarine implique un *monitoring* attentif de l'INR[5] .

[5] *INR* (*International Normalized Ratio*) *: chiffre qui décrit l'efficacité d'un traitement anticoagulant par antivitamines K. C'est un mode d'expression standardisée du temps de Quick destinée à remédier aux variations dues aux différentes thromboplastines utilisées par les laboratoires d'analyse. L'INR est défini par la formule suivante : temps de Quick du malade / temps de Quick du témoin, ce rapport étant élevé à la puissance ISI* (*Indice de Sensibilité International*). *Un sujet non traité possède une valeur d'INR de* 1.

Les antibiotiques de la classe des quinolones, comme la ciprofloxacine (Ciproxine®) et l'ofloxacine (Tarivid®), sont des molécules bien résorbées par voie orale, ce qui à priori autoriserait leur administration par sonde. Plusieurs études ont toutefois montré que ce mode d'administration aboutissait à des concentrations plasmatiques inférieures à celles attendues. En 1994, Mueller et coll. ont montré que l'administration d'ofloxacine et de ciprofloxacine avec des solutions nutritives conduisait à une réduction significative de leur résorption.[39] Plus récemment, Wright et coll., après de nombreuses analyses sur la ciprofloxacine, la levofloxacine (Tavanic®) et l'ofloxacine, ont conclu à un effet de classe avec une perte immédiate et significative en fluoroquinolones, lorsqu'elles sont mélangées avec certaines formules nutritives.[40] La formation de complexes insolubles avec des ions divalents (calcium, magnésium) présents dans les nutriments, serait à l'origine de cette interaction.

Malgré cela, et ce que montre par exemple l'équipe de Kays en 2005 chez le volontaire sain[41], Kanji publie en 2003 qu'il n'a observé aucune influence de la nutrition entérale sur la biodisponibilité de la gatifloxacine (Tequin® – US), administrée de manière concomitante chez des patients agressés [42]. En 2005, Burkhardt a montré qu'il n'y avait pas d'effet significatif de la nutrition entérale sur la pharmacocinétique de la moxifloxacine (Avalox®) orale chez les volontaires sains.[43] Ces résultats tendraient donc à infirmer la théorie de l'effet de classe émise 5 années auparavant.

Tout récemment une nouvelle classe d'antibiotiques, les oxazolidinones, est entrée dans le champ d'investigation des cliniciens. En 2005, Beringer s'est intéressé à la biodisponibilité et la pharmacocinétique du linézolide (Zyvoxid®) chez un collectif de patients hospitalisés et sous alimentation entérale. Les résultats de cette étude montrent que l'administration par sonde d'une suspension orale de linézolide n'influence en rien ni sa biodisponibilité ni sa pharmacocinétique.[44]

Un récapitulatif des principales études ayant investigué ces phénomènes de compatibilité et d'interaction de différents principes actifs avec des solutions nutritives entérales est présenté dans le tableau I.2. La plupart de ces phénomènes restent toutefois délicats à interpréter et à exploiter dans un contexte clinique différent de celui référencé, et ce pour de nombreuses raisons. Dans ces différents travaux, les méthodologies sont hétérogènes, les conceptions du phénomène d'incompatibilité différentes, et les résultats obtenus avec une formule nutritive donnée extrapolés à des

formules de composition différente. Pour terminer, les résultats obtenus simulent dans la plupart des cas une administration unique et rarement un traitement continu.

Tableau I.2 – Les principales molécules ayant fait l'objet d'études de compatibilité et/ou d'interaction de type "médicament – solution nutritive"

Principe actif	Nut. entérale	Résultat du mélange
Aluminium / Magnesium Hydroxyde [45]	Fresubin	Incompatible [c]
Carbamazepine [46]	Ensure	Compatible
Cephalexine [47]	Isocal Sustacal Sustacal HCN	Compatible
Ciprofloxacine [48]	Jevity	Incompatible [a]
Ciprofloxacine [39]	Ensure Pulmocare Osmolite	Incompatible [a]
Diazepam [47]	Isocal, Sustacal, Sustacal HCN	Compatible
Digoxine [49]	Ensure	Incompatible [a]
Fluconazole [46]	Vivonex, Jevity	Compatible
Gatifloxacine [42]	Ensure	Incompatible [a]
Lévétiracétam [35]	Sustacal	Compatible
Méthyldopa [50]	Ensure, Ensure Plus, Osmolite	Incompatible [b]
Moxifloxacine [43]	Isosource Energy	Compatible
Ofloxacine [39]	Ensure, Pulmocare, Osmolite	Incomaptible [a]
Phenytoine [33]	Isocal	70-80% de diminution des conc. Plasmatiques [a]
Phenytoine [50]	Ensure, Ensure Plus, Osmolite, Ensure	Incompatible [b]
Phenytoine [51]	Isocal	Incompatible [a]
Phenytoine [52, 53]	Osmolite	Incompatible [a]
Phenytoine [54]	Osmolite	Incompatible [b]
Phenytoine [55]	Ensure	Incompatible [a]
Phenytoine [56]	Jevity	Incompatible [a]
Phenytoine [57]	Ultracal, Replete	Incompatible [b]
Propranolol [47]	Isocal, Sustacal, Sustacal HCN	Compatible
Ranitidine [58]	Nutren Peptamen Ensure Ensure Plus Jevity Sustacal	Compatible
Sucralfate [59-61]	Osmolite	Formation de bézoard
Sulfate de morphine [62]	Jevity, Osmolite-NH, Pulmocare, Nutren	Compatible (20mg/ml) Incompatible [c,e] (2mg/ml)
Tacrolimus [63]	Osmolite	Compatible
Théophylline [36]		Compatible
Théophylline [37]	Ensure	Compatible
Théophylline [64]	Osmolite	Incompatible [a]
Théophylline [50]	Ensure, Ensure Plus, Osmolite	Incompatible [b]
Warfarine [38, 65]	Osmolite	Incompatible [d]
Warfarine [66]	Osmolite	Incompatible [b]

Type d'interférence:

[a] diminution des concentrations plasmatiques, [b] diminution des concentrations in vitro, [c] précipitation, [d] diminution du TP, [e] séparation de phase due au pH

5.3 Modification des formes galéniques

Pour administrer une dose précise de principe actif par une sonde, il est essentiel d'utiliser une forme galénique permettant une libération de la dose souhaitée sans obstruer le dispositif. Si pour y parvenir, un broyage, une dispersion ou une dilution de la forme initiale sont nécessaires, il est impératif de s'assurer que les propriétés originales de libération sont conservées. Gilbar et coll. ont proposé un algorithme d'administration d'une spécialité pharmaceutique par sonde (fig. I.4).

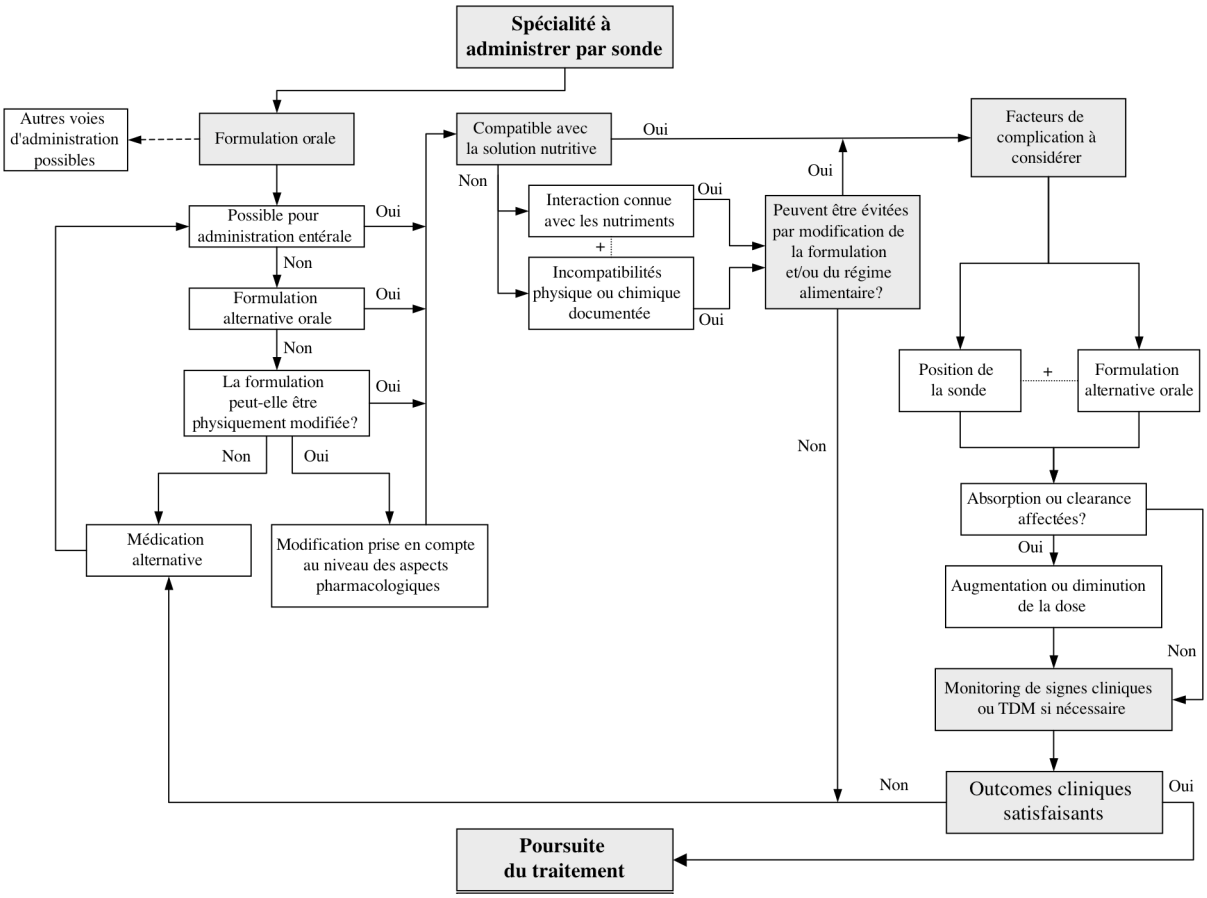


Fig. I.4 – Algorithme pour l'administration des médicaments par sonde (reproduit et modifié à partir du document de Gilbar PJ.[46])

Comme le présentent les figures I.5 et I.6, le devenir d'un comprimé (ou d'une gélule), une fois ingéré, s'articule autour de différents processus successifs ou concomitants. Si l'on broye ou l'on dissout ces formulations, la phase de libération du principe actif peut s'en trouver significativement modifiée. Les étapes de désintégration de l'enrobage ou de désagrégation de la gélule disparaissant, le contact du principe actif avec le liquide gastrique devient alors très rapide et complet.

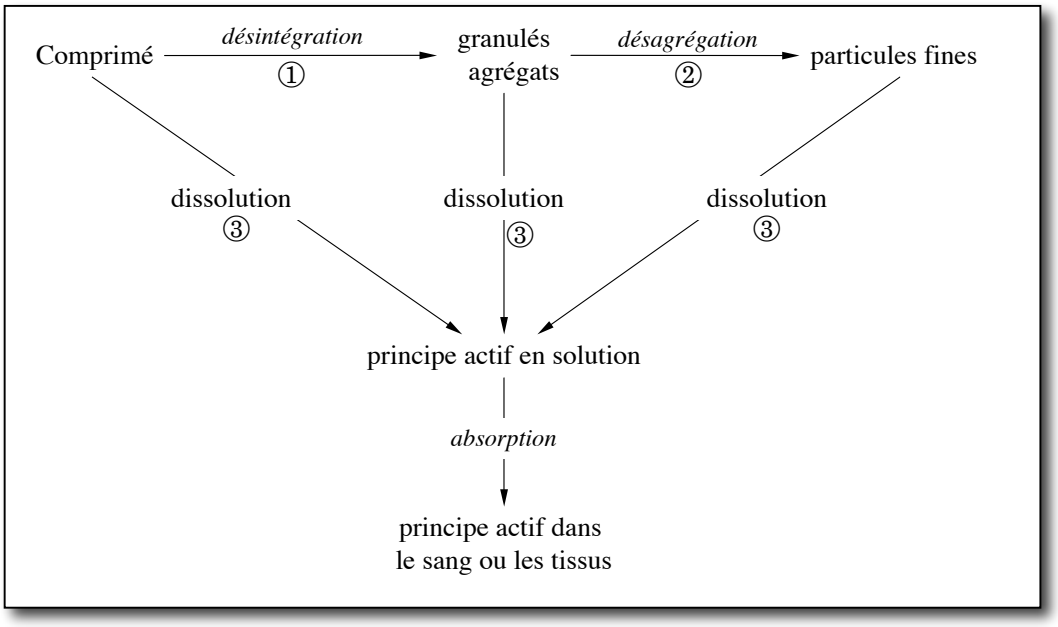


Fig. I.5 - Séquence des processus de désagrégation, de dissolution et d'absorption des comprimés [67]

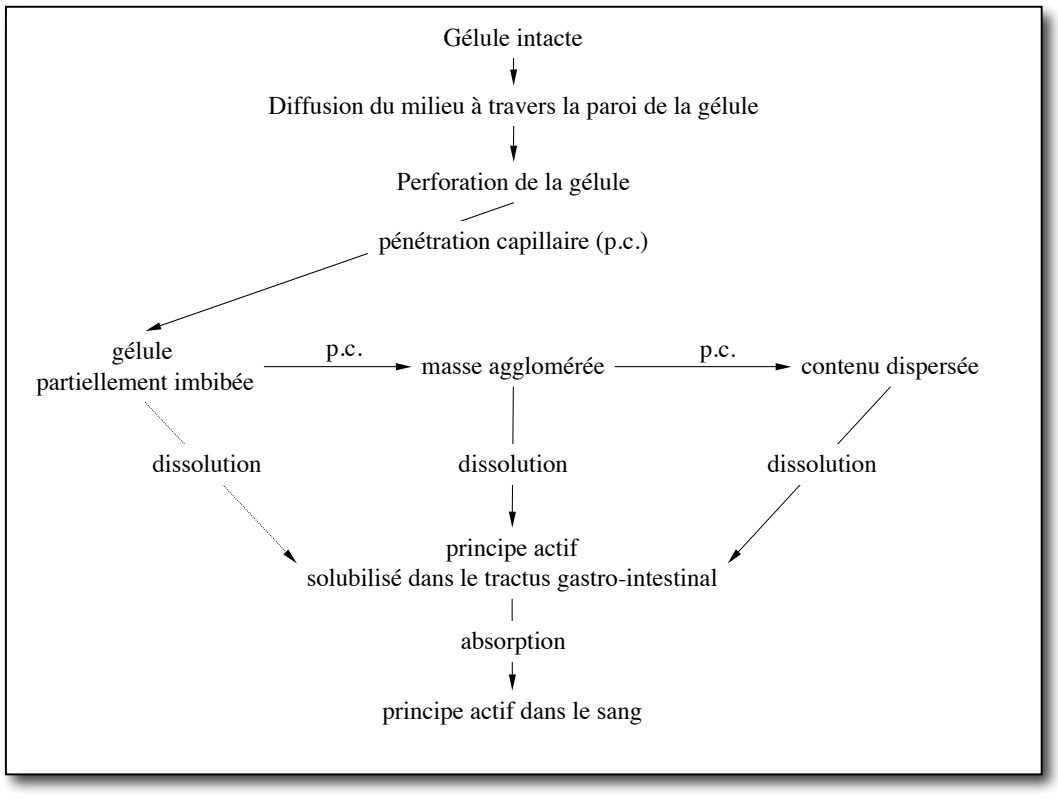


Fig. I.6 - Principaux stades de la libération d'un principe actif à partir d'une gélule [67]

Les formes gastro-résistantes ou les formes à libération modifiée doivent faire l'objet d'une évaluation pharmaceutique afin de déterminer si la formulation peut être modifiée par broyage, dispersion, ou solubilisation avant son instillation dans la sonde. L'équipe

de Naysmith a élaboré en 1998 un algorithme de décision visant à faciliter le choix d'une formulation médicamenteuse adéquate pour son administration par sonde (fig. I.7).[68]

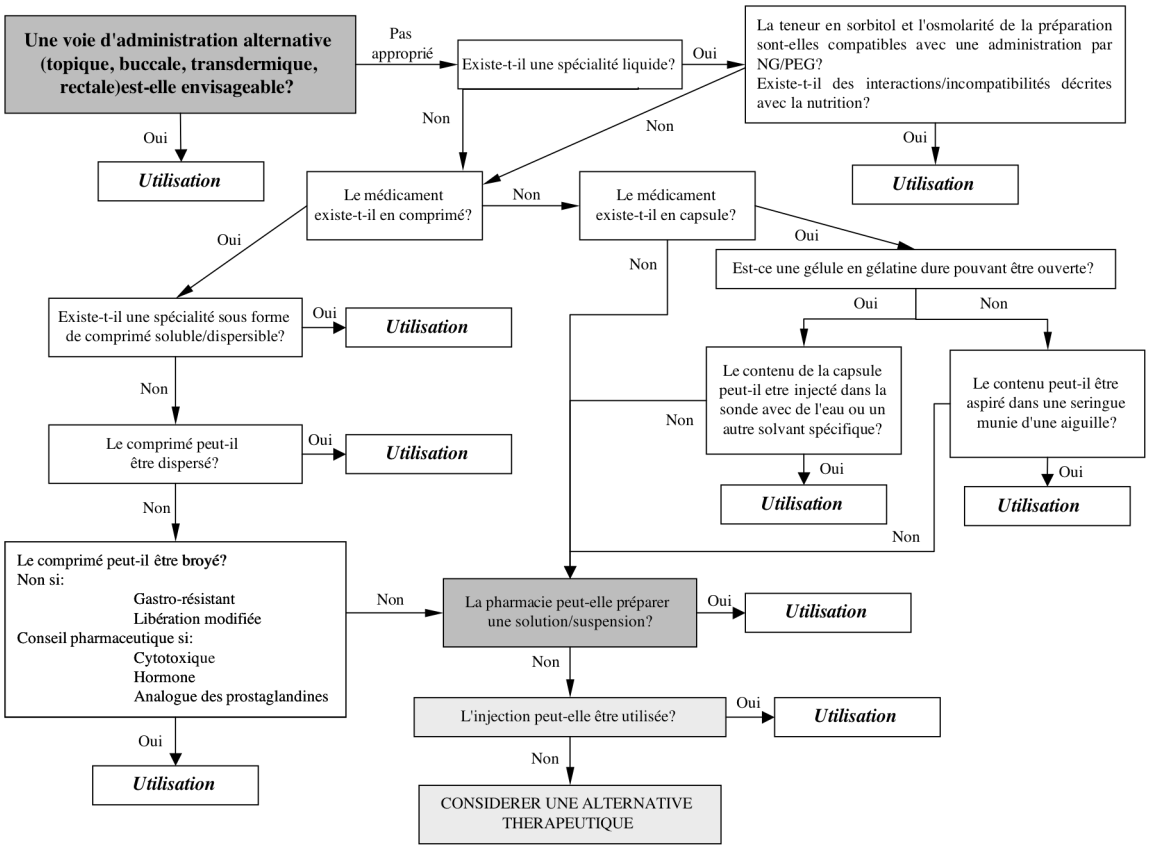


Fig. I.7 – Algorithme de décision pour la sélection d'une formulation galénique adaptée à l'administration par sonde (reproduit et modifié à partir du document de Naysmith [68])

De nombreuses listes ont été élaborées afin de recenser les possibilités de préparation et d'utilisation d'une spécialité donnée en fonction de sa forme galénique. [30, 69-73] Le Tableau I.3 en présente une première classification globale en fonction des principales formes galéniques.

Tableau I.3 – Formes médicamenteuses orales et administration par sonde entérale

	A proscrire	Possible
Formes liquides		✓
Comprimés non enrobés		✓
Comprimés enrobés		
- Pour masquer saveur et odeur		✓
- Pour protéger les p. a. des effets environnementaux (si administration immédiate)		✓
- Pour prévenir des incompatibilités entre p.a.	×	
Comprimés spéciaux		
- Comprimés effervescents		✓
- Comprimés à sucer ou tablettes [1]		✓
- Comprimés sublinguaux [2]		✓
- Comprimés à revêtement gastrorésistant	×	
- Doubles comprimés	×	✓
- Comprimés à libération modifiée	×	
Capsules		
- A enveloppe dure ou gélules simples		✓
- A enveloppe molle		✓
- Gatrorésistantes	×	
- A libération modifiée	×	
Poudres et granulés simples		✓
Microbilles et microgranules	×	
Microcapsules		✓
Matrices	×	
Système OROS[3]	×	

p.a.: principe actif

[1] *: suivant les capacités du patient à déglutir, peuvent être ou non administrés tels quels*

[2] *: comprimés à laisser fondre sous la langue* (*libération et absorption des p.a. sous la langue*)

[3] *: un comprimé OROS* (*Oral Osmotic System*) *est constitué d'un noyau à deux compartiments, le premier contenant le principe actif et le deuxième contenant un système osmotique. Ce noyau est entouré d'une membrane semi-perméable qui possède sur sa face supérieure un petit orifice percé au laser. La pénétration de l'eau dans le noyau génère une pression osmotique qui pousse le principe actif à travers l'orifice de sortie.*

5.3.2 Comprimés simples

Ils sont développés pour se déliter au niveau gastrique et y libérer rapidement toutes les substances actives. La présence éventuelle d'un enrobage ayant pour but de masquer un goût désagréable ou de protéger les principes actifs de l'humidité, ou de l'air, autorise par principe le broyage si les comprimés sont administrés rapidement. Si tel est le cas, le principe actif entre un peu plus rapidement dans le compartiment circulant que s'il est avalé sous sa forme intacte, mais cette différence s'avère minime.

Plusieurs techniques existent pour administrer un comprimé de ce type par une sonde d'alimentation entérale.

a) Le comprimé peut être broyé à l'aide d'un mortier et d'un pistil jusqu'à obtention d'une poudre homogène qui est transformée en pâte fluide avec de l'eau, et aspirée dans une seringue pour administration orale[6]. Naturellement, il est important de minimiser les résidus de substances sur les différents dispositifs utilisés.

b) Comme le propose Dansereau pour l'administration par sonde de risedronate (Actonel®), un biphosphonate, une méthode simple et fiable repose sur le délitement instantané d'un comprimé dans un verre d'eau, avant son aspiration dans une seringue et son administration. [74]

c) Une alternative à ces 2 méthodes consiste à placer le comprimé dans le corps d'une seringue pour administration orale d'environ 20 ml, et de remplir cette dernière aux 2/3 de son volume avec de l'eau. L'agitation de la seringue permet la désagrégation puis l'administration facilitée d'un médicament.

On peut noter qu'au tout début des années 2000, quelques dispositifs visant à augmenter l'ergonomie du broyage sont apparus sur le marché. Le système Medicrush© consiste en une seringue de 60 ml qui intègre à l'extrémité de son piston un dispositif de broyage et dont le corps est muni d'un embout adapté à l'administration par sonde (fig. I.8).

6 *Il existe aujourd'hui des seringues spécialement conçues pour l'administration de liquides oraux. Elles possèdent un embout spécifique qui empêche leur utilisation au niveau des voies veineuses. On peut citer en exemple le système Baxa® actuellement utilisé au CHUV.*

Fig. I.8 - Dispositifs alternatifs permettant un broyage ergonomique de comprimés

Comme le montre la figure I.9, on trouve aujourd'hui toute une gamme de petits dispositifs permettant de broyer aisément tous les comprimés.

Fig. I.9 - Différents dispositifs pour le broyage rapide des comprimés

5.3.3 Comprimés buccaux et sublinguaux

Ce sont des formulations qui offrent en principe une absorption buccale rapide. Les broyer et les administrer directement au niveau gastrique peut provoquer une dégradation du principe actif. Toutefois, la voie buccale ou sublinguale peut demeurer idéale chez un patient sous assistance nutritionnelle entérale, pour autant que son état clinique le permette (bouche sèche, hypersécrétion, …).

5.3.4 Formes gastro-résistantes

Cette approche galénique vise à permettre à un principe actif donné de pénétrer dans le lumen intestinal, sans être libéré au niveau gastrique. De cette façon, on peut éviter la destruction d'une molécule acido-labile, retarder le délai d'action d'un principe actif ou prévenir des phénomènes d'irritations gastriques.

Les inhibiteurs de la pompe à protons représentent une autre catégorie de molécules délicates à maîtriser. De par leurs propriétés acido-labiles, des principes actifs comme l'oméprazole (Antra®), le lanzoparazole (Agopton®), ou l'esoméprazole (Nexium®) sont présentés en formulation gastro-résistante. Le broyage d'une telle forme entraîne une dégradation en quelques minutes du principe actif dans le milieu acide de l'estomac, le rendant ainsi inactif.[71] En pratique ceci signifie que si l'extrémité d'une sonde se trouve placée au niveau gastrique, ces préparations ne doivent pas être broyées et une alternative thérapeutique doit être envisagée.

En 1999, une nouvelle formulation galénique est mise sur le marché, facilitant l'administration d'oméprazole via une sonde d'alimentation.

Cette forme pharmaceutique, baptisée MUPS (Multiple Unit Pellet System) se présente sous la forme d'un comprimé enrobé contenant près de 1000 pellets d'oméprazole de 0,5 mm de diamètre, elles-mêmes recouvertes d'une couche protectrice acido-résistante (fig. I.10). Ces pellets sont rapidement libérées dans l'estomac, et transportées jusqu'au duodénum, où le principe actif est alors libéré puis absorbé.

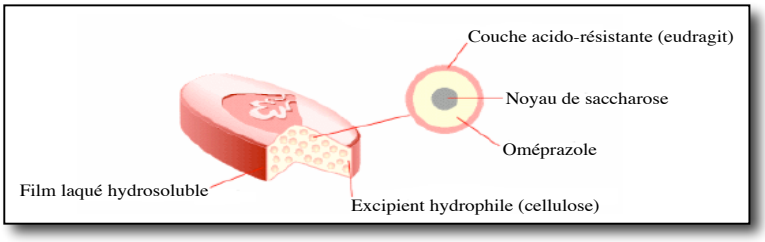


Fig. I.10 - Détails galéniques de l'Antra MUPS

5.3.5 Médicaments solides à libération modifiée

Ce type de formulation garantit la libération prolongée d'un principe actif suite à son ingestion. Lorsque de telles préparations pharmaceutiques sont broyées, elles perdent cette spécificité galénique, ce qui conduit à une libération massive de substance active, puisque la dose prévue pour être libérée sur un délai donné, l'est en bolus. Un tel phénomène peut donc accroître de manière très importante le risque de toxicité de la spécialité initiale.

5.3.6 Agents toxiques

Les formulations solides de substances antinéoplasiques, carcinogènes ou tératogènes ne doivent en aucun cas être manipulées hors d'un dispositif prévu à cet effet, tel qu'un isolateur ou une boîte à gants. Les poudres *aérosolisées* que génère leur manipulation exposent le préparateur à un risque évident. De leur côté, les formulations liquides nécessitent les mêmes précautions lorsque leur administration se fait par voie orale. À ce sujet, le CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament) propose les mesures suivantes dans l'un de ses dossiers consacrés aux médicaments anticancéreux, "Bonnes Pratiques d'Administration" des médicaments anticancéreux destinés à la voie orale[75]:

- Éviter de manipuler à mains nues gélules et comprimés. Si tel devait être le cas, procéder à un lavage des mains suivi d'un rinçage abondant.
- Ne jamais broyer les comprimés, ni ouvrir les gélules. La possibilité de dispersion de particules est trop importante et implique des risques d'inhalation ou d'irritation locales. Cette précaution rend aléatoire tout ajustement précis de posologie par voie orale. Si le déconditionnement est imposé par les circonstances (pédiatrie, …), cette pratique doit faire l'objet d'une préparation en site central avec les précautions habituelles […] .
- Si des ampoules injectables sont utilisées pour l'administration orale, les plus grandes précautions doivent être prises lors de la manipulation (gants, lunettes, blouses serrées aux poignets) et du transport vers le malade.

A la pharmacie du CHUV, la sous-unité de reconstitution centralisée des cytostatiques a élaboré une série de protocoles spécifiques allant dans ce sens.

5.3.7 Capsules

Sous cette dénomination sont regroupés plusieurs types bien distincts de formes galéniques qui n'offrent pas les mêmes perspectives dans un contexte d'administration par sonde.

Les capsules dures en gélatine peuvent être ouvertes et vidées afin d'administrer la poudre de la même manière que le sont les comprimés broyés.

Certaines capsules sont remplies avec des éléments galéniquement modifiés comme des "pellets" spécifiquement développées pour générer une libération prolongée, ou des microgranules gastro-résistantes. Si l'on souhaite administrer une telle formulation par une sonde, la capsule peut être ouverte, mais le contenu doit impérativement être administré tel quel, sans être broyé, comme l'illustre en 2002 l'étude de Riss sur l'administration d'une formulation de carbamazépine de ce type.[76]

Les capsules de gélatine molle sont scellées en une seule pièce et contiennent en règle générale un liquide. La paroi souple peut toutefois être perforée à l'aide d'une aiguille, ce qui rend possible l'aspiration du contenu dans une seringue avant son injection dans une sonde. La technique de préparation la plus simple et certainement la plus sûre consiste à placer l'entier de la capsule molle dans un récipient contenant de l'eau, et à agiter jusqu'à sa dissolution complète. La solution est ensuite aspirée dans une seringue avant d'être administrée en totalité dans la sonde. Cette technique a notamment été préconisée par Cheng, lorsque la formulation de la terazosine passa du comprimé à la capsule molle.[77]

5.3.8 Formes liquides

Le choix d'une forme liquide pour administrer un médicament par une sonde d'alimentation entérale doit être privilégié. Cette approche simple et ergonomique diminue les risques d'obstruction de la sonde et offre le meilleur potentiel d'absorption pour un principe actif. Si cette forme pharmaceutique est idéale pour la médication d'un patient porteur d'une sonde, il convient toutefois de garder à l'esprit que certaines spécialités pharmaceutiques sont à éviter. L'aspect liquide ne représente pas forcément le paramètre "sine qua non", et d'autres facteurs doivent être considérés avant toute administration.

L'utilisation de sucralfate est par exemple régulièrement associée à la formation de bézoard.[7] Garcia-Luna et coll. décrivent 3 cas d'obstruction de l'œsophage chez des patients sous nutrition entérale et recevant en continu du sucralfate par la sonde. Les auteurs précisent que chaque patient souffrait de reflux gastro-oesophagien, qui est un facteur favorisant la coagulation de solution nutritive au niveau de l'œsophage.[60] Krupp et coll. rapportent un autre cas d'obstruction oesophagienne chez un patient ventilé mécaniquement et recevant du sucralfate, un antacide ainsi qu'une alimentation entérale via une sonde naso-gastrique. Les auteurs concluent que ce bézoard est d'origine mixte et que la cause en est une association entre une fonction oesophagienne anormale, un reflux gastro-oesophagien, la présence d'un tube endotrachéal dans l'œsophage et un traitement associant antacide et sucralfate. [61]

Les effets secondaires gastro-intestinaux comme la diarrhée, les vomissements, les crampes ou les nausées, sont des phénomènes courants chez les patients sous alimentation entérale. Se produisant chez 10-25% des patients, ce type de complication peut s'expliquer par une intolérance aux solutions nutritives, mais aussi par l'administration de médicaments liquides hypertoniques voire, de solutions nutritives hypertoniques.

L'osmolalité des sécrétions du tractus gastro-intestinal se situe entre 127 et 357 mOsm/kg.[78] Si une solution hypertonique est instillée trop rapidement dans le duodénum, un appel considérable d'eau et d'électrolytes se produit dans le lumen du duodénum, ce qui provoque une diarrhée osmotique. On considère qu'une osmolalité de 500 à 600 mOsm/kg est le maximum tolérable pour un patient si l'on souhaite prévenir un épisode de diarrhée.[79] Dans une étude réalisée en 1988, Dickerson R.N. et Melnik G., ont mesuré l'osmolalité de 58 formulations pharmaceutiques liquides destinées à l'administration orale. Parmi les spécialités étudiées, seules 10% présentaient une osmolarité inférieure ou égale à 1000 mOsm/kg, alors que l'osmolalité des nutritions entérales commerciales oscille entre 300 et 600 mOsm/kg. Les autres produits testés présentaient des osmolalités allant de 1,050 à 10,950 mOsm/kg.[80]

Il est à noter que l'effet laxatif de certaines solutions médicamenteuses est dû à la présence de sorbitol comme excipient. Ce dernier est souvent utilisé dans les spécialités pédiatriques comme substituant du sucre et de l'alcool car il possède l'action

[7] *Bézoard: amas de matières étrangères mêlées à des sécrétions digestives qui s'agrègent dans la lumière du tube digestif. Selon sa composition, on parle de trichobézoards composés de cheveux, ou de phytobézoards composés de matériaux végétaux et fibreux. Il existe aussi des bézoards formés de comprimés ou de médicaments semi-liquides.*

solubilisante de l'alcool sans présenter les inconvénients métaboliques du sucre. Toutefois, administré par voie orale, ce composé exerce un effet osmotique important au niveau du lumen intestinal. On estime que 10g suffisent pour provoquer un inconfort intestinal et que 20g peuvent déclencher des crampes et de la diarrhée.[81, 82]

Il semble donc évident qu'une administration inappropriée de tels médicaments, à savoir sans dilution préalable, peut causer des phénomènes indésirables gastro-intestinaux, qui peuvent s'avérer particulièrement importants si la médication est administrée directement dans l'intestin via une sonde de jéjunostomie. Le tableau I.4 présente une formule de calcul rapide permettant de déterminer le volume d'eau nécessaire pour rendre une formulation isoosmolaire, lorsque l'on connaît l'osmolalité de la solution à administrer.

Tableau I.4 – Formule permettant de calculer le volume d'eau à ajouter à une solution d'osmolalité connue, afin de la rendre isoosmolaire.[79]

Formule	**Exemple**
$V_{(final)} = V_{initial} \cdot \frac{mOsm/kg\ (initial)}{mOsm/kg\ (désiré)}$ $V_{(eau)} = V_{(final)} - V_{(initial)}$	$V_{(final)} = 10\ ml \cdot \frac{2000\ mOsm/kg\ (initial)}{500\ mOsm/kg\ (désirée)}$ $V_{(final)} = 40\ ml$ $V_{(eau)} = 40\ ml - 10\ ml = 30\ ml$

5.4 Phénomènes d'occlusion des sondes

Se produisant avec une incidence moyenne de 1.6% à 38% [11, 83-87], ce phénomène est d'autant plus fréquent que le diamètre de la sonde est petit. L'occlusion implique le plus souvent le remplacement de la sonde, geste qui est en général synonyme de traumatisme pour le patient et qui s'accompagne d'un surcoût de prise en charge.[8]

La forte viscosité de certains liquides nutritifs a souvent été incriminée dans l'obstruction des sondes, mais l'injection de médicaments et/ou un entretien insuffisant

[8] *En 2006, au CHUV, le remplacement d'une sonde naso-gastrique standard représente un coût de 45.75 CHF (36.50 CHF pour la pose et 9.25 CHF pour la sonde)*

en restent les causes les plus fréquentes.[88] Dans une étude réalisée en 1992, Hofstetter a tenté de déterminer les mécanismes catalyseurs ainsi que les moyens de prévenir ces phénomènes d'occlusions, en simulant in vitro l'administration de différentes formules nutritives via une sonde naso-gastrique. Il en conclut que les phénomènes d'occlusion survenant lors d'une alimentation sont probablement liés à une combinaison de facteurs : la composition des formules nutritives, la structure de la sonde, le type de régime (continu ou intermittent), ainsi que l'entretien de la tubulure par le personnel infirmier. Il ajoute que la siliconisation d'une sonde ne diminue pas l'incidence de formation d'un bouchon, mais facilite son évacuation.[89]

D'autres causes d'obstructions plus rares ont aussi été décrites, comme des colonies de Candida, la constitution de bézoards, des malfonctions au niveau des pompes d'alimentations ou l'altération directe de la sonde.

Si comme mentionné précédemment, une sonde bouchée est très souvent vouée à être remplacée, il est possible tout de même de tenter une manœuvre afin de libérer et de préserver le dispositif en place. De nombreuses techniques de "nettoyage" sont décrites dans la littérature, mais il convient de rester extrêmement prudent quant à leur efficacité réelle. En 1989, Marcuard et son équipe ont fait le même constat, et ont décidé de tester in vitro la capacité de six solutions à dissoudre un coagulât de nutrition entérale. Le tableau I.5 présente les solutions étudiées ainsi que leur efficacité moyenne observée sur différentes solutions nutritives. Sur la base de ces résultats, et s'appuyant sur ceux publiés par Nicholson 2 ans auparavant, les auteurs ont préconisé l'utilisation d'une solution de Viokase® à pH 7.9 pour désobstruer les sondes.[90]

Tableau I.5 – Capacité de différentes solutions à déboucher une sonde d'alimentation entérale

Solution testée (5ml)	**pH**	**Score moyen[1]**
Viokase® (trypsine, chymotrypsine, amylase et lipase), pH 7.9	7.9	2.9
Mountain Dew®	3.3	1.8
Pepsi®	2.6	1.5
Coca-Cola®	2.6	1.4
Sprite®	3.3	1.4
Eau distillée	6.9	0.9
Papaïne	6.5	0.8
Viokase®, pH 5.9	5.9	0.8

[1] *Score de dissolution:* 0 = *dissolution nulle ;* 1 = *fragmentation grossière ;* 2 = *fragmentation fine ;* 3 = *dissolution fine*

Par ailleurs, Marcuard a postulé qu'il est fondamental d'adopter des mesures préventives afin d'éviter ce phénomène d'occlusion: des rinçages prophylactiques des sondes à base d'eau ou de jus d'airelles sont recommandés. Ces deux méthodes de rinçage ont été évaluées et comparées en 1986 par Wilson et Haynes-Johnson ; les résultats permettent de conclure à une efficacité très supérieure d'un rinçage préventif avec 30ml d'eau toutes les 4h.[91] Norma Metheny, infirmière spécialisée, qui confirme ces résultats 2 années plus tard ajoutera que la probabilité de maintenir une sonde utilisable est proportionnelle au volume de rinçage utilisé.[92]

En 1997, Sriram met très clairement en évidence qu'un rinçage prophylactique systématique des sondes avec une suspension d'enzymes pancréatiques et de bicarbonate de sodium (pH 7.5) permet de prévenir les phénomènes d'occlusion.[93]

Au CHUV, la consigne transmise conjointement par l'unité de nutrition clinique et la pharmacie, est de tenter dans un premier temps le nettoyage en administrant un petit volume d'eau sous pression à l'aide d'une seringue, puis, si cela s'avère nécessaire d'opter dans un deuxième temps pour l'injection dans la sonde d'une solution d'enzymes pancréatiques élaborée à partir de Creon® (pancréatine).

Certains distributeurs vendent des "kits de débouchage" prêts à l'emploi comprenant des seringues déjà remplies d'un complexe enzymatique. La figure suivante (fig. I.11) présente le système Clog Zapper™ de Viasys Healthcare Medsystems® qui se compose d'une série de seringues pré-remplies avec un mélange solide d'enzymes, d'agents antimicrobiens et de tampons. Une fois ce mélange dispersé dans un peu d'eau, il est injecté dans la sonde obstruée.

Fig. I.11 - Le kit de débouchage de sonde Clog Zapper™

Pour terminer, l'usage du mandrin[9] pour déboucher mécaniquement une sonde est à proscrire afin d'éviter tout risque de perforation d'un organe ou de la sonde.

Il est à signaler que l'on peut trouver actuellement sur le marché américain des "déboucheurs" mécaniques de sondes (fig. I.12) dont l'innocuité reste toutefois à démontrer. Ce dispositif, qui ressemble à un cure-pipe, est introduit dans la sonde bouchée, pénètre le bézoard avec son extrémité vrillée (fig. I.13) puis est retiré, les fragments du bézoard étant retenus sur les parois de la vrille.

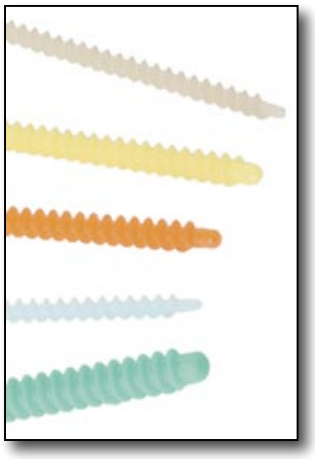


Fig. I.12 - – Extrémité vrillée du DeClogger™

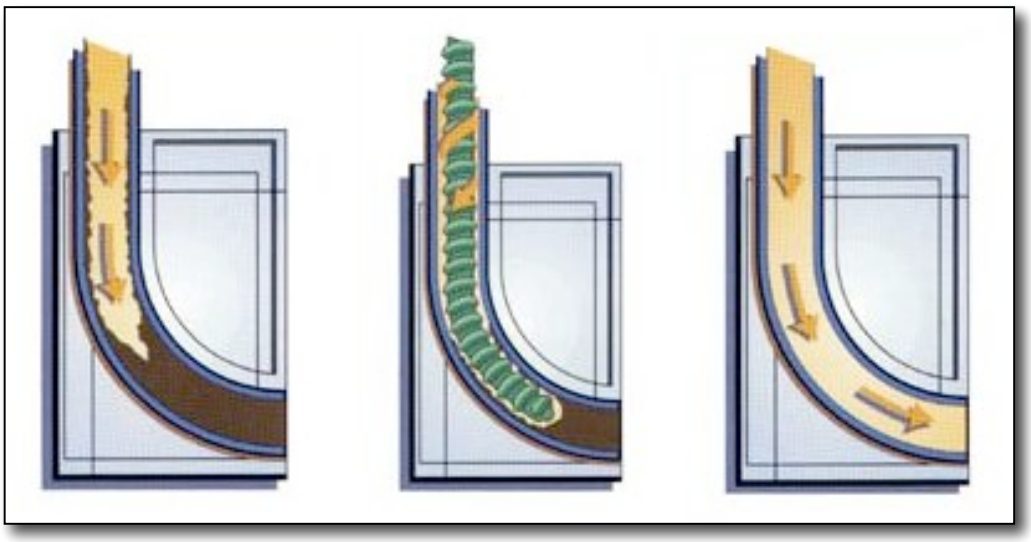


Fig. I.13 - Description du principe d'utilisation du DeClogger™ de Bionix®

[9] *Mandrin : dans ce contexte, le mandrin est le guide métallique qui sert à la mise en place de la sonde*

6. Recommandations

De manière générale, les médicaments devant être administrés par une sonde d'alimentation subissent une phase préparatoire, dont le but est d'obtenir un mélange liquide facile à injecter dans le dispositif. Ce procédé, à première vue pratique et efficient, se révèle être un processus complexe et difficile à maîtriser puisqu'il est basé sur une appréciation souvent empirique de la problématique.

En effet, les caractéristiques galéniques du mélange préparé étant inconnues et l'intégrité des principes actifs n'étant pas garantie, il devient difficile, pour ne pas dire impossible, de prévoir l'effet thérapeutique ou iatrogénique de la médication.

Face à ce constat, de nombreuses réflexions multidisciplinaires ont été menées afin de rationaliser, standardiser et sécuriser les processus de préparation et d'administration d'une médication par sonde. Ces travaux ont, pour la plupart, abouti à la publication de recommandations, qui s'avèrent être quasiment tout identiques.[10, 30, 68, 71, 72, 94-98] Ceci s'explique par le fait qu'en l'absence de données démontrées, ces directives s'articulent en général autour de concepts purement logiques, basés sur l'expérience pratique et le bon sens, qui sont les suivants :

a) Eviter tout facteur potentiellement problématique

- *Interaction médication-nutriments* : interruption de la nutrition lors de l'administration médicamenteuse

- *Interaction médicament-médicament* : préparation et administration séparées de chaque médicament

- *Interaction médicament-sonde:* rinçage de la sonde après chaque administration

- *Pharmacocinétique et biodisponibilité du médicament :* priorité aux formes médicamenteuses liquides et choix judicieux de la forme galénique à manipuler

- *Obstruction de la sonde d'alimentation :* respect des quatre consignes précédentes

b) Sensibiliser le personnel soignant face à la problématique de la manipulation des formes galéniques, notamment par l'élaboration de listes résumant les possibilités de préparation et d'utilisation d'une spécialité selon sa forme galénique. [30, 69, 70, 72, 73, 95, 99, 100]

L'intégration de tous ces paramètres aboutit à une instruction regroupant les lignes directrices générales garantes d'une pratique sûre. Le tableau I.6 présente un exemple standard d'instructions diffusées au personnel soignant.

Tableau I.6 – Lignes directrices générales et standards pour l'administration de médicaments via les sondes d'alimentation entérale

1. Utiliser la voie orale lorsque cela est possible.
2. Employer les formulations liquides dans la mesure du possible. Si la forme liquide n'est pas disponible, s'assurer que le comprimé peut être écrasé ou la capsule vidée avant l'administration.
3. Diluer les solutions médicamenteuses hypertoniques ou visqueuses avec 30 ml d'eau pour réduire l'osmolalité.
4. Rincer la sonde d'alimentation avec 15 à 30 ml d'eau tiède **avant** et **après** l'administration du médicament.
5. Pour l'administration de plus d'un médicament, rincer avec 5 mL d'eau tiède entre chacune des doses. Toujours administrer les médicaments séparément.
6. Ne jamais mélanger le médicament directement dans la formule entérale.
7. Les médicaments devant être pris à jeun (ex. : tétracycline, rifampicine) devraient être administrés 2h. après l'arrêt du gavage. Attendre 2h. additionnelles avant de réintroduire l'alimentation.
8. Si une formulation liquide pédiatrique est utilisée pour un adulte, et inversement, adapter attentivement le volume à administrer.
9. N'utiliser que de l'eau pour le rinçage des sondes.
10. Inscrire la quantité d'eau utilisée pour rincer ou diluer la médication sur la feuille des ingesta.

Naturellement, si cette approche est la seule réellement indéfectible, elle impose cependant une lourdeur logistique qui prétérite inévitablement son applicabilité. Il paraît évident que si le strict respect des consignes présentées dans le tableau précédent permet de sécuriser

l'administration de médicaments par sonde, il n'en est pas moins pratiquement inapplicable dans le contexte actuel des soins infirmiers.

Lorsque l'on prend comme exemple le schéma thérapeutique présenté dans le tableau I.7, on s'aperçoit très vite que sa prise en charge impose des contraintes insurmontables pour le personnel infirmier. Si l'on se concentre uniquement sur l'étape de préparation, chaque prescription devrait faire l'objet, selon les recommandations, d'une réflexion pharmaceutique préalable afin d'aboutir à une préparation optimale. Cette approche est théoriquement nécessaire, mais elle implique le recours à une consultation pharmaceutique systématique pour chaque modification du schéma thérapeutique. Non seulement une telle démarche semble difficile à instituer comme un standard de pratique, mais elle imposerait au service de pharmacie une charge quasiment insurmontable dans notre contexte hospitalier actuel.

Tableau I.7 – Schéma thérapeutique destiné à être administré dans sa totalité par une sonde naso-gastrique. (situation observée en 05.2003, soins intensifs de médecine, CHUV).

Médicaments	**Posologie prescrite**
Pyriméthamine (Daraprim®) 75mg	1x / jour
Sulfadiazine 1g	4x / jour
Ethambutol (Myambutol®) 1g	1x / jour
Pyrazinamide 1.5g	1x / jour
Isoniazide (Isozid®) 300mg	1x / jour
Ofloxacine (Tarivid®) 400mg	1x / jour
Tenofovir (Viread®) 245mg	1x / jour
Lopinavir, Ritonavir (Kaletra®) 400mg, 100mg	2x / jour
Lamivudine (3TC®) 150mg	2x / jour
Valganciclovir (Valcyte®) 900mg	2x / jour
Prednisone 40mg	1x / jour
Ac. Folinique (Leucovorin®) 15mg	1x / jour
Complexe vitaminique (Supradyn®)	1cp / jour
Thiamine (Benerva®) 300mg	1x / jour
Phytoménadione (Konakion®) 10mg	1x / sem
Héparine (Liquémine®) 10'000UI	10'000UI / 24h.
Isosource Energie	1125ml / 24h.
Isosource Fibre	500ml / 24h.
Administrer les médicaments par la sonde naso-gastrique durant l'interruption de l'alimentation entérale.	

À titre d'exemple, si l'on doit intégrer le schéma thérapeutique présenté dans le tableau précédent (tab. I.7) dans un régime nutritionnel continu, il devient techniquement très difficile, voire impossible, de respecter la consigne 7 du tableau I.6 qui préconise l'arrêt de la nutrition avant et après l'administration.

S'il semble donc évident que certaines des consignes présentées dans le tableau I.6, sont inapplicables dans la pratique, d'autres au contraire, comme les points 1, 2, 3, 8, 9 et 10 doivent êtres perçues et intégrées comme des éléments de base en vue d'améliorer la pratique de l'administration des médicaments par sonde.

7. Soutien pharmaceutique dans l'assistance nutritionnelle entérale

Alors que le rôle initial du pharmacien hospitalier était d'approvisionner les unités de soins en médicaments, sa mission est en train d'évoluer vers un nouveau pôle de compétence spécifique : la maîtrise de la iatrogénie médicamenteuse[10]. [101, 102]

Le pharmacien hospitalier moderne doit mettre à disposition son savoir-faire pour que le patient puisse bénéficier du traitement optimal. Compte tenu des différents éléments présentés dans les chapitres précédents, il est évident que dans le contexte d'assistance nutritionnelle entérale, la notion d'optimalisation s'impose comme une tâche primordiale mais complexe, pratiquement insurmontable si abordée de manière unidisciplinaire. En janvier 1992, le rapport du King's Fund Center intitulé "A positive approach to nutrition treatment " recommandait de structurer la nutrition clinique autour d'une réflexion pluridisciplinaire où devaient intervenir différents prestataires de soins comme médecins, infirmières, diététiciennes et pharmaciens. Cette approche moderne, parfaitement intégrée dans une logique d'amélioration de la qualité des soins, peut explicitement améliorer le support nutritionnel en réduisant les alimentations inappropriées, en diminuant les complications liées aux alimentations entérales et parentérales, et en améliorant les résultats cliniques.[103]

L'hôpital St Mark de Salt Lake City, spécialisé dans les problèmes intestinaux et colorectaux, a mis en place dans les années 1970 une unité pluridisciplinaire de nutrition clinique. Cette équipe, conduite par un médecin gastroentérologue consultant, était constituée d'une infirmière clinicienne spécialisée, d'un pharmacien, d'une diététicienne, d'un médecin associé ainsi que d'un chef de clinique. Les représentants de ce groupe relevaient que l'élément prioritaire à développer pour une activité de qualité est un réseau de communication efficace entre les différents partenaires. Ils jugeaient par exemple impératif que diététiciennes et pharmaciens collaborent étroitement lorsqu'un patient doit être passé d'un régime parentéral à un régime entéral. Le tableau I.8 résume le rôle du pharmacien consultant au sein de l'équipe de nutrition. [104]

[10] *La iatrogénie médicamenteuse représente tout dommage résultant d'une intervention médicale relative à un médicament* (*terme plus général et plus significatif sur le plan clinique que le terme d'effet indésirable*).

Tableau I.8 – Missions du pharmacien membre de l'équipe de nutrition

- Implication dans l'achat et l'approvisionnement des solutions de nutrition entérale et parentérale
- Conseil et distribution des formulations de nutrition entérale et parentérale
- Conseil des schémas thérapeutiques et des voies d'administrations appropriés.
- Conseil sur les capacités des agents thérapeutiques à préserver ou à altérer les cathéters, les sondes, voies veineuses et les voies digestives.
- Monitoring de certains paramètres chimiques, sanguins. Conseil pour une éventuelle adaptation du soutien nutritionnel.
- Soutien dans l'élaboration de directives pour la nutrition entérale et parentérale au sein de l'hôpital
- Soutien pédagogique sur les aspects pharmaceutiques de l'assistance nutritionnelle.
- Conseil aux patients et parents sur les différents aspects pharmaceutiques liés à l'assistance nutritionnelle (mise à disposition d'information sur les problèmes de stabilité entre médicaments et solutions nutritives).
- Mise à disposition de sources de données pour différents audits.
- Participation systématique aux essais cliniques concernant l'assistance nutritionnelle entérale et parentérale.
- Coordination des aspects pharmaceutiques des prises en charge nutritionnelles à domicile.

En 1998, Cerulli et coll. ont évalué les problèmes médicamenteux liés à un contexte de nutrition clinique.[105] Dans ce dessein, ils ont observé les interventions d'un pharmacien intégré à l'unité de nutrition clinique et analysé les recommandations qui en résultaient. Sur un collectif de 440 patients, 220 interventions pharmaceutiques (concernant 30% des patients) ont été recensées et 185 d'entre elles ont abouti à des conseils visant la résolution du problème identifié. 90% de ceux-ci ont été acceptés sans réserve alors que le reste l'a été moyennant quelques adaptations. Par la suite, environ 70% des conseils pharmaceutiques prodigués se sont avérés bénéfiques pour la prise en charge du patient. Sur la base de ces observations, ils concluent que la problématique de la médication chez le patient sous nutrition entérale constitue un domaine d'activité dans lequel le pharmacien doit se positionner comme un pédagogue auprès de l'équipe de soin afin de contribuer à une thérapeutique médicamenteuse optimale. Dans cette même logique et après avoir objectivé, à l'aide d'un questionnaire, une problématique similaire dans leur établissement hospitalier, une équipe de Obaidan a évalué tout récemment l'impact d'une formation pratique sur le personnel infirmier. Partant des défaillances mises en évidence dans les réponses obtenues, ils ont élaboré un programme de formation de 2 jours dispensé à une trentaine d'infirmières. Ce cours était d'être formaté

de manière à ce que ces infirmières soient capables de conduire cette formation par la suite. En plus d'une très bonne acceptation du personnel pour ce concept, les auteurs de cette étude ont observé une très nette amélioration des compétences.[106]

Dans le contexte de la nutrition entérale, on constate régulièrement que le personnel médical et infirmier aborde le processus médicament sur la base de compétences qu'il juge appropriées et suffisantes. Cependant, des observations récentes ont mis en évidence des déficiences importantes au niveau des compétences du personnel infirmier confronté régulièrement à cette problématique. Son expérience et sa pratique semblent trop souvent reposer sur un apprentissage par essai et erreur[11], méthode pédagogique pouvant souvent se révéler improductive.[107]

Suite à une étude observationnelle, Naysmith et Nicholson rapportent que la majorité du personnel infirmier n'a pas conscience des conséquences pharmacologiques possibles liées à l'administration par sonde d'une formulation à libération modifiée de théophylline et ne sait pas qu'il est nécessaire de rincer une sonde avant et après une administration de phénytoïne.

En 1995, Seifert et coll. ont mené une enquête nationale aux Etats-Unis auprès de 223 infirmières afin de mieux objectiver la qualité de prise en charge de cette problématique. Ils montrent ainsi que 50% des obstructions de sondes recensées étaient dues aux médicaments. Il apparaît toutefois que 97% des infirmières consultées percevaient que les médicaments administrés sous forme liquide diminuaient les risques d'occlusions, que 94% prétendaient faire un effort pour rechercher en priorité des formulations liquides, mais que paradoxalement, elles ne déclaraient utiliser cette formulation que dans 50% des administrations. Le reste du temps, elles écrasaient les comprimés. On remarque toutefois que l'assistance fournie par le service de pharmacie influence la pratique. Le personnel infirmier ayant recours à ce conseil pharmaceutique est significativement plus enclin à utiliser les formulations liquides que celui qui déclare ne pas y faire appel. De plus, il est également moins disposé à administrer les médicaments nécessitant un broyage.

Cette étude a montré aussi qu'au sein du collectif infirmier observé, 78% écrasaient des formulations gastro-résistantes avant de les administrer, et 50% des formulations à libération modifiée. Seuls 69% déclaraient rincer la sonde avant la médication, 59% diluer les médicaments liquides, et 57% administrer plusieurs médicaments ensemble. [85]

[11] *Apprentissage par essai et erreur* (*trial and error learning*)*: concept où le sujet est amené, devant un problème posé, à éliminer progressivement les comportements inadéquats, afin de ne préserver que ceux qui aboutissent à la solution correcte.*

Une année plus tard, dans le cadre d'une autre étude observationnelle, Matéo a obtenu des résultats similaires ce qui met en évidence l'importance d'un conseil pharmaceutique sur cette pratique infirmière. [108]

Une décennie plus tard, en 2005, Seifert s'est penché à nouveau sur le sujet par le biais d'une enquête qu'il a menée dans de tous les Etats-Unis et qui visait à déterminer de quelle manière étaient réellement administrés les médicaments par sonde. Il a mis en évidence les mêmes défaillances et non-conformités observées 10 années plus tôt. Il a toutefois constaté que la problématique semblait plus importante au sein des infrastructures rurales qu'elle ne l'était dans les établissements urbains. Il explique que ce phénomène est dû à une différence importante des ressources à disposition (technique, personnel, sources d'information,…). Bien que cette enquête soit récente, elle aboutit à une conclusion révélatrice du chaos régnant dans ce domaine: il est impératif d'élaborer et d'appliquer des recommandations simples et universelles. [84]

En 2006, Van den Bemt et coll. dépassent la simple analyse observationnelle et tentent de quantifier l'influence de la formation sur les pratiques. Ils mettent en place un programme intégré d'amélioration de la qualité orienté sur l'administration des médicaments par sonde. Ce programme de formation comprend l'introduction de recommandations, des cours destinés au personnel infirmier et un conseil orienté patient dispensé par la pharmacie.

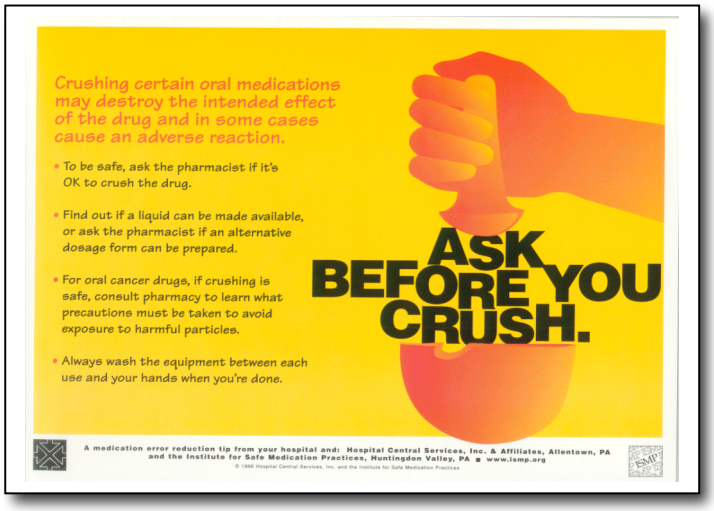


Fig. I.14 - Affiche de sensibilisation préconisant une assistance pharmaceutique avant le broyage de tout médicament

Grâce à ce programme multidisciplinaire, ils observent une réduction significative du nombre d'événements retenus comme indicateurs de défaillances à savoir les obstructions de sonde et les erreurs d'administration. [109]

Ces différents exemples permettent d'identifier clairement les secteurs sur lesquels le pharmacien consultant doit focaliser son activité de soutien clinique. Il lui faudra cependant choisir les vecteurs d'information adéquats afin de générer une adhésion aussi complète que possible du personnel soignant aux bonnes pratiques de base.

De nos jours, et ce, conformément à une logique de sensibilisation, on observe le développement et l'utilisation de supports de communication empruntés directement aux "techniques standard de marketing", comme l'emploi d'affiches (fig. I.14), de pictogrammes, de séquences filmées voire même de bandes dessinées. [110] Toutefois, malgré l'impact de ces différents media, la présence d'un pharmacien au sein de l'équipe de nutrition clinique, grâce à son action de proximité et à ses interventions interactives, reste l'élément clé dans la gestion et la maîtrise de la médication par sonde.

8. Synthèse et objectif du travail de thèse

Avec l'évolution des recommandations pour la prise en charge de la dénutrition, de plus en plus de patients répondent aux critères pour une assistance nutritionnelle entérale. Actuellement, le centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) dispense chaque année, par l'intermédiaire de son Unité de Nutrition Clinique (UNC) à une moyenne d'environ 500 patients (455 en 2003, 574 en 2004 et 456 en 2005) une assistance nutritionnelle entérale à débit continu.

Outre une prise de conscience du corps médical sur l'impact bénéfique majeur que revêt l'aspect nutritionnel dans de nombreuses situations cliniques, les progrès constants réalisés dans ce domaine contribuent à expliquer la croissante évolution de ces chiffres.

Les sondes de conception artisanale ont fait place aux cathéters souples, physico-chimiquement inertes et confortables. Les aliments broyés ont quant à eux disparu au profit de solutions nutritives standard, stériles et de composition adaptée au contexte clinique. Les études et l'expérience aidant, les techniques de prise en charge se sont elles aussi perfectionnées. Les paramètres de programmation d'une pompe ont fort heureusement eu raison des différentes "constantes d'élasticité" des vessies de porc utilisées il y a plus de deux siècles.

Si de prime abord, ce tableau semble répondre à une logique évolutive rationnelle pour la nutrition, il n'en va cependant pas de même pour l'administration des médicaments.

En effet, ces derniers, pourtant intégrés aux premières réflexions, conservent aujourd'hui encore dans bien des cas, des caractéristiques pharmaceutiques inadaptées à ce mode d'administration. La solution peut sembler à priori très simple si l'on adopte un principe d'équivalence entre les modes d'administration per os et par sonde. Malheureusement, n'étant que rarement applicable, la fiabilité de ce principe est restreinte. On observe néanmoins que dans les faits, faute d'éléments tangibles, il demeure largement appliqué par le personnel soignant pour l'administration des médicaments par sonde.

L'instauration et la mise en application de recommandations consensuelles pour l'administration de médicaments par sonde ont pour but de maîtriser cette situation précaire. Malgré tout, le strict respect de ces directives, basées sur la logique et le bon sens, ne peut être assuré, car elles sont souvent incompatibles avec la réalité clinique et les impératifs thérapeutiques. Les conséquences directes de ce manque d'applicabilité au

quotidien peuvent se traduire par des traitements médicamenteux inefficaces, voire dangereux.

Dans ce contexte propice aux événements iatrogènes médicamenteux, les compétences pharmaceutiques doivent se mobiliser, s'organiser et se coordonner entre les diverses institutions hospitalières concernées pour proposer aux équipes soignantes un soutien efficace.

C'est dans cette volonté globale de structurer puis de sécuriser le processus d'administration de médications par sonde que ce travail de thèse a été mené. Concrètement, ce travail poursuit deux objectifs interdépendants, mais de portée respective inégale:

1. Investiguer globalement le traitement médicamenteux par sonde, domaine pour lequel, comme montré, le volume des données scientifiquement exploitables est encore dérisoire. Les résultats obtenus et l'expérience acquise devront permettre dans un premier temps de développer d'autres axes de recherche visant à compléter les investigations précédentes, et dans un deuxième temps de conduire à la formation d'un pôle de compétence spécifique, gage d'une activité de recherche performante et pertinente.
2. Fournir des informations plus précises et répondant à un besoin de notre institution en déterminant s'il existe ou non des différences significatives dans la disponibilité, la cinétique et donc l'effet de certains médicaments selon qu'ils sont administrés par sonde, avec les techniques recommandées au CHUV, ou par voie orale.

Pour répondre à cette double ambition, ce travail de thèse est conduit en respectant la structure suivante:

Recherche et synthèse de la littérature

Cette étape a pour but d'objectiver l'état des connaissances actuelles et ainsi d'identifier le contexte dans lequel la recherche doit s'intégrer.

Évaluation des pratiques en vigueur au CHUV

Une étude observationnelle sera réalisée auprès de quelques unités de soins (US) témoins afin de pouvoir d'une part corréler les conditions locales avec celles décrites dans

la littérature et d'autre part définir les besoins spécifiques auxquels la partie expérimentale et clinique de ce travail de recherche tentera de répondre.

Investigation préliminaire in vitro

Une fois les paramètres du modèle choisis, c'est-à-dire les spécialités pharmaceutiques, la solution nutritive et le type de sonde naso-gastrique, une étude in vitro préliminaire sera conduite afin d'objectiver le comportement du modèle isolé de toute influence anatomique, physiologique ou pathologique. Les méthodes analytiques nécessaires au traitement ainsi qu'à l'analyse quantitative des échantillons seront développées et validées.

Investigation in vivo

Le modèle étudié en laboratoire sera transposé in vivo par la réalisation d'un essai clinique chez le volontaire sain. L'objectif de cette étape sera d'étudier et de comparer le devenir pharmacocinétique d'une polymédication administrée par sonde versus son administration par voie orale. Ce protocole d'étude clinique sera soumis à la commission d'éthique. De plus, toutes les méthodes utilisées pour le traitement des échantillons et leur analyse quantitative seront développées et validées.

Analyse, synthèse et exploitation des résultats

Les observations et les résultats seront analysés à chaque étape, et ce, dans le but de pouvoir les exploiter dans les phases suivantes du travail. Une analyse rétrospective globale et complète sera effectuée afin de mesurer l'impact réel de ce travail sur le panorama clinique actuel, et d'évaluer s'il y aura lieu de développer un axe de recherche spécifique dans ce domaine.

Chapitre II

Evaluation de la pratique au CHUV

1. Introduction

Une revue approfondie et une synthèse de la littérature ont permis de mettre en évidence un certain nombre d'éléments critiques au niveau des processus de préparation et d'administration des médicaments destinés aux patients sous alimentation entérale. Compte tenu de la nature multifactorielle de cette problématique, et du fait qu'elle est faiblement investiguée et donc pauvrement documentée, il devient difficile pour un investigateur d'orienter judicieusement un axe de recherche dans ce domaine. Certes, plusieurs travaux suggèrent des pistes intéressantes, mais face à l'ampleur des défaillances et des besoins, il est quasiment impossible de déterminer quels type et voie de recherche initier. Cette situation nécessite donc de bien identifier les axes de recherche prioritaires selon la réalité clinique actuelle.

Pour atteindre ce but, il est essentiel d'évaluer certaines modalités de prise en charge nutritionnelle et d'administration des médicaments par sonde dans les US. Cet état des lieux initial est indispensable pour identifier les médicaments les plus fréquemment administrés par sonde et cibler la recherche sur ceux d'entre eux pour lesquels les données relatives à l'administration par sonde sont inexistantes.

Compte tenu de l'orientation de ce travail, une collaboration avec l'unité de nutrition clinique du CHUV (UNC) dirigée par le Pr. Michel ROULET a été mise en place. Un groupe de travail (GT) associant la pharmacie (PHA) et l'UNC a été créé dans le but de faciliter le développement d'une approche pharmaceutico-clinique pour la suite du projet.

Les résultats obtenus et analysés seront confrontés à la littérature afin d'objectiver si la pratique en vigueur au CHUV est en adéquation avec les données publiées ou si d'autres aspects originaux sont à investiguer dans le cadre de ce travail de thèse.

2. Méthode

Compte tenu de la courte période à disposition pour réaliser cette investigation, il a été décidé par le GT de restreindre l'enquête à certaines unités de soins de l'établissement. Trois services, médecine interne, chirurgie et ORL, ont été retenus sur la base de leur recours fréquent à la nutrition entérale, et de leur intérêt à participer à cette étude. De plus, ces trois unités offraient une accessibilité aisée à leurs données cliniques, élément indispensable à la réalisation de cette étude.

Dans ces trois services, l'état des lieux s'est déroulé en deux étapes distinctes:

1. étude des dossiers infirmiers
2. observation directe de cas témoin

Initialement, les deux volets de cette investigation préliminaire devaient être réalisés conjointement, afin de pouvoir observer le détail des processus successifs de préparation et d'administration par sonde des médicaments prescrits. En effet, la consultation des schémas thérapeutiques figurant dans les dossiers et l'observation directe des techniques infirmières de préparation et d'administration permettent d'acquérir la vision la plus objective de la prise en charge médicamenteuse.

Toutefois, après avoir évalué l'organisation des US concernées et exposé la stratégie d'investigation aux ICUS[12] respectifs, il a été décidé d'un commun accord avec les soignants de n'entreprendre l'observation directe que dans le service d'ORL[13], unité de soins la plus confrontée à la problématique.

Après présentation détaillée la démarche prévue aux ICUS du service d'ORL, il a été décidé d'informer le personnel infirmier de l'investigation observationnelle et d'effectuer les observations le matin pour tenir compte de l'organisation interne du service

De plus, sachant que les processus de préparation et d'administration des médicaments s'effectuent en l'absence de standard de pratique, mais plutôt sur la base de l'expérience et de la logique de chaque soignant, il a été décidé d'objectiver la situation par l'observation de quelques de cas témoins.

[12] *ICUS: Infirmière Cheffe d'Unité de Soins / Infirmier Chef d'Unité de Soins*
[13] *ORL: oto-rhino-laryngologie*

2.1 Études des dossiers infirmiers et Kardex

2.1.1 Grille de saisie

Pour l'étude des dossiers infirmiers, une grille de saisie a été conçue (Annexe 1) pour récolter les informations suivantes:

a) Informations administratives du patient

b) Informations médicales concernant le patient:

- diagnostic
- observations particulières
- capacité du patient à avaler
- voies d'administration disponibles

c) Information sur le type d'assistance nutritionnelle en cours:

- type de sonde
- type de régime
- type de formules nutritives

d) Schéma thérapeutique en cours au moment de l'observation et modification éventuelle de la médication administrée par sonde.

Cette grille a été élaborée en collaboration avec trois consultants de l'unité de nutrition clinique soit deux diététiciennes et une infirmière avant d'être validée par le groupe de travail UNC-PHA.

2.1.2 Recueil des données dans les unités de soins

Chaque matin, pendant une période allant du 15 novembre 2000 au 15 janvier 2001, tous les ICUS des trois services concernés ont été contactés téléphoniquement par l'investigateur afin de déterminer et d'identifier chaque nouveau patient sous alimentation entérale et recevant une médication par sonde.

Pour chaque nouveau cas, le dossier infirmier ainsi que le Kardex ont été étudiés, les données disponibles extraites et relevées dans la grille de saisie. Par la suite, le contenu de chaque grille a été introduit dans une base de données développée initialement avec le logiciel FileMaker® v. 4.0 de FileMaker Inc. (Santa Clara, USA) et exploitée avec la version 5.0 de la même application.

2.2 Observation directe de cas témoins

A une date donnée, décidée en accord avec l'ICUS du service d'ORL, 3 soignants (n = 3) ont été observés lors de la préparation et l'administration de médicaments destinés à être instillés par sonde.

L'observation s'est déroulée de la manière suivante:

Premièrement, chaque observation a été accompagnée d'un dialogue informel avec le soignant effectuant les opérations afin de préciser les éléments douteux observés. Deuxièmement, une série de clichés a été réalisée en cours d'observation et en accord avec le soignant pour illustrer et documenter toute non-conformité ou élément sensible repérés.

3. Résultats

3.1 Recueil des données

Durant les 10 semaines d'investigation, 29 dossiers infirmiers et Kardex dont 23 en ORL (80 %), 3 en médecine (10 %) et 3 en chirurgie générale (10 %) ont été étudiés. Le service d'ORL a donc été le plus concerné par l'administration de médicaments chez les patients porteurs de sonde d'alimentation entérale.

La population étudiée était à 52% (15 cas) porteuse d'une sonde naso-gastrique, à 34% (10 cas) d'une PEG et à 14 % (4 cas) d'une jéjunostomie. De plus, 26 cas (89 %) étaient signalés comme également porteurs d'une autre voie d'administration (fig. II.1).

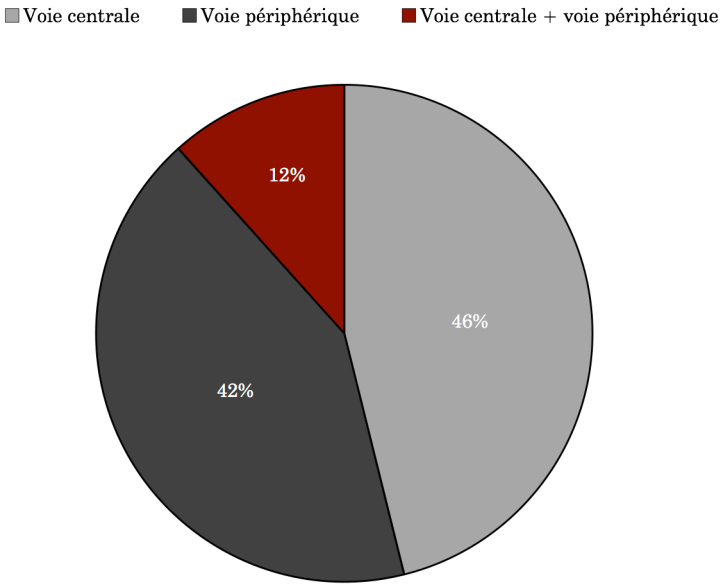


Fig. II.1 - Distribution des voies veineuses en place simultanément à une sonde d'alimentation.

Sur les 29 cas analysés, 8 patients ne recevaient aucun médicament par leur sonde et étaient pour la plupart décrits dans leur dossier ou Kardex comme des patients pouvant avaler. La figure II.2 illustre l'occurrence de l'information spécifique à disposition (dossier infirmier + Kardex) sur les capacités à avaler de chaque patient, et ce par rapport à l'utilisation ou non de leur sonde comme voie d'administration.

Sur 21 patients médiqués par sonde, on recense un total de 177 spécialités médicamenteuses prescrites comme devant être administrées par cette voie, ce qui correspond à une moyenne de 6,5 médicaments par individu et par jour. Le tableau II.1 présente la répartition de ces médicaments selon leur groupe thérapeutique (classification ATC[14]).

Tableau II.1 - Répartition des médicaments en fonctions de leur groupe thérapeutique issu de la classification ATC

Code ATC	*Groupe thérapeutique*	*GEP*	*SNG*	*Jéjunostomie*	*Total*	*%*
N02	Analgésiques [a]	10	16	2	28	15.8 %
N05	Psycholeptiques	5	12	5	22	12.4 %
A11	Vitamines	1	11	2	14	7.9 %
A06	Laxatifs	4	6	3	13	7.3 %
M01	Anti-inflammatoire et antirhumatismaux	2	8	3	13	7.3 %
A03F	Stimulateurs motricité digestive (procinétiques)	5	5	1	11	6.2 %
A12	Suppléments en minéraux	2	7	1	10	5.6 %
J01	Antibactériens systémiques	2	6	1	9	5.1 %
A02BC	Inhibiteurs pompe protons[b]	2	3	3	8	4.5 %
A02BA	Antihistaminiques H2	2	4	1	7	4.0 %
A03D	Spasmolytiques	1	6		7	4.0%
	Divers		4	2	6	3.4 %
C02	Antihypertenseurs		2	3	5	2.8 %
N03	Antiépileptiques		4		4	2.3 %
J02	Antimycotiques systémiques	2	1		3	1.7 %
R05CB	Mucolytiques	1	2		3	1.7 %
C08	Antagonistes de calcium		2		2	1.1 %
H02	Corticostéroïdes systémiques	1	1		2	1.1 %
C03	Diurétiques		2		2	1.1 %
B01AC	Antiagrégants plaquettaires		1		1	0.6 %
C01B	Antiarythmiques		1		1	0.6 %
N06A	Antidépresseur	1			1	0.6 %
L02B	Antihormones		1		1	0.6 %
C01A	Glycosides cardiotoniques		1		1	0.6 %
N05A	Neuroleptiques			1	1	0.6 %
A07	Antidiarrhéiques		1		1	0.6 %
A04	Antiémétiques		1		1	0.6 %
	TOTAL	41	108	28	177	100 %

[a] *: comprenant* 54 *% de paracétamol N*02*BE*

[b] *: comprenant* 100 *% d'oméprazole sous forme d'Antramups® A*02*BC*01

[14] *Classification ATC* (*Anatomic Therapeutic Chemical*) *: contrôlé par le Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology de l'OMS, ce système répartit les médicaments en différents groupes selon les organes sur lesquels ils agissent et/ou selon leurs propriétés thérapeutiques, pharmacologiques et chimiques.*

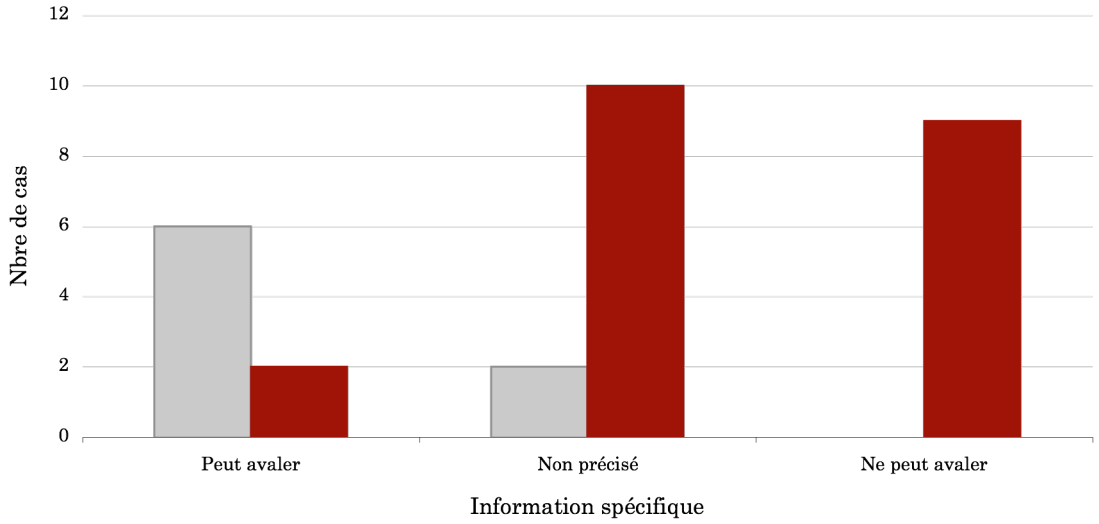


Fig. II.2 - Comparaison entre l'exploitation ou non de la sonde comme voie d'administration (■ patients non médiqués par sonde, ■ patients médiqués par sonde) et la présence de l'information spécifique "peut avaler" dans le dossier infirmier ou le Kardex

Afin de recentrer l'observation sur les principes actifs les plus utilisés au sein du collectif de patients étudiés, un hit-parade par classe a été extrait de cette liste et détaillé dans la Figure II.3. A noter que le groupe des psycholeptiques était essentiellement composé de sédatifs et anxiolytiques.

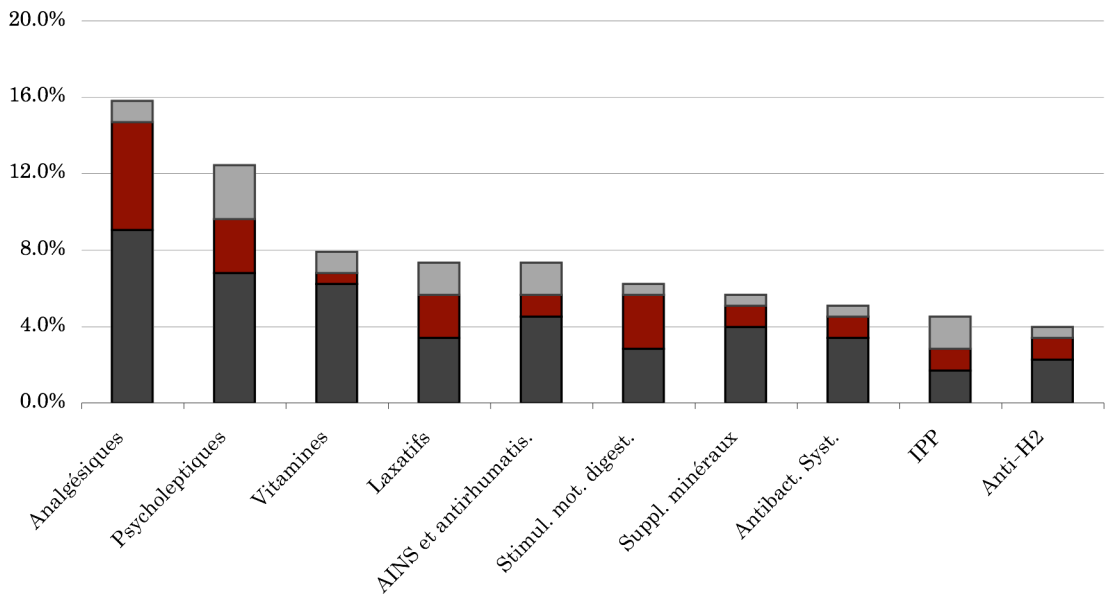


Fig. II.3 - Hit-parade des 10 groupes thérapeutiques principaux administrés par sonde et selon le type de sonde (■SNG, ■ GEP et ■ Jéjunostomie)

Pour ces 177 médicaments prescrits, les comprimés représentaient la forme galénique la plus utilisée (58.8%), et ce quel que soit le type de sonde en place, suivis par les comprimés effervescents (13.6%) qui peuvent d'ailleurs, compte tenu de leur propriété galénique, être assimilés à une forme liquide (fig. II.4).

A noter qu'au sein de cette distribution galénique, le recours à la forme injectable est marginale.

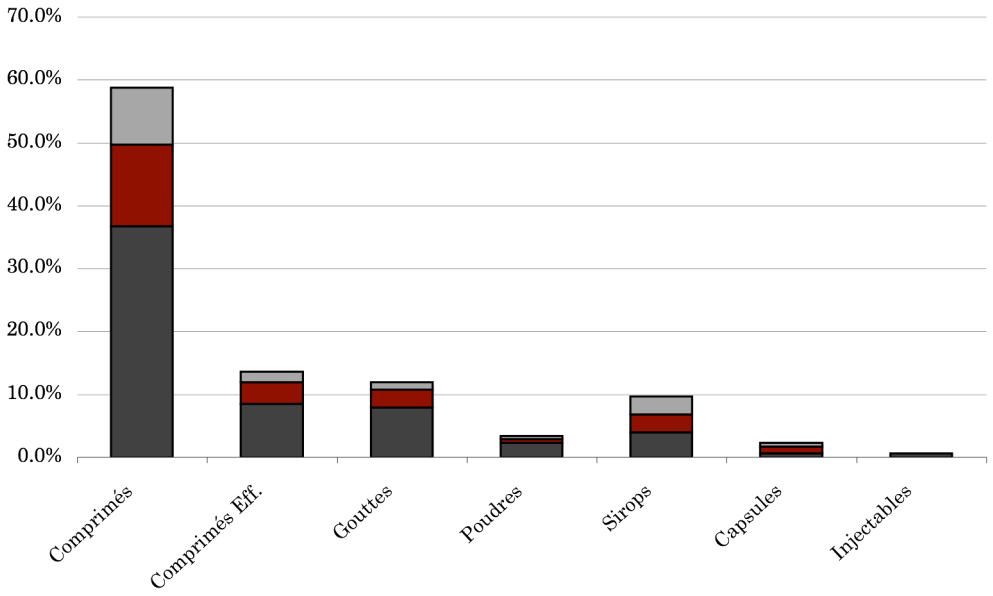


Fig. II.4 - Répartition des 177 prescriptions médicamenteuses en fonction de leur formulation galénique et de leur voie d'administration (■SNG, ■ GEP et ■ Jéjunostomie)

A priori, l'analyse de toutes les prescriptions doit permettre d'évaluer le nombre moyen de médicaments qui sont administrés simultanément par une sonde. Malheureusement ceci n'est guère réalisable car 25% des libellés figurant sur les ordres médicaux quant aux horaires et aux fréquences d'administration sont incomplets et lacunaires, donc inexploitables dans ce sens. Plusieurs fois il a été nécessaire de consulter le personnel infirmier afin d'obtenir les précisions nécessaires aux relevés des posologies. Mais comme les informations obtenues n'étaient que le résultat d'une interprétation de l'ordre médical initial, les données incomplètes ou imprécises figurant sur les ordres médicaux ont été recensées comme telles (tab. II.2).

Tableau II.2 - Description et répartition des libellés de prescription inexploitables quant aux posologies

Libellé	*SNG*	*GEP*	*Jéjunotomie*	*Total*
Sans précision	10	4	3	17
Imprécis	19	9		
1*x*/*j*	3	2		
2*x*/*j*	6	1	0	28
3*x*/*j*	6	3		
4*x*/*j*	2			
6*x*/*j*	2	3		
Patient gère lui-même	0	0	1	1
Total	**29**	**13**	**4**	**45**

Ce manque de précision a eu pour conséquence, dans certains cas, d'empêcher un dénombrement du nombre de médicaments administrés simultanément par la sonde. La figure suivante (fig. II.5) se borne donc à recenser, pour chaque patient, le nombre de médicaments différents prescrits quotidiennement pour être administrés par sonde. Le libellé "sans précision" est assimilé à une posologie minimale d'une prise par jour.

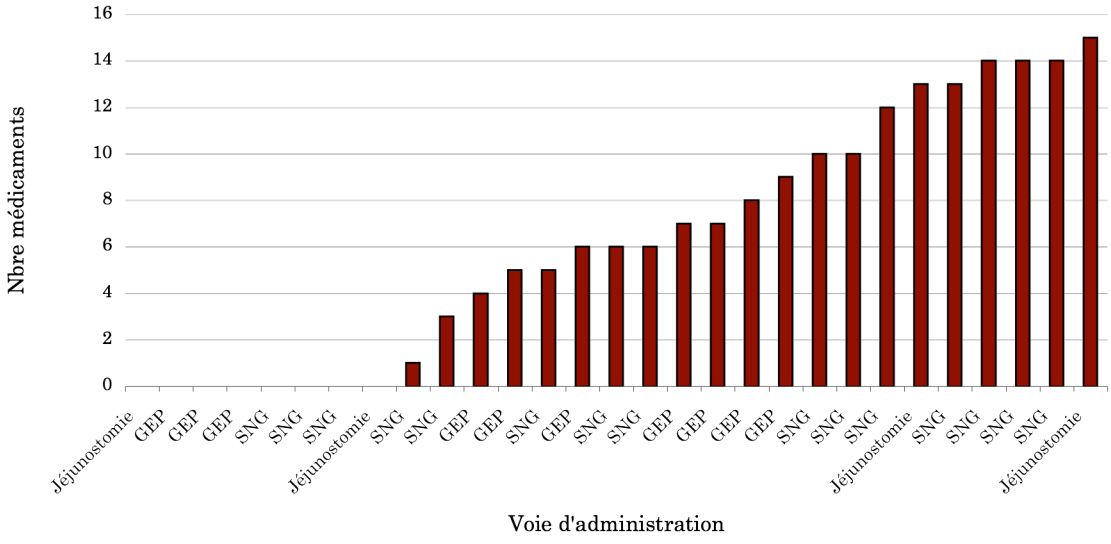


Fig. II.5 - Nombre de médicaments différents administrés quotidiennement dans la population observée

Il est intéressant de relever que le nombre le plus élevé de médicaments ayant été recensé comme devant être administrés simultanément par la même sonde est de 15. La photo suivante (fig. II.6) illustre l'entier de cette thérapie dont tous les médicaments ont été administrés de manière concomitante par une sonde de jéjunostomie.

Fig. II.6 - Schéma médicamenteux prescrit pour être administré en une fois par une sonde de jéjonostomie

La photo ci-contre (fig. II.7) illustre la répartition de cette même médication par forme galénique sans les emballages en carton, ce qui montre bien la prédominance des formes solides, ce qui est en accord avec les données de la figure II.4.

Fig. II.7 - Médicaments de la figure II.6 présentés et répartis par formes galéniques

Pour ce qui est des régimes nutritifs, les informations collectées relatives à leur type et à la composition n'apportent aucun enseignement intéressant.

Quant aux modes d'administration (fig. II.8), malgré de nombreuses données partielles ou imprécises (52 %), on observe que 90 % des régimes identifiés sont administrés par pompe en continu.

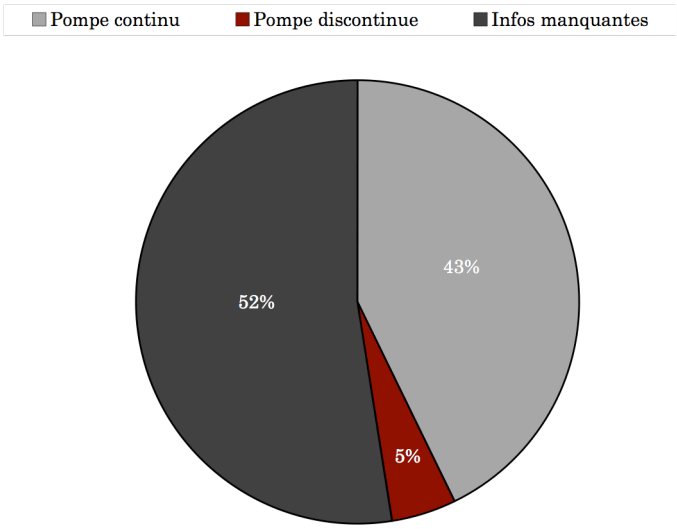


Fig. II.8 - Modes d'administration des différents régimes alimentaires chez les patients médiqués par sonde

3.2 Observation des soignants

Durant une matinée, deux infirmières et un infirmier ont été suivis et observés dans leur activité de préparation et d'administration de médicaments aux patients médiqués par sonde. Conjointement, les étapes critiques ainsi que les éléments jugés problématiques ont été photographiés avec leur accord.

Dans cette observation ponctuelle de situations relatives à la pratique infirmière, le processus "préparation-administration" observé est décrit et illustré globalement. Les non-conformités relevées sont quant à elles spécifiquement et précisément décrites.

3.2.1 Sélection des médicaments

A son arrivée dans le local de stockage des médicaments non injectables de la pharmacie de l'US d'ORL, le préparateur infirmier, dispose d'un plateau préparé durant la nuit par l'infirmière de veille et dans lequel sont regroupés tous les traitements à administrer le matin (fig. II.9). Chacun d'eux est accompagné d'une carte de posologie décrivant sommairement le schéma thérapeutique.

Fig. II.9 - Plateau préparé par l'infirmière de veille comprenant les traitements à administrer le matin même

Le préparateur identifie la médication qu'il doit administrer au moyen de cette carte de posologie nominale résumant le schéma thérapeutique du jour. Dans le cas d'un traitement prescrit pour être administré par sonde naso-gastrique, la carte comporte comme unique consigne: *"SNG à écraser"* (fig. II.10).

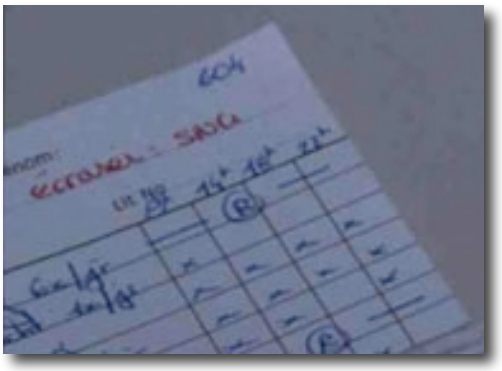


Fig. II.10 - Carte de posologie présentant la mention "écraser : SNG

3.2.2 Préparation des médicaments

Le préparateur répartit les différentes spécialités à administrer en fonction de leur formes galéniques et par conséquent de leur mode de préparation. A ce stade, les 3 préparateurs observés ne se basaient sur aucune information pharmaceutique documentée précise, mais sur leur simple expérience. Il est à relever que les comprimés effervescents ainsi que l'Antramups®, étaient traités à part car considérés comme formes à ne pas écraser mais à disperser (fig. II.11).

Fig. II.11 - Répartition des médicaments à administrer en fonction de leur forme galénique

Une fois la répartition des formes galéniques effectuée, le préparateur se munit d'un mortier et d'un pistil. Cet équipement est entreposé dans un tiroir de la "pharmacie" de l'US qui en contient plusieurs modèles. Aucun des mortiers observés ne répondait à des standards minimums d'hygiène et de nettoyage, puisque que ce matériel comportait des résidus visuellement détectables provenant des préparations précédentes. La photo ci-après (fig. II.12) présente le matériel qui allait être utilisé par un préparateur pour effectuer le broyage de la première médication de la journée.

Fig. II.12 - Pistil et mortier observés avant l'utilisation

Ce problème observé en début de processus, se confirme au terme de la manipulation. En effet, l'agent utilisé pour le nettoyage du matériel s'avère totalement inadéquat puisqu'il s'agit d'un désinfectant à base de chlorhexidine et de cétrimide, destiné comme l'indique son libellé, à la désinfection de la peau.

L'image ci-contre (figure II.13) illustre l'inefficacité de cette manipulation de nettoyage, puisque des résidus de poudre médicamenteuse restent encore fortement agglomérés sur le fond du mortier, phénomène qui de surcroît demeure visible à l'œil nu après "nettoyage".

Fig. II.13 - Etat du mortier après nettoyage au désinfectant à base de chlorhexidine et cétrimide

Une fois introduits dans le mortier, les comprimés sont broyés avec le pistil duquel le préparateur décolle régulièrement la poudre agglomérée à l'aide d'un morceau de blister usagé (fig. II.14). Un examen visuel final du pistil n'a pas montré de dégradation particulière suite à cette manipulation. Il faut aussi relever que lors de cette opération de "décollement", le manipulateur ne prend aucune précaution hygiénique puisqu'il travaille à mains nues. Au terme de cette étape de broyage, le mélange pulvérulent, considéré par le manipulateur comme homogène et prêt à être administré, présente encore des fragments bien visibles d'enrobage de couleur jaune provenant d'un des médicaments broyés.

Fig. II.14 - Décollement de la poudre agglomérée au pistil au moyen d'un fragment de blister

La poudre ainsi obtenue est réunie avec les comprimés dispersibles non écrasés dans un godet en plastique (fig. II.15). Au lit du malade, le mélange est introduit dans un gobelet en plastique, parfois avec les éventuelles formulations liquides, mais sans aucune systématique. Le gobelet est rempli avec de l'eau minérale commerciale, communément distribuée dans l'hôpital (fig. II.16). Le volume final cette formulation aqueuse reste toutefois approximatif, puisqu'il est atteint en fonction de la notion très relative "de verre plein", propre à chaque préparateur.

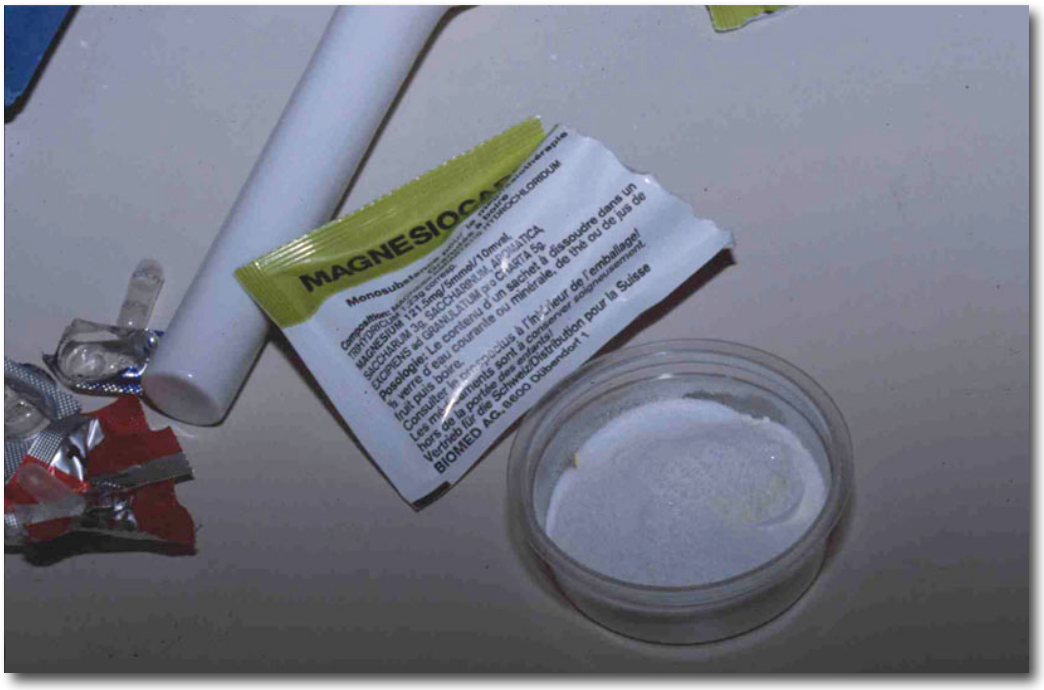


Fig. II.15 - Godet en plastique contenant les comprimés broyés et les formes solides dispersibles

Le contenu du gobelet est aspiré dans une seringue de 50 ml et le contenu est injecté dans la sonde. Cette opération ne s'appuie sur aucune directive claire. Il faut d'ailleurs noter que lors de l'administration du mélange médicamenteux, le régime alimentaire en cours n'est pas interrompu, et la sonde n'est par conséquent pas rincée.

Fig. II.16 - Mélange médicamenteux prêt pour la dispersion dans le gobelet d'eau minérale

4. Discussion

En préambule, il est important de souligner que dans le cadre d'une investigation de ce type, l'interprétation et l'exploitation des données sont directement liées à la qualité de l'information présente dans les documents de soins. Cet élément critique du processus de traçabilité est fortement dépendant des phases de retranscription multiples actuellement inhérentes au processus médicament global. Bien qu'appelée à disparaître avec l'informatisation du dossier patient, cette défaillance majeure du système de traçabilité de l'information doit être considérée comme une première entrave significative à la prise en charge conforme d'un malade, à fortiori lorsque celui-ci doit bénéficier d'une thérapeutique complexe comme peut l'être une médication orale dans un contexte d'assistance nutritionnelle entérale.

Les informations tirées de cet état des lieux confirment toutefois clairement la nécessité de se préoccuper au CHUV des aspects pharmaceutiques liés à la préparation des mélanges médicamenteux devant être administrés par sonde. Le service d'ORL se profile avec les soins intensifs d'ailleurs, comme un excellent service témoin pour d'éventuelles investigations futures.

S'il est vrai que tout patient porteur d'une sonde n'est pas forcément médiqué par cette voie, la majorité d'entre eux reçoit en moyenne quotidiennement plus de 6 médicaments différents. Parfois broyés avant d'être mélangés et administrés par sonde, ces derniers constituent un réel problème puisque les données concernant leur stabilité et leur biodisponibilité dans ce contexte sont pratiquement inexistantes pour la plupart d'entre eux.

L'analyse du hit-parade des groupes thérapeutiques administrés par sonde indique que les analgésiques et les psycholeptiques sont les plus souvent administrés chez ces malades. Une analyse détaillée montre que les principes actifs les plus prescrits sont le paracétamol (Dafalgan®), le tramadol (Tramal®), le bromazépam (Lexotanil®) ou l'oxazépam (Seresta®). Par ailleurs, l'utilisation de ces spécialités confirme un élément souvent mentionné dans la littérature, à savoir le recours fréquent à des formes galéniques solides, comme les comprimés (à l'exclusion des formes effervescentes) pour lesquels peu de données sont disponibles concernant leur administration par sonde. Une exception est à signaler, celle de l'Antramups®, dont la formulation galénique s'avère, selon les données du fabricant, complètement adaptée à une administration par sonde.

Les quelques données fournies par l'analyse des régimes alimentaires prescrits aux malades étudiés, tendent à confirmer le recours fréquent aux alimentations sur 24h. Par principe, cette technique est plus propice à l'application des directives standard habituellement proposées aux équipes soignantes. Ces recommandations préconisent notamment d'interrompre de manière systématique la nutrition à chaque administration médicamenteuse, ce qui aurait pour conséquence dans les cas de schémas thérapeutiques complexes, d'aboutir à un régime alimentaire de type intermittent.

L'observation des cas témoins illustre parfaitement que les pratiques de préparation des médicaments ne répondent à aucun standard de qualité pharmaceutique. En effet, on retrouve broyés dans un même mortier plusieurs comprimés différents, sans que les opérations ne s'appuient sur des procédures référencées, ni même sur une réflexion galénique préalable. Comme observé dans certains cas, la préparation finale se révèle être un salmigondis résultant d'un mélange de formulations hétérogènes comme des comprimées effervescents, des liquides ou des broyats de comprimés.

Les caractéristiques galéniques initiales de ces différentes formes ainsi amalgamées sont donc perdues au profit d'une "formulation" finale dont la seule propriété est de pouvoir être aspirée totalement (ou presque) dans une seringue.

Pour terminer, les règles d'hygiène de préparation ne sont pas standardisées, et se sont avérées inadéquates, pour ne pas dire potentiellement néfastes lors de nos observations. Deux éléments marquants vont particulièrement à l'encontre des principes d'hygiène :

Les poudres sont en contact direct avec les doigts et les ongles de l'opérateur lors du grattage du pistil avec le morceau de blister.

Les résidus de poudre sur le pistil, dans le mortier ou sur le plan de travail représentent autant de principe actif que le patient ne recevra pas. De plus, les résidus restant dans le mortier après le nettoyage constituent un produit contaminant susceptible d'être administré au patient suivant.

Les réflexions menées sur ces différents points convergent toutes vers une seule et unique constatation, à savoir que les procédures cadrant l'administration des médicaments par sonde d'alimentation sont déficientes ou absentes.

Pour pallier cet état de fait, nous avons consécutivement à cette étude observationnelle entrepris deux démarches:

a) Sensibiliser les soignants à la problématique en présentant directement aux ICUS des services impliqués dans l'étude les résultats obtenus.

b) Fournir aux soignants, en collaboration avec l'unité de nutrition clinique, une procédure générale sur l'administration des médicaments par sonde (Annexe 2). Ce document intègre un algorithme permettant d'adopter rapidement la méthode la plus adaptée pour la préparation et l'administration d'un médicament par sonde.

5. Conclusions

Cette courte phase observatoire avait pour but d'illustrer le contexte de l'administration de médicaments par sonde d'alimentation au CHUV. Les données et images fournies par ce bref état des lieux mettent en lumière un impératif très clair: l'élaboration et la mise en application de directives définissant les techniques de préparation et d'administration des médicaments par sonde d'alimentation entérale.

Ces directives doivent s'accompagner de prestations d'assistance pharmaceutiques adaptées à cette problématique. Cette activité ciblée, qui doit passer par des interventions pédagogiques et préventives sur les sites sensibles, se verrait renforcée par l'intégration d'un pharmacien consultant dans l'unité de nutrition clinique. En effet, une telle organisation permet d'adopter une réflexion pluridisciplinaire, ce qui est décrit par de nombreux auteurs comme la seule approche performante.

Ces mesures de première priorité, ne doivent cependant en aucun cas occulter la nécessité, tout aussi capitale, de pouvoir baser ces interventions pharmaceutiques sur des données galéniques et pharmacologiques fiables permettant de documenter ce mode d'administration complexe des médicaments.

Dans cette optique, et sur la base de certains éléments observés lors de cette étude observationnelle, il a été décidé d'orienter ce travail de recherche plus spécifiquement vers la médication par sonde d'alimentation naso-gastrique. L'analyse des classes thérapeutiques ainsi que des spécialités prescrites dans les US témoins nous a conduit à faire le choix d'investiguer un schéma thérapeutique fréquemment prescrit par sonde naso-gastrique incluant 3 spécialités aux propriétés galéniques et pharmacologiques intéressantes justifiant d'autant mieux ce choix en tant que modèle. Les trois spécialités sélectionnées sont les suivantes.

- Le Dafalgan® effervescent (paracétamol), prescrit dans 54% des cas où un analgésique (classe thérapeutique la plus prescrite) doit être administré. De plus, cette formulation possède des caractéristiques galéniques particulières qui peuvent être à priori jugées comme adaptées à un tel mode d'administration

- L'Antramups® (oméprazole) dont la forme galénique complexe est décrite par son producteur comme adaptée à une administration par sonde. A cet élément s'ajoute le fait que l'oméprazole occupe une place de choix dans la prévention de l'ulcère de stress, ce qui rend sa prescription fréquente en milieu hospitalier.
- Le Lexotanil® (bromazépam), comme molécule type d'un groupe thérapeutique très fréquemment utilisé et pour sa formulation de comprimé classique.

A noter qu'un quatrième médicament, le Phenydan® (phénytoine), sera associé à cette polymédication comme principe actif de référence. En effet, comme mentionné au point 5.2.3 du chapitre précédent, cette molécule est de loin celle qui a fait l'objet du plus grand nombre d'investigations, que ce soit au niveau pharmaceutique ou pharmacologique, ce qui peut constituer une source de comparaison possible avec les résultats obtenus dans le cadre de ce travail.

Chapitre III

Etude in vitro

1. Introduction

1.1 Objectifs

L'état des lieux effectué au sein de trois unités de soins du CHUV a révélé que les problèmes posés par l'administration de médicaments chez les patients sous alimentation entérale par sonde (AS) sont comparables à ceux rapportés dans la littérature (ch. Chapitre I), justifiant l'élaboration et l'implantation de recommandations spécifiques destinées aux soignants. Ce constat nous a également conduits à la décision de mettre en œuvre une investigation clinique dans le but d'évaluer le devenir de médicaments administrés par sonde. Comme décrit dans le chapitre II, les médicaments testés comme modèle thérapeutique dans la phase in vitro seront le Dafalgan® Comprimé effervescent, l'Antramups®, le Lexotanil® et le Phenydan® comme médicament de contrôle.

L'étude de l'administration de ces médicaments par sonde implique d'investiguer chaque étape du processus global, à savoir la préparation, l'administration ainsi que le suivi de l'effet chez le patient. Les phases de préparation et d'administration par sonde peuvent être évaluées par des tests in vitro alors que la phase de suivi de la biodisponibilité chez le patient nécessite une étude in vivo.

Ce travail constituant le point de départ d'un nouvel axe recherche pour le service de pharmacie du CHUV, une part importante de son déroulement sera consacrée au développement et à la validation de méthodes analytiques nécessaires aux investigations in vitro dans des matrices intégrant des mélanges nutritifs, milieux chimiquement et physiquement différents des matrices pharmaceutiques standard. Les mises au point analytiques sont indispensables à la détermination de la stabilité, de la compatibilité et de la disponibilité des médicaments étudiés au cours des étapes de préparation et d'administration. Les interférences analytiques potentielles des milieux nutritifs sur la détermination des principes actifs dans les différents échantillons analysés doivent être soigneusement exclues. Sur la base des données de la littérature et de l'infrastructure disponible au laboratoire, les analyses quantitatives seront réalisées par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) avec une détection UV.

1.2 Le modèle thérapeutique

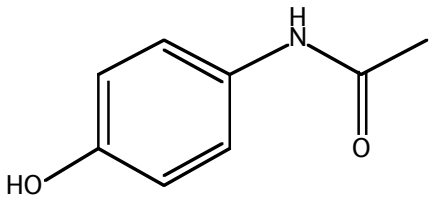
Les principes actifs suivants constituent le modèle thérapeutique choisi : le paracétamol (PAC), l'oméprazole (OMZ), le bromazépam (BMZ) et la phénytoïne (PHY). Chacun d'entre eux sera utilisé respectivement sous la forme des spécialités pharmaceutiques suivantes: Dafalgan® Comprimé effervescent 1g, Antramups® 20mg, Lexotanil® 3mg et Phenydan® 100mg.

1.2.1 Dafalgan® Comprimé effervescent 1 g

a) Table d'identification du principe actif [111, 112]

CAS :	103-90-2
ATC :	*N*02*BE*01
Formule brute :	$C_8H_9NO_2$
Nom chimique :	*N-acétyl-p-aminophénol*
Synonymes :	*Acétaminophène. Para-acétamidophénol*
LogP o/w :	0.55
Masse moléculaire :	151.2
pKa	9.5

Formule développée



b) Mécanisme d'action et effet

Apparu dans l'arsenal thérapeutique vers la fin du XIX^e^ siècle, le paracétamol présente rapidement un intérêt clinique majeur compte tenu de ses propriétés analgésiques et antipyrétiques marquées comparables à celle des salicylés comme l'aspirine. Il s'en démarque toutefois par le fait qu'il ne possède quasiment pas d'activité anti-inflammatoire ou anti-agrégante ainsi que par l'absence de toxicité au niveau gastro-intestinal. Malgré une utilisation de plus d'un siècle, son mode d'action pharmacologique reste encore aujourd'hui incertain, mais semble lié à l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX). La particularité de son profil pharmacologique est quant à elle vraisemblablement due à une inhibition préférentielle des prostaglandines d'origine cérébrale, affectant de ce fait certains neurones hypothalamiques impliqués dans la thermorégulation. [113]

Des études ont récemment mis en lumière une hypothèse selon laquelle le paracétamol inhiberait une isoforme particulière de COX, appelée COX 3.[114] En réalité,

cette dernière serait une forme de la COX 1 présente au niveau central, mais dont l'expression chez l'homme demeure incertaine. [115]

Un autre mécanisme d'action, sérotoninergique a été suggéré par l'équipe de Tjolsen en 1991. Le paracétamol aurait une action agoniste sur les neurones sérotoninergiques descendants qui exercent au niveau spinal un contrôle inhibiteur de la douleur.[116]

c) Indications thérapeutiques

Le paracétamol est indiqué dans le traitement des douleurs d'intensité faible à moyenne comme les maux de tête, les maux de dents, les douleurs articulaires et ligamentaires, les douleurs pendant la menstruation ou lors de refroidissements et dans le traitement symptomatique de la fièvre.

d) Toxicité

Généralement bien tolérée, le paracétamol peut néanmoins être à l'origine d'intoxications, parfois létales, provoquées par un surdosage qui engendre une diminution de la détoxification d'un métabolite hépatotoxique, le N-acétyl-p-benzoquinone-imine qui réagit rapidement avec le glutathion dont il diminue les concentrations. Cette déplétion induit un stress oxydatif pouvant entraîner une nécrose hépatique.

e) Pharmacocinétique

Absorption

Suite à une administration orale, le paracétamol subit une absorption rapide et pratiquement complète au niveau de l'intestin grêle. Le pic plasmatique est obtenu après une durée de 15 min à 2 h. selon les formulations galéniques et sa biodisponibilité avoisine les 80%. A noter que de par ses propriétés, le paracétamol est un excellent marqueur de la vidange gastrique.

Distribution

Le paracétamol est peu lié aux protéines plasmatiques ($<20\%$). Il diffuse rapidement à travers la barrière hémato-encéphalique avec pour conséquence des concentrations dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) proches de celles observées dans le plasma.

Métabolisme

Essentiellement métabolisé au niveau hépatique, le paracétamol est transformé par glucuro- et sulfoconjugaison.

Élimination

Sa demi-vie est comprise entre 1.5 h et 3 h. et ne semble pas présenter de grande variabilité interindividuelle. Le paracétamol est éliminé essentiellement par voie rénale sous forme de métabolites glucuro- et sulfoconjugués. Moins de 10% de la dose administrée se retrouve dans les urines sous forme inchangée.

f) Dosage dans les matrices à composante nutritive

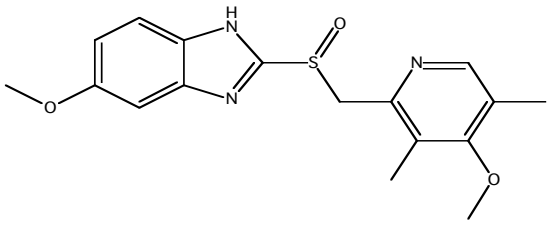
Malgré l'existence d'une forme effervescente qui facilite son administration par sonde, aucune méthode de dosage par HPLC ne semble avoir été développée et appliquée dans des matrices à composante nutritive. Plusieurs équipes parmi lesquelles le laboratoire de contrôle de qualité de la pharmacie du CHUV, ont par contre développé des méthodes d'analyse quantitatives par HPLC dans le plasma humain[117, 118] ou dans des matrices pharmaceutiques [119, 120].

1.2.2 Antramups® 10 mg

a) Table d'identification du principe actif [111, 112]

CAS :	73590-58-6
ATC :	*A*02*BC*01
Formule brute :	$C_{17}H_{19}N_3O_3S$
Nom chimique :	5-*méthoxy*-2-[[(4-*méthoxy*-3,5-*diméthyl*-2-*pyridinyl*)*méthyl*]*sulfinyl*]-1*H benzimidazole*
Synonymes :	
Log P o/w :	2.17
Masse moléculaire :	345.4
pKa	3.98 *et* 8.7

Formule développée



b) Mécanisme d'action et effet

Administré en dose journalière unique, l'oméprazole est un inhibiteur puissant de la sécrétion gastrique acide qui agit par inhibition sélective de la H^+/K^+ - ATPase, nommée communément "pompe à proton". Cette dernière est responsable de la sécrétion d'ions H^+ du milieu intracellulaire vers la lumière gastrique en échange de ions K^+. C'est au niveau des cellules pariétales que l'oméprazole, qui est une prodrogue inactive, est transformé par protonation en composé actif qui va se lier de manière covalente aux groupes –SH des résidus cystéine de l'ATPase. À noter qu'en agissant en phase terminale de la sécrétion acide, l'oméprazole offre des propriétés antisécrétoires indépendantes du type de sécrétion, qu'elle soit basale ou stimulée. [121-123]

c) Indications thérapeutiques

En Suisse les indications reconnues sont l'ulcère duodénal, l'ulcère gastrique, l'oesophagite de reflux, le reflux gastro-oesophagien symptomatique ou encore l'éradication de l'Helicobacter pylori (en association avec l'amoxicilline et la clarithromycine). L'oméprazole se présente actuellement comme un des chefs de file de l'arsenal thérapeutique moderne.

d) Pharmacocinétique

Absorption

L'oméprazole qui est une base faible, est un composé fortement labile en milieu acide. De ce fait, toutes les formulations galéniques destinées à la voie orale, possèdent des propriétés gastro-résistantes afin d'empêcher sa dégradation lors de son passage dans le milieu gastrique. Son absorption s'effectue ensuite généralement en 3 à 6h au niveau de l'intestin grêle. A noter que la biodisponibilité d'une d'ose unique est d'environ 35%.

Distribution

Au niveau plasmatique, l'oméprazole est lié à environ 95% à l'albumine et à l'alpha1-glycoprotéine.

Métabolisme

L'oméprazole subit principalement une métabolisation hépatique par le CYP2C19 pour être transformé en 5-hydroxy-oméprazole inactif. L'existence d'un polymorphisme marqué au niveau de ce cytochrome a été décrit à plusieurs reprises. Plus fréquemment rencontré au sein de la population asiatique (13-23%), il se manifeste aussi dans la population caucasienne (3-5%). Pour l'oméprazole, ce phénotype se traduit par une augmentation de l'AUC des concentrations plasmatiques pouvant atteindre un facteur 5.[124-126]

Élimination

La demi-vie plasmatique est comprise entre 30 et 60 min. A noter que chez les métaboliseurs lents, elle est augmentée d'environ 3 fois. Une fois métabolisée, environ 20% de la dose est éliminée par les fèces et 80% par les urines.

e) Dosage dans les matrices à composante nutritive

Comme discuté au point 5.3.3 du chapitre I, l'Antramups® se présente sous une formulation adaptée selon le fabricant à une administration par sonde. Ainsi, et malgré le fait que cet élément ne soit pas directement présent dans l'information professionnelle officielle, AstraZeneca met à disposition un protocole en image qui décrit la procédure à suivre pour administrer un comprimé d'Antramups® par sonde. Toutefois, et quand bien même quelques articles confirment la possibilité d'administrer de l'oméprazole par sonde d'alimentation, il n'existe, à notre connaissance, aucune étude publiée traitant de la stabilité de ce principe actif en présence de solutions nutritives.

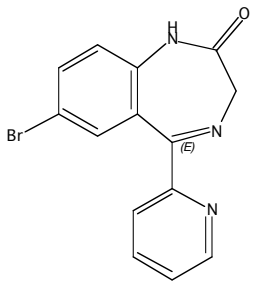
Plusieurs méthodes HPLC avec détection UV ont été décrites pour la détermination de l'oméprazole dans différentes matrices comme certains fluides biologiques [127, 128], solutions aqueuses ou formulations galéniques [129-131].

1.2.3 Lexotanil® 3 mg

a) Table d'identification du principe actif [111, 112]

CAS :	1812-30-2
ATC :	*N*05*BA*08
Formule brute :	$C_{14}H_{10}BrN_3O$
Nom chimique :	7-*Bromo*-1,3-5-(2-*pyridinyl*)-2*H*-1,4-*benzodiazepin*-2-*one*
Synonymes :	*Bromazepamum*
Log P o/w :	2.05
Masse moléculaire :	316.2
pKa	2.9 *et* 11

Formule développée



b) Mécanisme d'action et effet

Le bromazépam appartient au groupe thérapeutique des benzodiazépines qui représentent actuellement les molécules de premier choix lorsque l'on recherche un effet anxiolytique et/ou hypno-sédatif. En fait, les benzodiazépines possèdent quatre propriétés pharmacologiques principales, plus ou moins marquées en fonction des molécules: l'anxiolyse, l'action anticonvulsivante, la sédation et la myorelaxation. Ces multiples effets pharmacologiques sont dus à l'action spécifique de ces composés sur les récepteurs de l'acide γ-aminobutyrique (GABA), principal neurotransmetteur inhibiteur au niveau du système nerveux central. En effet, les benzodiazépines sont des agonistes allostériques des récepteurs gabaergiques de type A présents sur la membrane de certains neurones. L'activation de ce récepteur par le GABA au niveau central provoque l'ouverture d'un canal à chlore, ce qui entraîne l'entrée d'ions chlorures et l'hyperpolarisation de la membrane des neurones, réduisant ainsi leur excitabilité. La fixation du bromazépam augmente la fréquence d'ouverture du canal à chlore induite par la fixation du GABA et potentialise donc ses effets inhibiteurs.

c) Indications thérapeutiques

Le bromazépam est indiqué dans les troubles émotionnels et dans les états anxieux.

d) Pharmacocinétique

Absorption

Après une prise orale de bromazépam, le pic plasmatique est atteint en 2h. environ. La biodisponibilité de ces comprimés est d'environ 60%.

Distribution

La liaison du bromazépam aux protéines plasmatiques est d'environ 70%.

Métabolisation

Le bromazépam subit essentiellement un métabolisme hépatique, en partie via le CYP3A4, qui conduit à la formation de deux métabolites principaux, la 2-(2-amino-5-bromo-3-hydroxybenzoyl)pyridine inactive et le 3-hydroxybromazépam rapidement glucuro-conjugué.

Élimination

La demi-vie du bromazépam est d'environ 20h. Les deux principaux métabolites sont éliminés par les urines, et en moyenne seule 2% de la dose est éliminée dans les urines sous forme inchangée.

e) Dosage dans les matrices à composante nutritive

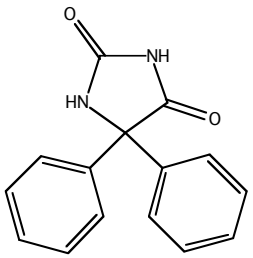
Aucune étude ne semble avoir été menée à ce jour dans le but d'étudier le devenir du bromazépam et plus globalement des benzodiazépines une fois administrées par sonde, que ce soit seules ou en présence de solution nutritive. Toutefois, de nombreux articles décrivent des méthodes de dosage du bromazépam par HPLC dans des matrices biologiques. [132-134]

1.2.4 Phenhydan® 100 mg

a) Table d'identification du principe actif [111, 112]

CAS :	57-41-0
ATC :	*N*03*AB*02
Formule brute :	$C_{15}H_{12}N_2O_2$
Nom chimique :	5,5-*Diphenyl*-2,4-*imidazolidinedione*
Synonymes :	*Diphenylhydantoïn*
Log P o/w :	2.5
Masse moléculaire :	252.3
pKa	8.3

Formule développée



b) Mécanisme d'action et effet

La phénytoïne est antiépileptique appartenant à la famille des hydantoïnes. En agissant sur la partie intracellulaire des canaux à sodium voltage-dépendants, la phénytoïne diminue l'entrée du sodium dans le neurone. Cette action hyperpolarisante provoque une stabilisation de la membrane des neurones centraux et périphériques, ce qui inhibe la propagation des potentiels épileptogènes dans le cortex cérébral.

c) Indications thérapeutiques

La phénytoïne est un antiépileptique utilisé aussi bien dans des cas de crises tonico-cloniques focales généralisées que dans des crises psychomotrices, focales simples, focales complexes ou consécutives à un traumatisme crânio-cérébral. Son efficacité est aussi reconnue dans le traitement des névralgies du trijumeau.

d) Toxicité

Le suivi thérapeutique des concentrations plasmatiques (TDM) de phénytoïne devrait être systématiquement entrepris afin d'évaluer le contrôle de ce principe actif à marge thérapeutique étroite (10 à 20 μg/ml). Un dépassement de la marge supérieure aboutit régulièrement à l'apparition d'effets indésirables de types centraux, bien que dans certains cas, la concentration thérapeutique demeure au-dessous de 20 μg/ml.

e) Pharmacocinétique

Absorption

La phénytoïne est lentement mais presque intégralement absorbée dans le tractus gastro-intestinal. Étant un acide faible, elle est faiblement soluble dans le milieu gastrique fortement acide. De ce fait, son absorption après une administration orale aura lieu principalement au niveau de l'intestin grêle ; son absorption est cependant très souvent erratique et est décrite pour être influencée par la présence de nourriture. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 4 à 12 h. après l'administration.

Distribution

Sa liaison aux protéines plasmatiques, dont l'albumine, peut atteindre environ 90%.

Métabolisme

Métabolisée à plus de 95% au niveau du foie, par le CYP2C9 principalement et par le CYP2C19 secondairement, la phénytoïne est essentiellement transformée en composé inactif, le 5-(4-hydroxyphényl)-5-phenylhydantoïne. Cette métabolisation par hydroxylation est un phénomène saturable qui peut être inhibé par compétition en présence de composés suivant la même voie de métabolisation. Ceci explique pourquoi une faible augmentation de la dose administrée de phénytoïne peut se traduire par une importante augmentation des concentrations plasmatiques.

Élimination

Son élimination se fait principalement par voie rénale. Sa demi-vie peut grandement varier en raison d'un métabolisme saturable, et peut osciller de ce fait entre 20 et 60h. Seuls 5% de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée dans les urines ou dans les fèces.

d) Dosage dans les matrices à composante nutritive

C'est en partie à cause de ses particularités pharmacocinétiques que la phénytoïne se trouve être la molécule la plus étudiée dans ce contexte (cf. point 5.2.3, chapitre I). Parmi les méthodes analytiques mises au point pour étudier le devenir de cette molécule chez les patients recevant leur médication par sonde, on note le recours à des dosages

immunologiques [54], à l'utilisation de phénytoïne radiomarquée [135], mais également à l'HPLC pour les dosages d'échantillons comprenant des nutriments [54, 136]. Cette dernière technique est utilisée pour doser la phénytoïne dans les matrices galéniques simples [137] ou au sein de matrices biologiques dans le cadre d'études de pharmacocinétique [138, 139].

1.2.5 Isosource® Energy

La solution nutritive entérale retenue pour notre modèle est l'Isosource® Energy, préparation largement utilisée au CHUV et contenant 5,7 g / 100 ml de protéines, 6,2 g / 100 ml de lipides, 20 g / 100 ml d'hydrates de carbone et moins de 1 g / 100 ml de fibres. Elle est exempte de gluten, de purine et de cholestérol. Sa teneur en calories est de 1.6 kcal/ml, son pH est d'environ 7,4 et son osmolarité de 298 mOsm/l.

2. Protocole d'étude

2.1 Produits chimiques

Pour effectuer les simulations d'administration via les sondes nasogastriques, les spécialités pharmaceutiques suivantes ont été utilisées: Lexotanil® de Roche Pharma (Reinach, Suisse, lots n° B116801 et B1500), Antramups® de AstraZeneca AG (Zug, Suisse, lot n° DC2101B0 et GL8592A4), Phenhydan® de Desitin Arzneimittel GmbH (Hamburg, Deutschland, lot n° 0001001501 et 06000119) et Dafalgan® Comprimés effervescents de Upsamedica (Baar, Suisse, lot n° F2748 et J8946). La solution nutritive entérale était de type Isosource® Energy de Novartis (Berne, Suisse). Les échantillons ont tous été préparés avec de l'eau (H_2O) de qualité HPLC LiChrosolv® obtenue auprès de Merck KGaA (Darmstadt, Allemagne) et Baker HPLC Analyzed obtenue auprès de J.T. Baker (Deventer, Netherlands), du méthanol (MeOH) LiChrosolv®, Gradient Grade pour chromatographie en phase liquide de Merck KGaA (Darmstadt, Allemagne), et certains contenaient du tétraborate de sodium PhEur ($Na_2B_4O_7$) de Hänseler AG (Herisau, Suisse).

2.2 Teneur en principe actif des spécialités utilisées

Afin d'obtenir, pour chaque spécialité utilisée, une teneur de référence moyenne en principe actif qui puisse être comparée avec les quantités de principes actifs récupérées après les multiples simulations, plusieurs comprimés ont été mélangés, homogénéisés puis une masse de poudre équivalente à celle d'un comprimé a été dosée. Chacun de ces différents dosages a été réalisé sur le même lot que celui utilisé pour les simulations.

Pour le Lexotanil® 3 mg et le Phenydan® 100 mg, 10 comprimés ont été pesés, broyés et homogénéisés dans un mortier. Pour l'Antramups® 20 mg, 5 comprimés ont été dispersés aux ultrasons pendant 30 min dans 80 ml d'un mélange de MeOH/Borate de sodium (0.3%). Après refroidissement à température ambiante, le mélange a été complété à 100.0 ml avec le même solvant puis centrifugé pendant 5 min à 4000 rpm. Quant au Dafalgan® effervescent 1g, 5 comprimés ont été dispersés un à un dans 70 ml de H_2O dans un erlenmeyer et sous une légère agitation jusqu'à arrêt de l'effervescence. Le tout a été soumis aux ultrasons durant 5 min, puis transvasé dans 2 tubes coniques à centrifuger 50 ml de Falcon de Becton Dickinson (Bâle, Suisse). Après centrifugation du mélange pendant 5 min à 4000 rpm, le surnageant a été transvasé dans un ballon jaugé

de 200.0 ml. 15 ml d'eau ont été ajoutés dans chaque tube contenant le résidu du ballast, puis les tubes agités et centrifugés comme précédemment. Le surnageant a été transvasé dans le même ballon jaugé de 200.0 ml. L'opération a été répétée avec 30 ml de MeOH. Après repos à température ambiante, le contenu du ballon a été complété à 200.0 ml avec du MeOH.

Les teneurs moyennes ont été déterminées en dosant des échantillons contenant l'équivalent de chacun des comprimés en présence ou non de nutrition. Les résultats des dosages obtenus correspondaient aux teneurs nominales de chaque spécialité avec 98.4% pour le BMZ, 103.1% pour l'OMZ, 104.6% pour la PHY et 98.8% pour le PAC.

2.3 Equipements

Toutes les simulations ont été effectuées en triplicat en testant simultanément trois systèmes identiques comprenant chacun une sonde neuve de même type. L'équipement a été choisi de manière à respecter scrupuleusement le matériel d'administration utilisé durant la phase in vivo. Chaque système (fig. III.1) était composé d'une pompe de nutrition Compat® standard de Novartis (Berne, Suisse), d'une tubulure Compat® Mobile Pump Set Universal (Berne, Suisse), d'une sonde d'alimentation CH/FR 8 Freka® de Fresenius (Stans, Suisse), en polyuréthane d'une longueur de 120cm et d'un diamètre interne de 2.1mm pour un diamètre externe de 2.8mm ; un ballon jaugé de 100.0 ml était utilisé pour la récolte des échantillons. La sonde était orientée de manière à mimer la position qu'elle aurait une fois posée sur un volontaire qui se tiendrait en position couchée, le buste légèrement surélevé.

Les médicaments étaient instillés dans les sondes au moyen de seringues *Luer-slip*[15] de 20 ml et 50 ml de B. Braun Medical SA (Sempach, Suisse) munies d'adaptateur *Luer-Lock*®[16] pour seringues *Luer-Slip* Freka® Adaptor de Fresenius (Stans, Suisse). Après la préparation et avant l'administration, chaque seringue était fermée par un bouchon Combi-Lock® de Codan Medical AG (Steinhausen,Suisse). La préparation des échantillons a nécessité l'utilisation d'un bain à ultrasons Bransonic® 5200 de Branson (Danbury, USA) et d'une centrifugeuse Rotanta RP de Hettich (Baech, Suisse). La

[15] *Système Luer-Slip : système de connexion par insertion et non pas vissage entre une seringue et une aiguille.*
[16] *Système Luer-Lock®: système breveté de connexion par vissage entre dispositifs d'injection comme les seringues, les aiguilles de Huber ou les tubulures offrant une sécurité de " système clos " maintenant l'asepsie, et l'absence de fuites (injection d'air ou fuite hydriques).*

congélation des échantillons a été effectuée dans un congélateur Ultima® II de Revco (Asheville, USA).

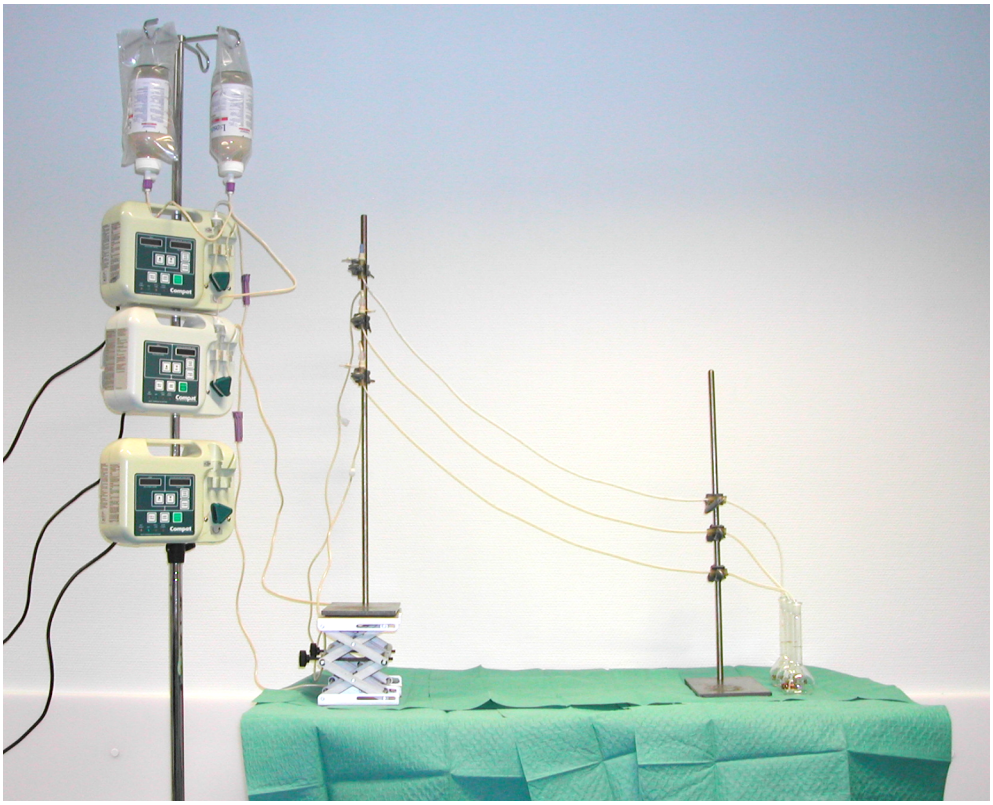


Fig. III.1 - Schéma du modèle utilisé pour simuler la phase d'administration par sonde. A = pompe Compat® Standard ; B = nutriment Isource® Energy, C = Compat® Mobile Pump Set Universal ; D = Sonde nasogastrique Freka® ; E = Ballon jaugé de 100.0 ml

2.4 Préparation des médicaments

2.4.1 Préparation du Dafalgan® Comprimé effervescent 1g

A l'aide d'une seringue, on a introduit 40ml d'eau HPLC dans un gobelet en plastique et on y a placé un comprimé de Dafalgan® effervescent. On a agité la solution avec une baguette de verre pour éliminer le gaz carbonique. A l'aide d'une seringue de 50ml, dont on a positionné au préalable le piston au trait de 5ml, on a aspiré le contenu du gobelet. On a obturé l'extrémité avec un bouchon et on a agité la seringue afin d'homogénéiser la solution.

2.4.2 Préparation de l'Antramups® 20 mg

30min avant son administration, on a placé un comprimé d'Antramups® dans une seringue de 20 ml. On a positionné le piston au trait de 5ml, on l'a rempli avec 15 ml d'eau HPLC, on a obturé l'extrémité avec un bouchon et on a agité la seringue durant 2 à 3 minutes afin de mettre toutes les *pellets* en suspension.

2.4.3 Préparation du Lexotanil® 3 mg

On a placé un comprimé de Lexotanil® dans une seringue de 20 ml, dont on a positionné le piston au trait de 5ml. On l'a rempli avec 10 ml d'eau HPLC, on a obturé l'extrémité avec un bouchon et on a agité la seringue durant 2 à 3 minutes jusqu'à ce que le comprimé ait été complètement dispersé.

2.4.4 Préparation du Phenhydan® 100 mg

On a placé un comprimé de Phenhydan® dans une seringue de 20 ml dont on a positionné le piston au trait de 5ml. On l'a rempli avec 10 ml d'eau HPLC, on a obturé l'extrémité avec un bouchon et on a attendu 2 à 3 minutes jusqu'à ce que le comprimé ait été totalement dispersé.

2.5 Simulations d'administration par sonde

L'administration du modèle thérapeutique a été simulée dans 3 situations différentes: a) sonde naso-gastrique neuve, b) sonde après 24 h d'alimentation à un débit de 30 ml/h, c) sonde après 48 h d'alimentation au même débit ; cette dernière simulation avait pour but d'évaluer si le temps de contact entre la nutrition et la sonde pouvait constituer un facteur influençant. Cette durée de 48 h a été jugée suffisante du fait que dans l'étude in vivo, la phase d'alimentation précédant l'administration des médicaments a été fixée à 24h.

Les médicaments ont été instillés successivement et toujours selon l'ordre suivant: Lexotanil®comprimé, Antramups®, Phenhydan® comprimé et Dafalgan® Comprimé effervescent. Dans tous les cas, la seringue a été équipée d'un adaptateur *Luer-Lock*®, puis son contenu a été instillé dans la sonde. Durant toute la phase d'injection la seringue était agitée horizontalement afin de prévenir toute obstruction de la sonde. 20 ml d'eau pour HPLC ont ensuite été introduits dans la même seringue et réinjectés dans la sonde pour rincer la seringue et la sonde. Parallèlement, la totalité du volume de ces deux injections a été récupérée dans un ballon jaugé de 100 ml. Les trois autres médicaments ont été successivement instillés de la même manière dans la sonde. L'échantillon d'Antramups a été recueilli dans un ballon de 100.0 ml contenant 20 ml d'une solution de borate de sodium à 1.5% dans d'eau pour HPLC afin de prévenir tout phénomène de dégradation.

A la suite du passage des médicaments, la solution de nutrition a été passée à un débit continu de 30 ml/h durant 24h. Au terme de cette période, la tubulure a été déconnectée de la sonde et cette dernière a été rincée avec 20 ml d'eau pour HPLC. De la même manière que pour la première administration, les quatre médicaments ont été administrés par sonde et les échantillons recueillis puis, l'alimentation a été relancée pour 24 h au même débit de 30 ml/h. Après les 48 h. d'alimentation, la tubulure a été déconnectée de la sonde qui a été ensuite rincée à nouveau avec 20 ml d'eau pour HPLC. Les quatre médicaments ont ensuite été introduits dans la sonde et les échantillons recueillis de la même manière qu'à t_0 et t_{24}.

2.6 Préparation des échantillons

L'échantillon recueilli à l'extrémité de la sonde devant être dilué dans un mélange MeOH/H_2O (50/50), 50 ml de MeOH ont été immédiatement ajoutés au volume d'eau

recueilli après l'installation du médicament et le rinçage consécutif. Après quelques minutes de repos à température ambiante, le volume de l'échantillon a été ajusté à 100.0 ml avec de l'eau pour HPLC. Ce mélange a été ensuite soumis aux ultrasons durant 30 min afin de désagréger complètement les résidus présents pour permettre la solubilisation des principes actifs. L'échantillon a ensuite été centrifugé à 4000tr/min pendant 5 min. Pour le paracétamol, le surnageant a été prélevé, aliquoté dans des tubes de 3.5 ml en polypropylène de Sarstedt (Sevelen, Suisse) puis congelés à −80 °C jusqu'au jour de l'analyse qui a eu lieu un semaine après la phase de simulation. Au moment de l'analyse, 1 ml de surnageant a été dilué avec 9 ml d'un mélange MeOH/H_2O (50/50) avant l'injection.

Pour le dosage du bromazépam, de l'oméprazole et de la phénytoïne, les surnageants ont respectivement été dilués 2x, 4x et 8x avant d'être injectés dans le système HPLC immédiatement après la simulation.

3. Dosage des échantillons

Sur la base de la littérature décrivant différentes méthodes de dosage par HPLC adaptées à chacune des quatre molécules considérées (PHY, PAC, OMZ, BMZ) et en fonction de leurs propriétés physico-chimiques, deux méthodes analytiques séparées ont été développées pour cette investigation in vitro. Une première méthode, désignée *méthode BOP* (Bromazépam, Oméprazole, Phénytoïne) a été développée pour quantifier simultanément les concentrations de bromazépam, d'oméprazole et de phénytoïne ; une seconde, désignée *méthode PAC* (PAraCétamol) a été validée pour doser le paracétamol, molécule plus polaire que les trois autres.

3.1 Produits chimiques

Les principes actifs ont été décrits au chapitre 2.1. Les substances pures utilisées comme composés de référence étaient respectivement, le bromazépam SCR, obtenu auprès du Council of Europe, European Pharmacopoeia (Strasbourg, France), l'oméprazole de Sigma-Aldrich (Buchs, Suisse), la phénytoïne de Sigma-Aldrich (Buchs, Suisse) et le paracétamol obtenu auprès de d'Hänseler AG (Herisau, Suisse). Les solvants pour HPLC, l'acétonitrile (ACN) Baker HPLC Analyzed et l'eau Baker HPLC Analyzed, solvants pour HPLC ont été obtenus auprès de J.T. Baker (Deventer, Netherlands). La triéthylamine (TEA) ($C_6H_{15}N$) substance tampon, l'acide ortho-

phosphorique (H_3PO_4) à 85%, Suprapur®, et la solution de chlorure de potassium (KCl) 3M ont été obtenus auprès de Merck KGaA (Darmstadt, Allemagne). Le tétraborate de sodium PhEur ($Na_2B_4O_7$) a été acquis chez Hänseler AG (Herisau, Suisse). Pour les tests de dégradation, ont été utilisés de l'acide chlorhydrique (HCl) 0,1 mol/l (Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne), de l'hydroxyde de sodium (NaOH) 0,1mol/l (Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne), de l'eau oxygénée (H_2O_2) 3% Pharma (Prochimie SA, Avenches, Suisse), du dihydrogénophosphate de potassium anhydre (KH_2PO_4), Suprapur® et du phosphate de sodium dihydraté ($Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$), LiChropur® (Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne).

3.2 Equipements

Toutes les mesures et les analyses ont été réalisées dans le laboratoire de contrôle de qualité du service de pharmacie du CHUV, local climatisé à une température contrôlée, et comprise entre 20 à 24 °C.

Toutes les analyses quantitatives ont été effectuées par chromatographie liquide à haute performance (HPLC). L'appareil utilisé était un système Varian (Palo Alto, USA) équipé d'une pompe Varian Solvent Delivery System 9012, d'un injecteur Autosampler ProStar model 410 et d'un détecteur Diode Array Detector (DAD) 9065. Ce type de détecteur, aussi appelé spectrophotomètre à barrette de diodes, offre la possibilité de travailler dans un domaine UV compris entre 200 et 368 nm. De plus, il permet simultanément de mesurer l'absorbance à une longueur d'onde donnée tout en déroulant un spectrogramme sur la totalité du domaine UV concerné. Par ce moyen il est possible d'obtenir des informations sur la nature et la pureté du produit analysé. Le système HPLC était piloté par le logiciel Star LC Workstation 5.0 de Varian (Palo Alto, USA), installé sur un ordinateur Compaq Deskpro® sous Windows 98.

Toutes les pesées ont été réalisées à l'aide d'une balance analytique Mettler AT 250 connectée à une imprimante Mettler-Toledo LC-P45 Printer (Uznach, Suisse).

Les mesures de pH ont été réalisées au moyen d'un pH-mètre 713 Metrohm muni d'une électrode Solitrode® de Metrohm (Herisau, Suisse) contenant une solution de chlorure de potassium (KCl) 3M et d'un agitateur magnétique de Metrohm (Herisau, Suisse). Cet appareil a été vérifié chaque jour et calibré chaque semaine au moyen de solutions tampon étalon de $pH = 4$, $pH = 7$, et $pH = 9$ obtenues auprès de Metrohm (Herisau, Suisse). Le rinçage de l'électrode était effectué avec de l'eau purifiée de qualité Pharmacopée produite par l'installation du CHUV.

3.3 Procédure expérimentale de la méthode BOP

3.3.1 Préparation des solutions

a) Solution mère de bromazépam, d'oméprazole et phénytoïne (SMbop)

30.0 mg de bromazépam, 250 mg de phenytoïne et 100.0 mg d'oméprazole ont été pesés, dissous dans environ 80 ml d'un mélange de MeOH/Borate de sodium (1:1 V/V) et dilués à 100.0 ml avec le même solvant.

b) Solutions de travail

Afin de minimiser les erreurs systématiques et aléatoires liées à la préparation des standards de calibration et de validation, les solutions de travail ont été préparées par dilution appropriée de la solution mère contenant le BMZ, l'OMZ et la PHY. Le schéma de préparation de ces différentes solutions est décrit dans le tableau III.1. A noter que seuls les standards de validation contiennent 0.1 ml du nutrition (N). Pour les autres standards, le volume de nutrition est remplacée par du mélange B.

Tableau III.1 - Solutions de travail de BMZ, OMZ et PHY à partir de la solution mère SMbop

ID	Concentration finale (µg/ml)			Volume (ml) et concentration de la solution source (µg/ml)	Volume du diluant (ml)			Volume total (ml)
Std	BMZ	PHY	OMZ		N	ACN	B	
1	12	100	40	0.8 SMbop (300/1000/2500)	0.1	1.0	18.1	20.0
2	15	125	50	1.0 SMbop (300/1000/2500)	0.1	1.0	17.9	20.0
3	18	150	60	1.2 SMbop (300/1000/2500)	0.1	1.0	17.7	20.0

N = Isosource Energy ; B = mélange MeOH/$Na_2B_4O_7$ (1:1 V/V)

3.3.2 Conditions chromatographiques de la méthode BOP

Le dosage a été réalisé à température ambiante sur une colonne Chromolith® Performance[17] RP-18^e (100 x 4.6mm) munie d'un système de pré-colonne Chromolith®

[17] *La composition de cette colonne est basée sur une technologie sol-gel possédant une structure de pore bimodale. On trouve d'abord une structure macroporeuse, au sein de laquelle chaque macropore possède un diamètre moyen de 2 µm. L'ensemble forme un réseau dense de pores à travers lequel la phase mobile peut rapidement s'écouler, ce qui permet de réduire significativement le temps d'analyse. Le deuxième élément est une structure mésoporeuse, dont les pores forment une structure supplémentaire de fine porosité (13 nm) et créent une très large surface de contact sur laquelle l'adsorption des composés peut avoir lieu. De type RP-18^e, cette colonne est constituée d'une phase de silices greffées avec des chaînes organiques à 18 atomes de carbones.*

Guard Cartridge Kit (10 x 4.6 mm) de Merck KGaA (Darmstadt, Allemagne). La phase mobile était composée d'un mélange de 19% d'acétonitrile (ACN) et de 81 % de triéthylamine 0.4% dont le pH était préalablement ajusté à 7.4 avec de l'acide ortho-phosphorique à 85%. Le débit a été fixé à 2.5 ml/min et la détection a été effectuée par le DAD à une longueur d'onde de 233 nm. Le volume d'injection était de 10 µl. La figure III.2 présente le chromatogramme obtenu après l'injection d'une solution de BMZ (30 µg/ml), d'OMZ (100 µg/ml) et de PHY (250 µg/ml) contenant initialement des traces de composés nutritifs et ayant subit la phase de préparation décrite au point 2.6. Pour ces trois substances, on a observé des temps de rétention respectifs de 5.4 min, 7.0 min et 8.4 min.

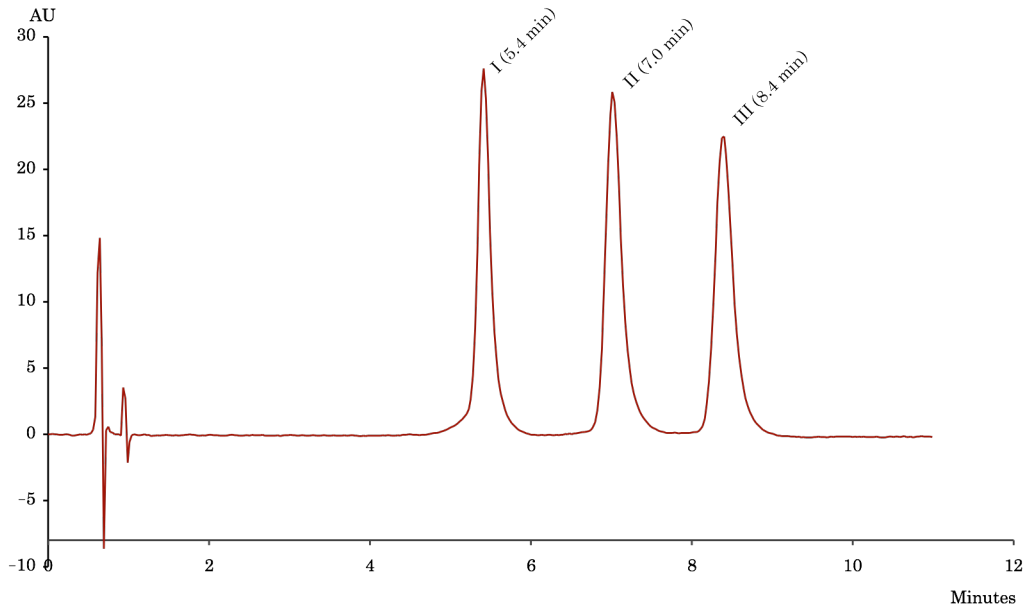


Fig. III.2 - chromatogramme d'un échantillon préparé de bromazépam (15 µg/ml), d'oméprazole (50 µg/ml), de phénytoine (125 µg/ml) en présence de traces de nutrition

3.4 Validation de la méthode BOP

La méthode de dosage *BOP* a été validée selon les critères du guide de validation analytique de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP).[140]. Le traitement des données issues de la validation a été effectué à l'aide du système en ligne e.noval® de Arlenda intégrant les différentes exigences de l'ICH, de la FDA et de ISO. Pour cette méthode, les critères de validation retenus ont été :

- **La sélectivité** qui représente la capacité à mesurer de manière univoque le composé à analyser en présence d'autres substances potentiellement contenues dans l'échantillon.
- **La fonction de réponse** (courbe de calibration) qui représente, à l'intérieur d'un intervalle de dosage, la relation existant entre la réponse et la concentration de la substance à analyser dans un échantillon.
- **La linéarité** qui représente la capacité de la méthode à donner des résultats qui sont directement proportionnels à la quantité de l'analyte à déterminer au sein d'un échantillon.
- **La précision** qui représente la dispersion d'une série de résultats obtenus sur le dosage de plusieurs échantillons de contrôle homogènes et de concentration connue. La précision est évaluée à deux niveaux: la répétabilité qui caractérise la précision intra-essai et la précision intermédiaire qui définit la précision inter-essai.
- **L'exactitude** qui représente le degré de concordance entre la valeur mesurée et la valeur de référence considérée comme réelle.
- **La limite de détection** qui représente la plus petite quantité d'analyte que la méthode permet de détecter, sans en fournir la valeur exacte.
- **L'intervalle de dosage** qui représente le domaine de mesure borné par les concentrations minimale et maximale de la substance à analyser dont il a été démontré qu'elles pouvaient être dosées avec un degré de précision, d'exactitude et de linéarité adéquat.

La limite de quantification n'a pas été déterminée car la mesure des teneurs en principes actifs est à priori très supérieure au seuil de quantification des différents composés.

L'effet de la matrice nutritive a été évalué lors de la phase de prévalidation, et s'est avéré non significatif. De ce fait, la validation a été réalisée avec des standards de calibration exempts de nutriments. Les standards de calibration contenaient quant à eux des traces de solution nutritive afin de correspondre au mieux aux échantillons analysés à l'issue des simulations.

3.4.1 Sélectivité

La sélectivité a été validée par rapport aux produits de dégradation des différents principes actifs, à la matrice composant les formulations galéniques ainsi qu'à la matrice totale intégrant les composés nutritifs.

a) Influence des produits de dégradation

Afin de mettre en évidence les éventuelles interférences que les analytes auraient pu avoir avec leurs produits de dégradation, les chromatogrammes obtenus avec des solutions contenant uniquement l'analyte ont été comparés à ceux obtenus avec des solutions tests. Les produits de dégradation ont été générés en soumettant les différents analytes en solution à différentes conditions de stress. Cinq conditions différentes de stress ont été choisies: la chaleur à 100°C à l'étuve, la lumière par exposition directe à la lumière du jour , le milieu acide en présence d'acide chlorhydrique 0,1 mol/l, le milieu basique en présence d'hydroxyde de sodium en solution 0,1mol/l, et le milieu oxydatif en présence d'H_2O_2 3%. Comme les phases mobiles ne contenaient pas de tampon, les échantillons soumis aux stress acide et basique ont été neutralisés avec une solution tampon à pH 7.4. (19.7% de KH_2PO_4 0,07M et 80.3% de Na_2HPO4 0,07M) avant d'être analysés. L'analyse de ces échantillons a été effectuée à trois temps différents (T = 5min, T = 1h. et T = 24h.) à partir de l'instant où chaque analyte a été soumis aux différentes situations de stress.

b) Influence de la matrice des spécialités étudiées

Dans ce cas, les chromatogrammes obtenus lors de l'analyse des substances pures ont été comparés avec ceux obtenus lors de l'analyse des formes galéniques.

c) Influence de la matrice totale

La particularité de cette matrice que l'on nommera totale est qu'elle contient, en plus du ballast des différents comprimés utilisés, tous les composés de la solution nutritive entérale. Afin d'en déterminer son influence, les chromatogrammes des substances pures de référence ont été comparés à partir des échantillons de référence auxquels a été ajouté 0.1ml de solution nutritive. Ces tests préliminaires ont montré que la présence de la matrice totale n'avait aucune influence sur la détection du BMZ, OMZ et PHY.

Cette analyse n'a révélé aucune interférence de ces différents facteurs avec les composés à analyser.

3.4.2 Fonction de réponse

La fonction de réponse a été déterminée en utilisant trois standards de calibration représentant les 80%, 100% et 120% de la concentration cible. Dans cet intervalle et pour chacun des trois composés, la meilleure corrélation linéaire entre le rapport des surfaces de pics et les concentrations correspondantes a été obtenue par régression linéaire. Les tableaux ci-dessous (tab. III.2, III.3 et III.4) présentent les paramètres de régression des trois droites de calibration des deux séries de dosages réalisées pour la validation.

Tableau III.2 - Paramètre de régression des 3 droites de calibrations réalisées pour la validation du dosage du BMZ

Série	Ordonnée à l'origine (y)	Pente (x)	Coefficient de corrélation (r^2)
1	$-3.57\ 10^4 \pm 17.8\ 10^4$	$2.26\ 10^5 \pm 0.11\ 10^5$	0.9814
2	$1.20\ 10^4 \pm 8.3\ 10^4$	$2.23\ 10^5 \pm 0.05\ 10^5$	0.9958

Tableau III.3 - Paramètre de régression des 3 droites de calibrations réalisées pour la validation du dosage de l'OMZ

Série	Ordonnée à l'origine (y)	Pente (x)	Coefficient de corrélation (r^2)
1	$5.02\ 10^4 \pm 4.6\ 10^4$	$7.44\ 10^4 \pm 0.09\ 10^4$	0.9992
2	$-6.29\ 10^4 \pm 6.5\ 10^4$	$7.72\ 10^4 \pm 1.29\ 10^4$	0.9981

Tableau III.4 - Paramètre de régression des 3 droites de calibrations réalisées pour la validation du dosage de la PHY

Série	Ordonnée à l'origine (y)	Pente (x)	Coefficient de corrélation (r^2)
1	$7.81\ 10^4 \pm 2.7\ 10^4$	$2.91\ 10^4 \pm 0.02\ 10^4$	0.9996
2	$2.6\ 10^4 \pm 6.7\ 10^4$	$2.99\ 10^4 \pm 0.05\ 10^4$	0.9978

3.4.3 Linéarité

Un modèle de régression linéaire a été établi en corrélant, pour l'ensemble des standards de calibration des trois séries, les valeurs de concentration calculées en retour par rapport aux concentrations nominales initialement préparées. Pour le dosage du BMZ, la droite définie par l'équation 1 est obtenue, avec un coefficient de corrélation (r^2) de 0.9940 (n = 18).

$$y = 1.076\ (\pm 0.02)\ x - 1.135\ (\pm 0.38) \qquad (1)$$

Pour le dosage de l'OMZ, la corrélation linéaire définie par l'équation 2 est obtenue, avec un coefficient de corrélation (r^2) de 0.9986 (n=18).

$$y = -1.027\ (\pm 0.08)\ x - 1.060\ (\pm 0.42) \qquad (2)$$

Pour le dosage de la PHY, la droite définie par l'équation 3 est obtenue, avec un coefficient de corrélation (r^2) de 0.9986 (n=18).

$$y = 1.029\ (\pm 0.007)\ x - 3.190\ (\pm 0.89) \qquad (3)$$

3.4.4 Précision

La précision pour le BMZ, l'OMZ et la PHY a été déterminée par l'évaluation de la répétabilité (précision intra-essai) et de la précision intermédiaire (précision inter-essai).

Pour les trois composés, la répétabilité a été déterminée en mesurant quatre répliquats de trois standards de validation ayant des concentrations de 12.0 µg/ml, 15.0 µg/ml et 18.0 µg/ml pour le BMZ, de 40.0 µg/ml, 50.0 µg/ml et 60.0 µg/ml pour l'OMZ, et de 100.0 µg/ml, 125 µg/ml et 150 µg/ml pour la PHY. Dans les trois cas, la précision intermédiaire a été établie en répétant cette série de dosages pour chacune des trois séries de validation.

Les tableaux III.5, III.6 et III.7 présentent la répétabilité et la précision intermédiaire de cette méthode pour le dosage du BMZ, de l'OMZ et de la PHY, exprimés par les déviations standard (SD) et déviations standard relatives (RSD %) obtenues pour chaque niveau de concentration.

Tableau III.5 - Répétabilité et Précision intermédiaire observées pour la méthode de dosage du BMZ.

Concentrations [µg/ml]	**Répétabilité**		**Précision intermédiaire**	
	(SD µg/ml)	(RSD %)	(SD µg/ml)	(RSD %)
12.0	0.31	2.6	0.35	2.9
15.0	0.27	1.8	0.27	1.8
18.0	0.21	1.9	0.34	1.9

Tableau III.6 - Répétabilité et Précision intermédiaire observées pour la méthode de dosage de l'OMZ.

Concentrations [µg/ml]	Répétabilité		Précision intermédiaire	
	(SD µg/ml)	(RSD %)	(SD µg/ml)	(RSD %)
40.0	0.20	0.5	0.35	0.9
50.0	0.30	0.6	0.32	0.6
60.0	0.34	0.6	0.34	0.6

Tableau III.7 - Répétabilité et Précision intermédiaire observées pour la méthode de dosage de la PHY.

Concentrations [µg/ml]	Répétabilité		Précision intermédiaire	
	(SD µg/ml)	(RSD %)	(SD µg/ml)	(RSD %)
100.0	0.43	0.4	0.57	0.6
125.0	0.83	0.7	0.83	0.7
150.0	0.73	0.5	0.73	0.5

3.4.5 Exactitude

L'exactitude a été déterminée en calculant l'erreur absolue, l'erreur relative et le pourcentage de recouvrement sur les concentrations calculées de chacun des standards de validation par rapport aux concentrations nominales préparées (tab. III.8, III.9 et III.10).

Tableau III.8 - Paramètres d'exactitude calculés pour la méthode de dosage du BMZ

Conc. nominale [µg/ml]	Conc. calculée [µg/ml]	Erreur absolue [µg/ml]	Erreur relative (%)	Recouvrement (%)
12.0	11.82	-0.18	-1.5	98.5
15.0	14.93	-0.07	-0.5	99.5
18.0	18.28	0.28	1.5	101.5

Tableau III.9 - Paramètres d'exactitude calculés pour la méthode de dosage de l'OMZ

Conc. nominale [µg/ml]	Conc. calculée [µg/ml]	Erreur absolue [µg/ml]	Erreur relative (%)	Recouvrement (%)
40.0	40.12	0.12	0.3	100.3
50.0	50.14	0.14	0.3	100.3
60.0	60.7	0.67	1.1	101.1

Tableau III.10 - Paramètres d'exactitude calculés pour la méthode de dosage de la PHY

Conc. nominale [µg/ml]	Conc. calculée [µg/ml]	Erreur absolue [µg/ml]	Erreur relative (%)	Recouvrement (%)
100.0	99.8	0.12	-0.2	99.8
125.0	125.2	0.14	0.2	100.2
150.0	151.2	0.67	0.8	100.8

3.4.6 Limite de détection

Les limites de détection des méthodes de dosage du bromazépam, de l'oméprazole et de la phénytoïne ont été estimées sur la base des moyennes de l'ordonnée à l'origine du modèle de calibration et de la variance résiduelle de la régression. Elles sont respectivement de 0.92 µg/ml, de 1.41 µg/ml et de 2.31 µg/ml.

3.4.7 Intervalle de dosage

Pour le bromazépam, l'intervalle de dosage se situe entre 12 µg/ml et 18 µg/ml, pour l'oméprazole il se trouve entre 40 µg/ml et 60 µg/ml et pour la phénytoïne, les bornes de l'intervalle sont respectivement de 100 µg/ml et 150 µg/ml.

Pour ces trois composés, les concentrations des standards de contrôle de qualité (QC) ont été fixées à 80%, 100% et 120% de chaque concentration cible.

3.5 Procédure expérimentale de la méthode PAC

3.5.1 Préparation des solutions

a) Solution mère de paracétamol (SMpac)

1000.0 mg de paracétamol (SCR) ont été dissous dans environ 80 ml d'un mélange MeOH/H_2O (50/50 V/V), puis dilués à 100.0 ml avec le même solvant.

b) Solutions de travail

Les différentes solutions de travail, à savoir les standards de calibration et de validation, ont été préparées par dilution appropriée de la solution mère de paracétamol. Le schéma de dilution de ces différentes solutions est décrit dans le tableau suivant (tab.

III.11). A noter que seuls les standards de validation contiennent 0.1ml du nutrition (N). Pour les autres standards, le volume de nutrition (N) est remplacée par le mélange B.

Tableau III.11 - Solutions de travail de PAC à partir de la solution mère SMpac

ID	Concentration finale (µg/ml)	Volume (ml) et concentration de la solution source (µg/ml)	Volume du diluant (ml)			Volume total (ml)
Std			N	ACN	B	
1	400.0	0.8 SMpac (10000)	0.1	1.0	18.1	20.0
2	500.0	1.0 SMpac (10000)	0.1	1.0	17.9	20.0
3	600.0	1.2 SMpac (10000)	0.1	1.0	17.7	20.0

N = Isosource Energy ; B = Blanc MeOH/H2O (50/50 *V/V*)

3.5.2 Conditions chromatographiques de la méthode PAC

Le dosage a été réalisé à température ambiante sur une colonne de type Chromolith® Performance RP-18e (100 x 4.6 mm) munie d'un système de pré-colonne Chromolith® Guard Cartridge Kit (10 x 4.6 mm) de Merck KGaA (Darmstadt, Allemagne). La phase mobile était constituée d'un mélange de 2% d'acétonitrile (ACN) et de 98% d'eau. L'analyse s'effectuant en mode gradient, la composition de la phase mobile variait de la manière suivante: de 0 à 7 min, ACN 2% ; de 7 à 10 min, passage à ACN 50% ; de 10 à15 min, ACN 50%, temps d'équilibre 15min. Le débit était de 1.5 ml/min sur toute la durée de l'analyse et la détection a été réalisée par le système DAD à une longueur de 244 nm. Le volume d'injection était de 10 µl. Le temps de rétention était de 6.5 min. La figure III.3 représente un profil chromatographique typique obtenu avec cette méthode HPLC sur un échantillon du modèle thérapeutique étudié.

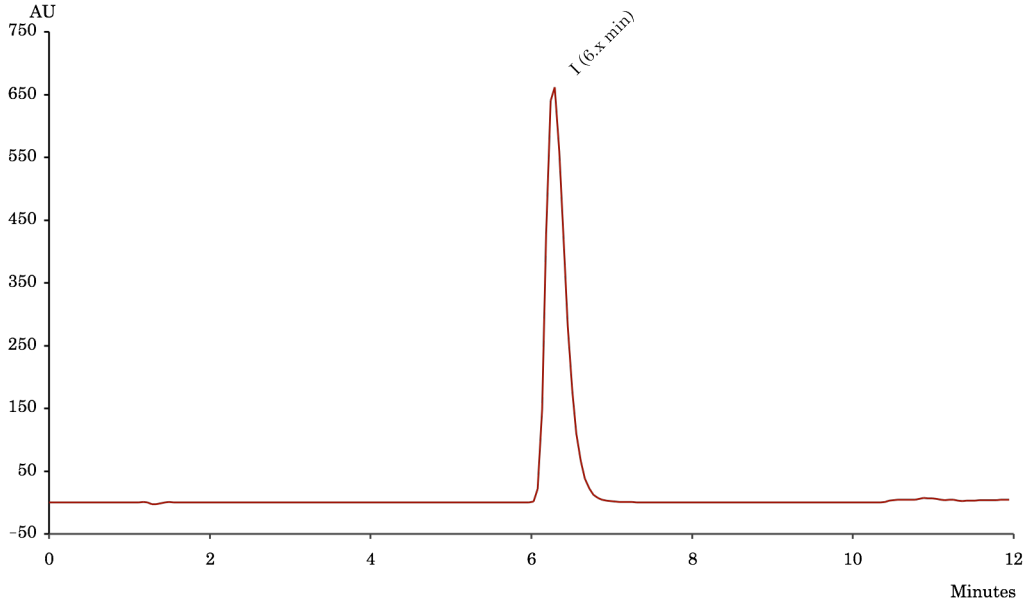


Fig. III.3 - Chromatogramme d'un échantillon de paracétamol (0.5mg/ml)

3.6 Validation de la méthode PAC

La méthode de dosage *PAC* a été validée selon les mêmes critères que ceux retenus pour la méthode BOP, issus du guide de validation analytique de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP).[140]. Le traitement des données issues de la validation a été effectué à l'aide du système en ligne e.noval® de Arlenda, intégrant les différentes exigences de l'ICH, de la FDA et de ISO.

3.6.1 Sélectivité

La sélectivité a été évaluée sur la base des mêmes critères que ceux retenus pour la méthode BOP, à savoir l'influence des produits de dégradation du paracétamol, des composants de sa matrice galénique effervescente, ainsi que des composés nutritifs constitutifs de l'alimentation entérale utilisée.

a) Influence des produits de dégradation

Afin de mettre en évidence les éventuelles interférences que l'analyte aurait pu avoir avec ses produits de dégradation, les chromatogrammes obtenus avec des solutions

contenant uniquement l'analyte ont été comparés à ceux obtenus avec des solutions tests. Les produits de dégradation ont été générés en soumettant le paracétamol en solution à différentes conditions de stress. Cinq conditions différentes de stress ont été choisies: la chaleur à 100°C à l'étuve, la lumière par exposition directe à la lumière du jour , le milieu acide en présence d'acide chlorhydrique 0,1 mol/l, le milieu basique en présence d'hydroxyde de sodium en solution 0,1mol/l, et le milieu oxydatif en présence d'H_2O_2 3%. Comme les phases mobiles ne contenaient pas de tampon, les échantillons soumis aux stress acide et basique ont été neutralisés avec une solution tampon à pH 7.4. (19.7% de KH_2PO_4 0,07M et 80.3% de Na_2HPO4 0,07M) avant d'être analysés. L'analyse de ces échantillons a été effectuée à trois temps différents (T = 5min, T = 1h. et T = 24h.) à partir de l'instant où le paracétamol a été soumis aux différentes situations de stress.

b) Influence de la matrice des spécialités étudiées

Dans ce cas, le chromatogramme obtenu lors de l'analyse de la substance pure a été comparé avec celui obtenu lors de l'analyse de la forme galénique utilisée.

c) Influence de la matrice totale

La particularité de cette matrice que l'on nommera totale est qu'elle contient, en plus du ballast des différents comprimés utilisés, tous les composés de la solution nutritive entérale. Afin d'en déterminer son influence, le chromatogramme de la substance pure de référence a été comparé à celui obtenu à partir de l'échantillon de référence auquel a été ajouté 0.1ml de solution nutritive.

Ces tests préliminaires ont montré que ces différents facteurs n'avaient aucune influence sur la détection du PAC.

3.6.2 Fonction de réponse

La fonction de réponse a été déterminée en utilisant trois standards de calibration représentant les 80%, 100% et 120% de la concentration cible. Dans cet intervalle, la meilleure corrélation linéaire entre le rapport des surfaces de pics et les concentrations correspondantes a été obtenue par régression linéaire. Le tableau III.12 présente les

paramètres de régression de la droite de calibration des deux séries de dosages réalisées pour la validation.

Tableau III.12 - Paramètre de régression des 3 droites de calibrations réalisées pour la validation de la méthode PAC

Série	Ordonnée à l'origine (y)	Pente (x)	Coefficient de corrélation (r2)
1	$1.52\ 10^5 \pm 6.85\ 10^5$	$2.42\ 10^5 \pm 0.01\ 10^5$	0.9998
2	$3.89\ 10^6 \pm 1.41\ 10^6$	$2.21\ 10^5 \pm 0.02\ 10^5$	0.9989

3.6.3 Linéarité

Un modèle de régression linéaire est établi en corrélant, les valeurs de concentration calculées en retour par rapport aux concentrations nominales initialement préparées. Pour le dosage du PAC, la corrélation linéaire estimée par l'équation 1 est obtenue avec un coefficient de corrélation (r^2) de 0.9910 (n = 18).

$$y = 1.020\ (\pm 1.73)\ x - 10.36\ (\pm 0.59) \qquad (1)$$

3.6.4 Précision

La précision pour le PAC a été déterminée par l'évaluation de la répétabilité (précision intra-essai) et de la précision intermédiaire (précision inter-essai).

La répétabilité a été déterminée en mesurant quatre répliquats de trois standards de validation (400 µg/ml, 500 µg/ml et 600 µg/ml). La précision intermédiaire a été établie en répétant cette série de dosages pour chacune des trois séries de validation.

Le tableau III.13 présente la répétabilité et la précision intermédiaire de cette méthode exprimées par les déviations standard (SD) et déviations standard relatives (RSD %) obtenues pour chaque niveau de concentration.

Tableau III.13 - Répétabilité et Précision intermédiaire observées pour la méthode de dosage du PAC.

Concentrations [µg/ml]	Répétabilité		Précision intermédiaire	
	(SD µg/ml)	(RSD %)	(SD µg/ml)	(RSD %)
400.0	6.76	1.7	7.84	2.0
500.0	10.89	2.1	13.24	2.7
600.0	2.58	0.4	2.58	0.4

3.6.5 Exactitude

L'exactitude a été déterminée en calculant l'erreur absolue, l'erreur relative et le pourcentage de recouvrement sur les concentrations calculées de chacun des standards de validation par rapport aux concentrations nominales préparées (tab. III.14).

Tableau III.14 - Paramètres d'exactitude calculés pour la méthode de dosage du PAC

Conc. nominale [µg/ml]	Conc. calculée [µg/ml]	Erreur absolue [µg/ml]	Erreur relative (%)	Recouvrement (%)
400.0	398.4	-1.63	-0.4	99.6
500.0	498.0	-2.03	-0.4	96.6
600.0	602.3	-2.35	0.4	100.4

3.6.6 Limite de détection

La limite de détection de la méthode de dosage du paracétamol, estimée sur la base des moyennes de l'ordonnée à l'origine du modèle de calibration et de la variance résiduelle de la régression, est de 6.66 µg/ml.

3.6.7 Intervalle de dosage

Les bornes de l'intervalle de dosage sont de 400.0 µg/ml et 600.0 µg/ml. Sur cette base, les concentrations des standards de contrôle de qualité ont été fixées à 80%, 100% et 120% de la concentration cible, à savoir 400 µg/ml, 500 µg/ml et 600 µg/ml.

4. Résultats

Les résultats obtenus avec les dosages des différents échantillons sont résumés dans le tableau III.15.

Tableau III.15 - Pourcentage de principe actif retrouvé après l'administration de 3 mg de Lexotanil®, de 20mg d'Antramups®, de 100 mg de Phenhydan® et de 1000 mg de Dafalgan® effervescent à travers une sonde naso-gastrique avant AEDC, après 24 h d'AEDC et après 48 h d'AEDC.

	Quantité de principe actif retrouvée [%]				
	SNG 1	SNG 2	SNG 3	**Moyenne***	SD
Bromazépam[a]					
T0	90.8	92.5	92.5	**91.9**	0.99
T24h	98.5	95.9	92.8	**95.7**	2.84
T48h	90.5	90.3	89.5	**90.1**	0.54
Oméprazole[b]					
T0	82.7	85.1	87.7	**85.2**	2.47
T24h	89.2	90.6	93.3	**91.0**	2.07
T48h	81.1	79.2	79.5	**79.9**	1.02
Phenytoïne[c]					
T0	96.9	95.6	94.1	**95.5**	1.37
T24h	95.5	97.9	100.0	**97.8**	2.27
T48h	98.5	94.6	91.3	**94.8**	3.58
Paracétamol[d]					
T0	75.2	86.0	96.6	**85.9**	10.72
T24h	98.6	93.6	88.8	**93.7**	4.89
T48h	89.8	92.9	96.2	**93.0**	3.17

[a]sous forme de Lexotanil® , [b]sous forme d'Antramups® , [c]sous forme de Phenydan® , [d]sous forme de Dafalgan effervescent®
** moyenne arithmétique exprimée*

Les résultats obtenus démontrent que l'administration de Lexotanil®, de Phenydan® et de Dafalgan® Comprimés effervescent par sonde selon les modalités présentées au chapitre 2.5 décrivant les simulations d'administration par sonde, ne provoque aucune perte significative de principe actif. On observe pour chacun de ces composés plus de 90% de la dose récupérée au bout de la sonde. Pour ces trois composés, ni la présence de trace de nutrition, ni le temps de contact entre la nutrition et la sonde n'influencent leur passage à travers le dispositif.

La préparation ainsi que l'administration d'Antramups® par sonde se traduit par une perte de principe actif pouvant aller jusqu'à 20%. Comme en témoigne la photo suivante

(fig. III.4), lors de la simulation d'instillation de l'Antramups® dans la sonde, on observe dans la seringue des *pellets* résiduels, qui n'ont pas été systématiquement dénombrés.

Fig. III.4 - Pellets résiduelles après l'instillation d'un comprimé d'Antramups® à 20 mg.

La méthode de rinçage entre chaque séquence d'administration apparaît satisfaisante puisqu'à l'exception d'un échantillon d'Antramups® contenant des traces de bromazépam, aucun autre échantillon ne contenait de traces d'un autre composé précédemment administré.

5. Discussion

Les résultats observés pour le paracétamol montrent d'une part que cette forme galénique du Dafalgan® peut être administrée sans perte par sonde et confirment d'autre part que l'utilisation d'une formulation effervescente dans un tel contexte d'administration est à privilégier dans la mesure du possible (cf. Chapitre I).

Les résultats obtenus pour le Phenydan® confirment que malgré une interaction significative entre les solutions nutritives (cf. Chapitre I), un rinçage systématique de la sonde avec de l'eau garantit une disponibilité complète de la substance en bout de dispositif.

Les simulations réalisées sur l'Antramups® suggèrent que la formulation MUPS (cf. Chapitre I), bien qu'étant indiquée pour les administrations par sonde, n'est pas optimale. En effet, malgré un respect strict des directives de préparation émises par le fabricant, des pertes d'oméprazole allant jusqu'à 20% ont été observées. Il semble que ce phénomène résulte d'une administration incomplète du comprimé puisque de nombreuses *pellets* adhèrent sur le fond du corps de la seringue après l'instillation et ce, même après l'étape de rinçage. L'explication de cette présence résiduelle de *pellets* après instillation du comprimé délité, pourrait être le maintien de la seringue en position horizontale durant toute la durée de l'instillation. Cette technique appliquée pour toutes les simulations a été motivée par les observations faites lors de l'obstruction d'une sonde survenue durant l'injection d'un comprimé d'Antramups®. Après plusieurs tests préliminaires, il s'est avéré que lorsque que l'Antramups® était administré à l'aide d'une seringue faisant un angle d'environ 45° avec le plan horizontal, il se produit presque systématiquement l'injection d'un bolus de *pellets* dans la sonde. Ceci a pour conséquence l'agglomération des *pellets* dans l'extrémité de la sonde (fig. III.5) provoquant la formation d'un bézoard massif et compact rendant ainsi inutilisable le dispositif.

Fig. III.5 - Bézoard d'Antramups observé après l'instillation d'un comprimé de 20 mg dans une sonde Freka® de 8 FR de Fresenius.

Une série d'instillations consécutives a montré que le maintien et l'agitation simultanée de la seringue dans un plan horizontal durant tout le processus d'injection réduisaient considérablement le risque d'obstruction, l'effet bolus étant réduit. Aucune obstruction n'a d'ailleurs été observée lors des simulations qui ont suivi. En 2006, une étude similaire menée par Messaouik et Chopineau sur l'administration de

microgranules gastro-résistantes d'ésoméprazole par sonde ne montrait aucune perte de principe actif consécutivement à une administration par sonde. Les dispositifs utilisés étaient des sondes de 16 FR, soit d'un diamètre interne double de ceux étudiés ici, et le médicament était préparé dans une seringue de 60 ml. A l'inverse, en 1999, Dunn a montré que seuls 55% des granules pouvaient être délivrés après avoir été administrés par une sonde de 14FR dans un volume de 15 ou 30 ml d'eau. [141] Le même phénomène fut confirmé par White en 2002, qui a montré que dans certains cas, pas plus de 70% des *pellets* administrées via une sonde de 14FR pouvait être délivrés. [142]

Les simulations effectuées sur le Lexotanil® ont mis en évidence une perte moyenne de principe actif non significative inférieure à 10%.

6. Conclusions

L'ensemble de ces résultats confirme que la technique utilisée pour l'administration de cette polymédication est adaptée et efficace pour le Lexotanil®, le Phenydan® et le Dafalgan®. La dispersion des comprimés directement dans une seringue minimise les pertes et le rinçage systématique de la sonde à chaque étape garantit un entretien optimal du dispositif. Le protocole de préparation et d'administration des médicaments utilisé lors de ces simulations sera appliqué tel quel durant la phase in vivo. Pour l'Antramups®, cette technique, bien que préconisée par le fabricant, n'est pas optimale puisque la totalité de la dose n'est pas retrouvée à l'extrémité de la sonde.

Ces simulations apportent donc des informations importantes quant au risque de biais de dose administrée qui sera à considérer lors de l'investigation in vivo. Si pour le paracétamol, la phénytoïne et le bromazépam, l'influence de la préparation et de l'administration semble négligeable, elle ne l'est pas pour l'oméprazole et elle devra être prise en considération dans l'analyse des résultats.

Chapitre IV

Etude in vivo

1. Introduction

Comme déjà décrit, la phase in vivo a pour but de caractériser le devenir du modèle thérapeutique suite à son administration par sonde naso-gastrique. En d'autres termes, cette phase a pour but de caractériser le profil pharmacocinétique des médicaments administrés par cette voie. Une étude clinique prospective, monocentrique, croisée et randomisée sera donc réalisée chez des volontaires sains.

Le protocole de cet essai clinique (Annexe 3) a été approuvé par la Commission d'Ethique de la recherche clinique (Sous-commission II) de la faculté de Biologie et de Médecine de l'Université de Lausanne et notifié auprès de Swissmedic (Annexe 4). Ce protocole a également obtenu l'approbation de la direction du CHUV.

2. Protocole d'étude

2.1 Sélection des sujets

Huit volontaires sains, quatre hommes et quatre femmes, âgés de 21 à 27 ans (tab. IV.1) ont été inclus dans l'étude après avoir été informés de ses buts et de son déroulement et les avoir acceptés en signant le formulaire de consentement éclairé (Annexe 5a et 5b).

Tableau IV.1 - Données démographiques des huit volontaires inclus dans l'étude clinique

Volontaire	Sexe	Age	Poids (kg)	Taille (cm)	IMC (kg/m^2)
1	M	24 ans	71.9	179.5	22.3
2	M	24 ans	65.3	169.5	22.7
3	M	26 ans	70.8	176.0	22.9
4	M	26 ans	91.9	182.5	27.6
5	F	26 ans	63.4	167.0	22.7
6	F	24 ans	51.5	166.5	18.6
7	F	28 ans	57.4	164.5	21.2
8	F	25 ans	55.9	178.0	17.6

Avant l'inclusion, chaque sujet a été soumis à une visite médicale d'inclusion comportant une anamnèse, un examen clinique, un ECG, un test de grossesse pour chacune des quatre femmes, ainsi qu'un examen sanguin. Celui-ci, réalisé par le Laboratoire de Chimie Clinique du CHUV, portait sur l'évaluation de la fonction hépatique(dosage ASAT et ALAT), de la fonction rénale (dosage créatinine sérique), de la glycémie et de l'hémogramme. Conformément aux critères d'inclusion et d'exclusion fixés

dans le protocole (tab. IV.2), aucun des volontaires ne prenait de médicaments et tous présentaient un bon état général.

Tableau IV.2 - Critères considérés pour la sélection de sujets

Critères d'inclusion	Critère d'exclusion
• Personne de sexe masculin ou féminin • Personne âgée de 18 à 40 ans • Personne en bonne santé • Personne capable de donner un consentement éclairé	• Personne prenant régulièrement des médicaments (excepté une contraception hormonale) • Personne souffrant de sinusite chronique • Personne présentant des troubles de la crase • Personne ayant des antécédents d'ulcères gastro-intestinaux • Femme enceinte • Femme sans contraception adéquate • Personne ayant participé à une étude clinique dans les 2 mois précédents le début de l'étude • Personne ayant fait un don de sang dans les 2 mois précédents le début de l'étude. • Personne présentant une allergie connue à 1 composant des médicaments testés • Personne présentant un IMC[18] supérieur à 30 kg/m2

2.2 Méthode d'investigation

L'étude, planifiée pour chaque sujet en deux périodes d'investigation distinctes séparées l'une de l'autre par une période de wash-out de 28 jours, s'est déroulée dans la division de pharmacologie clinique (PCL) du CHUV, au sixième étage de l'hôpital de Beaumont. Lors de chacune des deux périodes d'investigation, chaque volontaire s'est vu administrer simultanément les 3 spécialités pharmaceutiques, une fois par voie orale et une fois par l'intermédiaire d'une sonde naso-gastrique, selon un ordre randomisé. Durant toute la période d'alimentation entérale de 24 h ainsi que durant les 12 h qui ont suivi la prise de la médication, les volontaires ont été sous la surveillance d'au moins un investigateur.

2.2.1 Administration des médicaments par sonde naso-gastrique

Le matin du premier jour d'investigation, chaque sujet s'est présenté dans la division de Pharmacologie Clinique à 7 h 00. Une infirmière de l'UNC ou une laborantine du laboratoire de gastroentérologie lui a posé une sonde naso-gastrique selon la technique standard en vigueur. La sonde utilisée était une sonde d'alimentation CH/FR 8 Freka®,

[18] *IMC : indice de masse corporel (ou BMI pour Body Mass Index) qui se calcule en divisant la masse (kg) par le carré de la taille (m). Un indice inférieur à 25 indique un poids normal, entre 25 et 30 une obésité modérée, un indice supérieur à 30 indique une obésité sévère et supérieure à 35 une obésité massive.*

en polyuréthane d'une longueur de 120cm et d'un diamètre interne de 2.1mm pour un diamètre externe de 2.8 mm.

Le volontaire a ensuite été alimenté en continu durant 24 h à raison de 30 kcal/kg/j, avec une solution nutritive d'Isosource Energy® (1.5 kcal/ml) à l'aide d'une pompe Compat® de Novartis (Berne, Suisse). Durant cette première journée d'alimentation entérale à débit continu (AEDC), chaque volontaire a pu bénéficier d'un apport hydrique oral fixé à 500 ml. Il devait en outre rester dans la division de PCL tout en ayant la possibilité d'y déambuler. La nuit qui a suivi, il demeurait hospitalisé sous surveillance.

Le lendemain matin, soit 23h00 après le début de l'AEDC, un cathéter veineux Optiva 18 G x 45 mm de Smiths Medical SA (Regensdorf, Suisse) a été posé sur l'avant-bras de chaque volontaire et un premier échantillon sanguin a été prélevé à cet instant comme échantillon de référence exempt de tout principe actif (t0). Une heure après, chaque volontaire a recu, par sa sonde naso-gastrique et en moins de 5 minutes, 3 mg de bromazépam sous la forme d'un comprimé de Lexotanil® 3mg de Roche Pharma (Reinach, Suisse, lot n° B1319), 20 mg d'oméprazole sous la forme d'un comprimé d'Antramups® 20 mg d'AstraZeneca SA (Zug, Suisse, lot n° DC8170A1) et 1g de paracétamol sous la forme d'un comprimé effervescent de Dafalgan® 1g de Upsa (Baar, Suisse, lot n° G9390). La préparation et l'administration de cette médication ont été effectuées sur la base des recommandations actuellement en vigueur au CHUV (tableau IV.3).

Des prélèvements sanguins de 10 ml ont été réalisés à t = 20', t = 40', t = 60', t = 90', t = 2 h, t = 3 h, t = 4 h, t = 6 h, t = 8 h, t = 12 h, t = 24 h, et t = 48 h après l'instillation des 3 médicaments. Après chacun de ces prélèvements, le cathéter a été rincé avec 3 ml de NaCl 0.9%. Durant cette deuxième journée d'étude, et afin de reproduire au mieux les conditions d'une hospitalisation réelle, les volontaires ont dû conserver la position couchée avec le tronc légèrement surélevé. Ils étaient toutefois autorisés à se lever pour les soins de base.

10 h après l'instillation de la médication, l'AEDC a été arrêtée, la sonde retirée et chaque volontaire a reçu un repas standard préparé par le service de restauration du CHUV selon les consignes de l'UNC. Après le prélèvement à t = 12 h, les volontaires quittaient la division de PCL pour la nuit, mais s'y représentaient les 2 jours suivants vers 8h00 pour les prélèvements sanguins à t = 24 h et t = 48 h.

Tableau IV.3 - Instructions de préparation et d'administration des médicaments par sonde aux volontaires sains

Etape	Action	Directives
1	**Arrêt AEDC**	
2	Rinçage initial sonde	15ml d'eau
3	Administration Lexotanil®	• Placer le comprimé de Lexotanil® dans une seringue de 25 ml. • Aspirer environ 5 ml d'air (volume "vide" facilitant l'agitation). • La remplir avec 10ml d'eau et attendre 2 à 3 minutes pour que le comprimé se disperse. • Administrer immédiatement 5ml de la suspension. • Agiter à nouveau la seringue et administrer le reste de la suspension.
4	Rinçage de la sonde	10ml d'eau *Avec la seringue utilisée pour l'administration du Lexotanil®*
5	Administration Antramups® (30' avant l'administration)	• Placer le comprimé d'Antramups® dans une seringue de 25 ml. • Aspirer environ 5 ml d'air (volume "vide" facilitant l'agitation). • La remplir avec de l'eau tiède du robinet et attendre 2 à 3 minutes pour que le comprimé se disperse. • Agiter afin de mettre les "pellets" en suspension. • Administrer immédiatement 5 à 10 ml de la suspension. • Agiter à nouveau la seringue et administrer le reste de la suspension.
6	Rinçage de la sonde	10ml d'eau *Avec la seringue utilisée pour l'administration de l'Antramups®*
7	Administration Dafalgan® 20ml d'eau	• Mettre 40 ml d'eau dans un gobelet en plastique. • Y placer le comprimé de Dafalgan® effervescent. • Bien remuer la solution pour éliminer le gaz carbonique. • Prendre une seringue de 50ml. • Tirer le piston jusqu'à 5ml. • Aspirer le contenu du gobelet. • Agiter afin d'homogénéiser la solution. • Administrer immédiatement 5 à 10ml de la suspension. • Agiter à nouveau la seringue et administrer le reste de la suspension.
8	Rinçage de la sonde	15ml d'eau Avec la seringue utilisée pour l'administration du Dafalgan®
9	**Reprise AEDC**	

2.2.2 Administration des médicaments par voie orale

Chaque sujet s'est présenté dans la division de PCL à 7 h 30, puis à 12 h 00 et enfin à 18 h 30 afin d'y prendre les 3 repas standard de la journée. Ces derniers ont été préparés par le service de restauration du CHUV sur les consignes de l'UNC. Afin de standardiser l'apport nutritionnel de chacun des sujets, aucune autre prise alimentaire n'a été autorisée durant cette première journée, et le volume de boisson sous forme d'eau minérale d'Henniez (Henniez, Suisse) a été fixé à 1500 ml. Entre ces 3 repas, chaque sujet était libre de quitter la division de PCL.

Le lendemain matin, chaque sujet s'est présenté à nouveau dans la division de PCL dès 7 h 00 pour la journée d'investigation. À leur arrivée, une infirmière ou un médecin leur a posé un cathéter veineux Optiva 18 G x 45 mm de Smiths Medical SA (Regensdorf, Suisse) sur l'avant-bras et un premier prélèvement sanguin a été effectué (t0). Environ 1 h plus tard, chaque volontaire a pris par voie orale en moins de 5 min, 3 mg de bromazépam sous la forme d'un comprimé de Lexotanil® 3mg de Roche Pharma (Reinach, Suisse, lot n° B1319), 20 mg d'oméprazole sous la forme d'un comprimé d'Antramups® 20 mg d'AstraZeneca SA (Zug, Suisse, lot n° DC8170A1) et 1g de paracétamol sous la forme d'un comprimé effervescent de Dafalgan® 1g de Upsa (Baar, Suisse, lot n° G9390). La prise de ces 3 médicaments s'est faite selon la pratique courante basée sur l'information officielle.[143] Les comprimés de Lexotanil® et d'Antramups® ont été avalés successivement avec un peu d'eau avant que le comprimé de Dafalgan® effervescent préalablement dispersé dans un verre d'eau (200 ml) ait été à son tour ingéré.

Des échantillons de sang de 10 ml ont été collectés à t = 20', t = 40', t = 60', t = 90', t=2 h, t = 3 h, t = 4 h, t = 6 h, t = 8 h, t = 12 h, t = 24 h et t = 48 h après l'ingestion des 3 médicaments. Après chaque prélèvement, le cathéter a été rincé avec 3 ml de NaCl 0.9%. Comme lors de la phase d'investigation sous AEDC, chaque sujet devait garder durant cette journée une position couchée le tronc légèrement surélevé. Il pouvait également se lever pour les soins de base.

Durant la période d'investigation, chaque sujet a reçu 3 repas standard similaires à ceux pris le jour précédent. Le petit-déjeuner a été pris environ 30 min après l'administration des médicaments.

Après le prélèvement effectué à t = 12 h. et après retrait du cathéter, le volontaire pouvait quitter la division de PCL mais s'y représentait le lendemain et le surlendemain vers 8h00 pour les prélèvements à t = 24 h et t = 48 h.

2.2.3 Prélèvement des échantillons

Chaque prélèvement de sang a été recueilli et réparti dans 2 tubes de 5.6 ml S-Monovette® $CPDA_1$[19] de Sarstedt (Sevelen, Suisse). Une fois le prélèvement réalisé, chaque échantillon a été centrifugé dans les 10 min (4°C, 3200 n/min, 12 min) avec une centrifugeuse Rotenta RP de Hettich (Baech, Suisse). À l'issue de cette étape séparative,

[19] *CPDA* (*Citrate Phosphate Dextrose Adénine*) *: solution anticoagulante qui permet une conservation du sang complet jusqu'à 35 jours.*

le plasma a été prélevé et immédiatement aliquoté en fractions de 2 ml dans deux tubes en polypropylène de 3,5 ml Sarstedt (Sevelen, Suisse). Ces derniers ont été immédiatement congelés d'abord à -20 °C durant 7 à 10 jours puis à -80 °C dans un congélateur Ultima® II de Revco (Asheville, USA) afin d'assurer une conservation optimale de l'oméprazole jusqu'au jour du dosage.[144]

3. Dosage plasmatique du paracétamol

Le paracétamol ayant déjà fait l'objet de très nombreuses études de pharmacocinétique, plusieurs méthodes d'analyse quantitative dans les matrices biologiques, comme le plasma ou l'urine, sont décrites dans la littérature.[118] En 1993, l'unité de contrôle analytique du service de pharmacie du CHUV a également développé une méthode de dosage plasmatique du paracétamol dans le cadre d'une étude clinique [145], en utilisant comme étalon interne le 3-acétaminophénol[146] substance également retenue dans ce travail.

3.1 Produits chimiques

Le paracétamol (PAC) sous forme pure a été obtenu auprès d'Hänseler AG (Herisau, Suisse), le 3-acétaminophénol, utilisé comme étalon interne, ainsi que l'acide formique (HCOOH) puriss. p.a., pour HPLC 50% dans H_2O provenaient de Fluka Chemie AG (Buchs, Suisse). Le méthanol (MeOH) LiChrosolv®, l'acétonitrile (ACN) LiChrosolv® et l'eau (H_2O) LiChrosolv®, tous de qualité HPLC ont été obtenus auprès de Merck KGaA (Darmstadt, Allemagne).

3.2 Produits biologiques

Hormis les plasmas des sujets participant à l'étude in vivo, les échantillons de plasma humains utilisés comme modèle de matrice biologique ont été obtenus auprès du service de transfusion sanguine du CHUV (Lausanne, Suisse). Sept plasmas d'origine différente présentant des caractéristiques diverses (normales, lipémiques et issues de prélèvements hémolysés) ont été utilisés.

3.3 Équipements

Toutes les pesées ont été effectuées sur une balance Mettler-Toledo AT 250 équipée d'une imprimante Mettler-Toledo LC-P45 Printer (Uznach, Suisse). Le vortex était un appareil Mini Vortexer de chez VWR (Dietikon, Suisse), la centrifugeuse une Rotanta RP de Hettich (Baech, Suisse) et le bain à ultrasons un Bransonic® 5200 de Branson (Danbury, USA). Les mesures de pH ont été réalisées à l'aide d'un système Metrohm (Herisau, Suisse) vérifié et calibré quotidiennement, composé du pH-mètre 713, d'une électrode LL-Unitrode® PT1000 et d'un agitateur magnétique. La conservation à -80°C des échantillons et de certaines solutions de travail s'est faite dans un congélateur

Ultima® II de Revco (Asheville, USA) et la conservation à -20°C dans un congélateur Luxus de Bosch (Geroldswil, Switzerland). Les températures étaient continuellement *monitorées* par le centre de contrôle technique du CHUV. L'analyse quantitative a été réalisée avec un système HPLC de Varian (Palo Alto, USA) équipé d'une pompe Prostar® 230, d'un injecteur automatique ProStar® 410 et d'un détecteur UV Prostar® 310.

3.4 Procédure expérimentale

3.4.1 Préparation des solutions

a) *Solution mère de paracétamol* (*MPAC*)

100.0 mg de paracétamol ont été pesés, dissous dans un mélange MeOH/H_2O (1:1 V/V) et dilués à 10.0 ml avec le même solvant.

b) *Solution mère de l'étalon interne* (*MEI*)

100.0 mg de 3-acétaminophénol ont été pesés, dissous dans un mélange MeOH/H_2O (1:1 V/V) et dilués à 100.0 ml avec le même solvant. La totalité de cette solution est aliquotée en volume de 3 ml, puis congelée à -20°C.

c) *Solutions de travail*

Afin de minimiser les erreurs systématiques et aléatoires liées à la préparation des standards de calibration et de validation, différentes solutions de travail ont été préparées par dilutions des solutions mère de paracétamol (MPAC) de 3-acétaminophénol (MEI) puis congelées à -20°C.[117] Les deux tableaux suivants (tab. IV.4 et IV.5) récapitulent ces dilutions.

Tableau IV.4 - Solutions de travail de paracétamol à partir de la solution mère (10000 µg/ml)

ID	Concentration finale (µg/ml)	Volume et concentration de la solution source	Volume du diluant[a] (ml)	Volume total (ml)
A1	1000	1.0 ml MPAC (10000 µg/ml)	9.0	10.0
B1	400	4.0 ml A1 (1000 µg/ml)	6.0	10.0
C1	200	2.0 ml A1 (1000 µg/ml)	8.0	10.0
D1	100	1.0 ml A1 (1000 µg/ml)	9.0	10.0
E1	50	0.5 ml A1 (1000 µg/ml)	9.5	10.0
F1	5	1.0 ml E1 (50 µg/ml)	9.0	10.0
G1	3	0.3 ml D1 (100 µg/ml)	9.7	10.0
H1	1	2.0 ml F1 (5 µg/ml)	8.0	10.0

[a]*Diluant : phase mobile*

Tableau IV.5 - Solutions de travail de 3-acétaminophénol à partir de la solution mère (1000 µg/ml)

ID	Concentration finale (µg/ml)	Volume et concentration de la solution source	Volume du diluant[a] (ml)	Volume total (ml)
A	100.0	1.0 ml MSI (1000 µg/ml)	9.0	10.0
B	10.0	1.0 ml A (100 µg/ml)	9.0	10.0

[a]*Diluant : H_2O*

d) Standards de calibration et standards de contrôle de qualité

Chaque solution standard de calibration ou de contrôle de qualité (QC) a été préparée par dilution de la solution de travail appropriée avec du plasma exempt de principe actif.

3.4.2 Préparation des échantillons

La préparation des échantillons a été effectuée par extraction sur phase solide (SPE) à l'aide de colonnes Focus™ (6 ml, 50 mg)[20] de Varian (Palo Alto, USA). La cartouche a tout d'abord été conditionnée avec 2ml d'un mélange 1:1 de MeOH/HCOOH 2%, puis chargée avec 200 µl d'échantillon plasmatique et 100 µl de la solution d'étalon interne. Elle a ensuite été lavée avec 1ml de MeOH à 5%, et l'extraction a été réalisée avec l'élution de 1ml de MeOH, l'éluat étant récupéré dans un tube collecteur en polycarbonate. L'éluat a été évaporé à sec sous un flux d'azote, repris avec 200 µl de phase mobile et transféré dans une fioline à sertir pour HPLC.

3.4.3 Conditions chromatographiques

L'analyse chromatographique a été réalisée au moyen d'une colonne LiChrospher® 60 RP-select B (4.00 x 250 mm, 5 µm) munie d'une pré-colonne LiCroCART® 4-4 LiChrospher® 60 RP-select B de Merck KGaA (Darmstadt, Allemagne). L'analyse s'effectuant en mode gradient, la composition de la phase mobile a varié de la manière suivante: initialement ACN 2% ; à 15 min, ACN 50% ; à 20 min, ACN 55%, avec un temps d'équilibrage de 12 min. Avant son utilisation, l'ACN était soumis à un dégazage de 30 min. Le débit a été fixé à 1.3 ml/min et le volume d'injection est de 50 µl. La détection du paracétamol est faite à 245 nm. Dans ces conditions, les temps de rétention observés pour le paracétamol et le 3-acétaminophénol ont été respectivement de 7.5 min et 8.7 min.

[20] *Cartouche d'extraction dont la phase solide incorpore quatre mécanismes différents de rétention : donneur de proton, accepteur de proton, polaire et hydrophobe.*

Toutes les analyses ont été effectuées dans un laboratoire climatisé à une température contrôlée comprise entre 20°C et 24°C.

Les figures IV.1 et IV.2 montrent respectivement après extraction un chromatogramme d'un échantillon plasmatique humain exempt de principe actif et d'un échantillon plasmatique humain contenant du paracétamol et du 3-acétaminophénol.

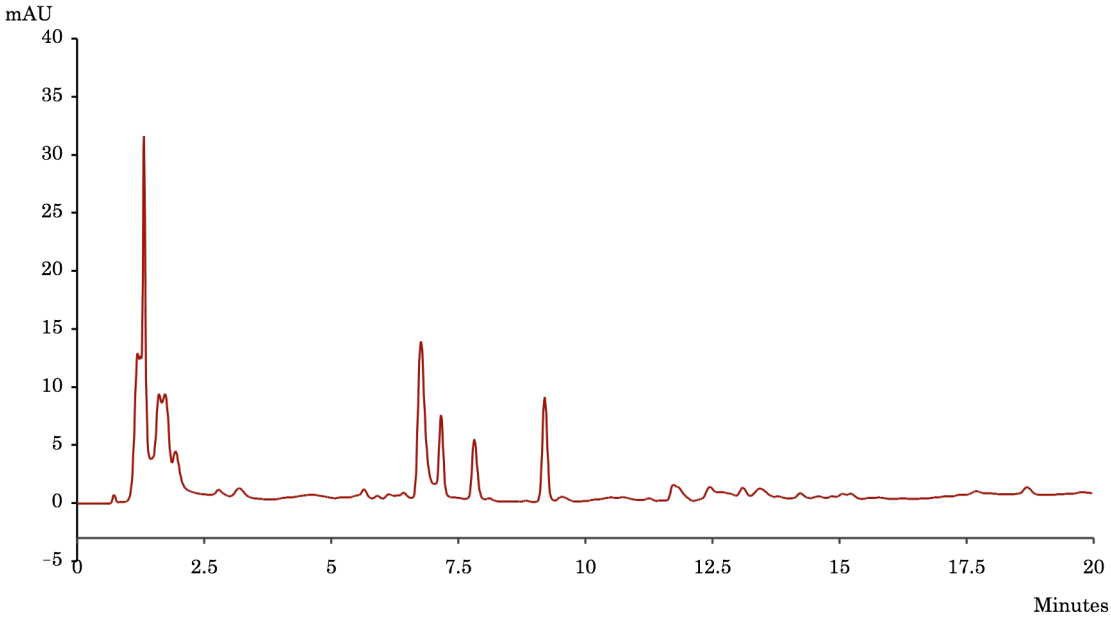


Fig. IV.1 - Chromatogramme d'un échantillon plasmatique exempt de principe actif après extraction

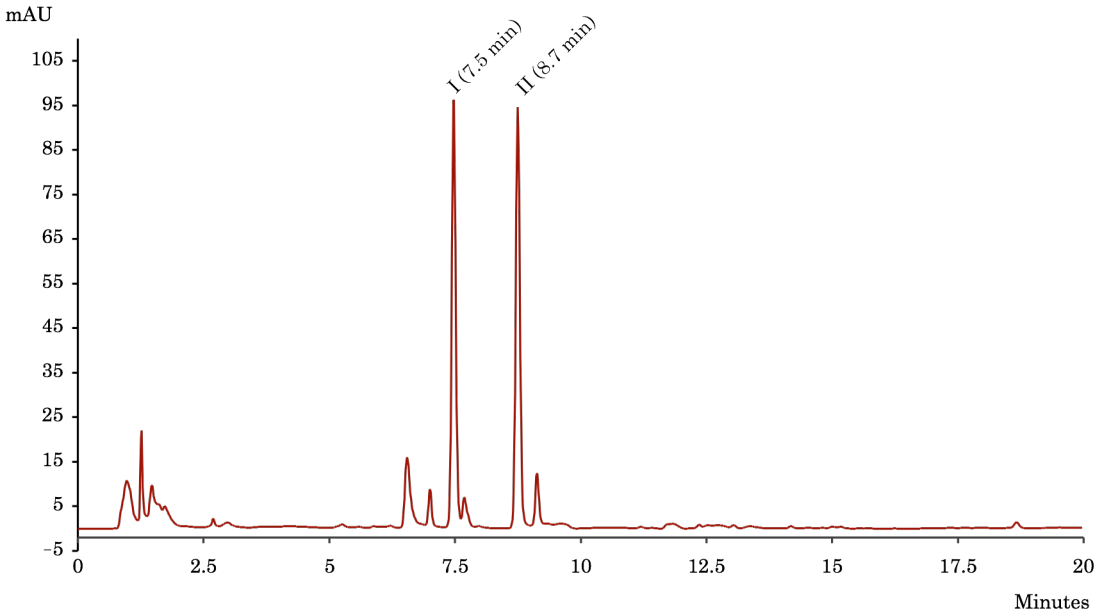


Fig. IV.2 - Chromatogramme d'un échantillon plasmatique contenant du paracétamol (I : 5 µg/ml) en présence de l'étalon interne après extraction

3.5 Validation de la méthode

La validation de cette méthode a été effectuée sur la base du guide de validation pour les analyses en milieu biologique proposée par la Société française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP).[140] Le traitement des données a été ensuite réalisé au moyen du système intégré e.noval développé par Arlenda Laboratory Solutions (Liège, Belgique) qui satisfait aux exigences ISO, ICH, FDA.[147] Les critères de validation retenus sont :

- **La sélectivité** qui représente la capacité à mesurer de manière univoque le composé à analyser en présence d'autres substances potentiellement contenues dans l'échantillon.
- **La fonction de réponse** (courbe de calibration) qui représente, à l'intérieur d'un intervalle de dosage, la relation existant entre la réponse et la concentration de la substance à analyser dans un échantillon.
- **La linéarité** qui représente la capacité de la méthode à donner des résultats qui sont directement proportionnels à la quantité de l'analyte à déterminer au sein d'un échantillon.
- **La précision** qui représente la dispersion d'une série de résultats obtenus sur le dosage de plusieurs échantillons de contrôle homogènes et de concentration connue. La précision est évaluée à deux niveaux: la répétabilité qui caractérise la précision intra-essai et la précision intermédiaire qui définit la précision inter-essai.
- **L'exactitude** qui représente le degré de concordance entre la valeur mesurée et la valeur de référence considérée comme réelle.
- **La limite de détection** qui représente la plus petite quantité d'analyte que la méthode permet de détecter, sans en fournir la valeur exacte.
- **La limite de quantification** qui représente la plus petite quantité d'analyte que la méthode permet de doser avec un degré acceptable de précision (RSD 20%) et d'exactitude.
- **L'intervalle de dosage** qui représente le domaine de mesure borné par les concentrations minimale et maximale de la substance à analyser dont il a été démontré qu'elles pouvaient être dosées avec un degré de précision, d'exactitude et de linéarité adéquat.

3.5.1 Sélectivité

La sélectivité a été démontrée en testant les interférences potentielles pouvant exister entre les différents composants du plasma, le paracétamol et le 3-acétaminophénol. Pour ce faire, sept plasmas d'origine et de qualité différentes ont été testés. Il est a noter que la sélectivité de cette méthode par rapport aux métabolites sulfo- et glucuro- conjugués du paracétamol, n'a été établie car les composés n'étaient pas obtenables.[148, 149] Les chromatogrammes types présentés dans les figures IV.1 et IV.2 illustrent la sélectivité de cette méthode.

3.5.2 Fonction de réponse (courbe de calibration)

La fonction de réponse a été déterminée en utilisant six standards de calibration couvrant un intervalle allant de 0,2 µg/ml à 40 µg/ml. Dans cet intervalle de concentrations, la meilleure corrélation linéaire entre le rapport des surfaces de pics de paracétamol et d'étalon interne et les concentrations correspondantes a été obtenue par régression linéaire. Une pondération par $1/x^2$ a permis de minimiser au mieux l'hétéroscédasticité[21], phénomène fréquemment rencontré en bioanalyse.[150-152] Le tableau IV.6 présente les paramètres de régression des trois droites de calibration réalisées pour chacune des trois séries de dosages effectués pour la validation.

Tableau IV.6 - Paramètre de régression des 3 droites de calibrations réalisées pour la validation de la méthode

Série	Ordonnée à l'origine (y)	Pente (x)	Coefficient de corrélation (r^2)	Pondération
1	$2.29\ 10^{-3} \pm 1.32\ 10^{-3}$	$2.034\ 10^{-4} \pm 1.32\ 10^{-4}$	0.9985	$1/x^2$
2	$1.83\ 10^{-3} \pm 9.4\ 10^{-4}$	$1.972\ 10^{-4} \pm 3.1\ 10^{-7}$	0.9989	$1/x^2$
3	$3.72\ 10^{-3} \pm 1\ 10^{-3}$	$1.987\ 10^{-4} \pm 3.3\ 10^{-6}$	0.9998	$1/x^2$

3.5.3 Linéarité

Un modèle de régression linéaire a été établi en corrélant, pour l'ensemble des standards de calibration des trois séries, les valeurs de concentrations calculées en retour par rapport aux concentrations nominales initialement préparées. L'équation 1 a été obtenue avec un coefficient de corrélation (r^2) de 0.9985.

$$y = 0.9983\ x\ (\pm 0.0056) + 44.31\ (\pm 125.96) \qquad (1)$$

[21] *L'une des hypothèses importante de la régression, est le fait que les variables aléatoires d'une séquence ont une variance constante. Si la variance de variables aléatoires a tendance à adopter un comportement systématique (ex. elle augmente lorsque la variable en question augmente), on parle d'hétéroscedasticité.*

3.5.4 Précision

La précision a été déterminée par l'évaluation de sa répétabilité (précision intra-essai) et de sa précision intermédiaire (précision inter-essai).

La répétabilité a été déterminée en mesurant quatre répliquats de quatre standards de validation (0.2 µg/ml, 0.4 µg/ml, 20 µg/ml et 40 µg/ml). La précision intermédiaire a, quant à elle, été analysée en répétant cette série de dosages à trois reprises.

Ces paramètres sont exprimés par les déviations standard (SD) et déviations standard relatives (RSD %) obtenues pour chaque niveau de concentration (tab. IV.7).

Tableau IV.7 - Répétabilité et Précision intermédiaire observées pour cette méthode.

Concentrations [µg/ml]	**Répétabilité**		**Précision intermédiaire**	
	(SD µg/ml)	(RSD %)	(SD µg/ml)	(RSD %)
0.2	0.01	4.7	0.01	5.1
0.4	0.02	5.5	0.02	6.3
20.0	0.66	3.3	0.72	3.6
40.0	0.68	1.7	1.19	3.0

3.5.5 Exactitude

L'exactitude a été déterminée en calculant l'erreur absolue, l'erreur relative et le pourcentage de recouvrement sur les concentrations calculées de chacun des standards de validation par rapport aux concentrations nominales préparées (tab. IV.8).

Tableau IV.8 - Paramètres d'exactitude calculés pour cette méthode.

Niveau de concentration	**Conc. nominale [µg/ml]**	**Conc. calculée [µg/ml]**	**Erreur absolue [µg/ml]**	**Erreur relative (%)**	**Recouvrement (%)**
1.0	0.2	0.191	-0.009	-4.7	95.3
2.0	0.3	0.289	-0.010	-3.6	96.4
5.0	20	20.22	0.225	1.1	101.1
6.0	40	39.87	-0.130	-0.3	99.7

3.5.6 Limite de détection

La limite de détection de 0.137 ng/ml a été estimée sur la base des moyennes de l'ordonnée à l'origine du modèle de calibration et de la variance résiduelle de la régression.

3.5.7 Limite de quantification et intervalle de dosage

Les limites de quantification inférieure et supérieure sont respectivement de 0.2 µg/ml et 40 µg/ml. L'intervalle de dosage se trouve entre ces deux limites. De plus, sur la base de cet intervalle de dosage, les concentrations des standards de contrôle de qualité ont été fixées à 0.2 µg/ml, 20 µg/ml et 40 µg/ml.

3.6 Discussion

Cette méthode de détermination du paracétamol a été validée sur un intervalle de dosage (de 0.2µg/ml à 40µg/ml), satisfaisant par rapport aux concentrations maximales attendues. En effet, les données publiées dans la littérature montrent que suite à l'administration orale d'une dose unique de 1000mg de paracétamol, on observe des C_{max} moyens allant environ de 6 µg/ml à 22 µg/ml.[153-156]

La limite de quantification de 0.2 µg/ml a aussi été considérée comme satisfaisante puisque des concentrations plasmatiques de cet ordre ne seront rencontrées qu'à l'extrémité de la phase terminale des courbes de concentrations, qui n'a pas d'influence significative sur l'estimation des paramètres pharmacocinétiques d'élimination (λ_z, $T_{1/2}$) ou d'exposition au paracétamol (AUC).

4. Dosage plasmatique simultané du bromazépam et de l'oméprazole

Les petites doses administrées généralement dans les posologies standards du bromazépam se traduisent par des concentrations plasmatiques souvent faibles. Cette situation implique, le recours à des méthodes analytiques quantitatives de sensibilité élevée. Même si la détection UV n'est pas d'une sensibilité optimale, elle offre cependant l'avantage de la simplicité et, dans le cadre de ce travail, de sa grande accessibilité. De plus, cette limite de sensibilité n'est pas réellement un facteur contraignant car elle peut être compensée par une quantité d'analyte suffisante. Toutefois, afin d'éviter des prélèvements sanguins d'un volume trop important chez les volontaires, il était judicieux de développer une méthode permettant de doser simultanément le bromazépam et l'oméprazole dans le même échantillon. Cette méthode de dosage plasmatique simultané a été développée en intégrant l'expérience acquise au cours de l'étude in vitro avec la mise au point de la méthode "BOP", permettant de doser simultanément dans une même matrice pharmaceutique, le bromazépam, l'oméprazole et la phénytoïne. L'oxazépam est utilisé comme étalon interne. [127, 157]

4.1 Produits chimiques

La forme pure d'oméprazole (OMZ) a été obtenue auprès de Sigma-Aldrich (Buchs, Suisse). Le bromazépam (BMZ) et l'oxazépam (OXZ), ont été obtenues sous forme de substances chimiques de référence (SCR) auprès de la Pharmacopée européenne (Conseil de l'Europe, Strasbourg, France) après autorisation de Swissmedic. Le méthanol (MeOH) LiChrosolv®, l'acétonitrile (ACN) LiChrosolv® et l'eau (H_2O) LiChrosolv®, tous de qualité HPLC provenaient de Merck KGaA (Darmstadt, Allemagne) de même que l'hydrogénophosphate de potassium LiChropur® (K_2HPO_4) et l'acide phosphorique 85% Suprapur® (H_3PO_4). La triéthylamine (C_6H_{15} N) $\geqslant$ 99.5% *for amino acid analysis* (TEA), a été obtenue chez Fluka (Buchs, Suisse).

4.2 Produits biologiques

Hormis les plasmas des sujets participant à l'étude in vivo, les échantillons de plasma humains utilisés comme modèle de matrice biologique ont été obtenus auprès du service de transfusion sanguine du CHUV (Lausanne, Suisse). Sept plasmas d'origine

différente présentant des caractéristiques diverses (normales, lipémiques et issues de prélèvements hémolysés) ont été utilisés.

4.3 Équipements

Toutes les pesées ont été effectuées avec une balance Mettler-Toledo AT 250 équipée d'une imprimante Mettler-Toledo LC-P45 Printer (Uznach, Suisse). Le vortex était un dispositif Mini Vortexer® de VWR (Dietikon, Suisse), la centrifugeuse une Rotanta RP de Hettich (Baech, Suisse) et le bain à ultrasons un Bransonic® 5200 de Branson, (Danbury, USA). Les mesures de pH ont été réalisées à l'aide d'un système Metrohm (Herisau, Suisse), vérifié et calibré quotidiennement, composé du pH-mètre 713, d'une électrode LL-Unitrode® PT 1000 et d'un agitateur magnétique. La conservation à -80°C des échantillons et de certaines solutions de travail s'est faite dans un congélateur Ultima® II de Revco (Asheville, USA) et la conservation à -20°C dans un congélateur Luxus de Bosch (Geroldswil, Switzerland). Les températures étaient continuellement *monitorées* par le centre de contrôle technique du CHUV. L'analyse quantitative a été réalisée avec un système HPLC de Varian (Palo Alto, USA) équipé d'une pompe Prostar® 230, d'un injecteur automatique ProStar® 410 et d'un détecteur UV Prostar® 310.

4.4 Procédure expérimentale

4.4.1 Préparation des solutions

a) *Solution mère de bromazépam* (*MBMZ*)

20.0 mg de BMZ ont été dissous dans 20.0ml de MeOH. Cette solution a ensuite été diluée pour obtenir une solution mère à 2 µg/ml, aliquotée en volume de 3 ml puis congelée à -20°C. [134, 157]

b) *Solution mère d'oméprazole* (*MOMZ*)

40.0 mg d'oméprazole ont été dissous dans 20.0 ml de MeOH. Cette solution a ensuite été diluée pour obtenir une solution mère à 40 µg/ml, puis aliquotée en volume de 3 ml. Compte tenu de la labilité importante de l'oméprazole, les solutions sont congelées à −80°C.[158]

c) Solution mère de l'étalon interne (MEI)

50.0 mg d'oxazépam ont été dissous dans 80 ml d'un mélange MeOH/H_2O (1:1 V/V). Cette solution a été soumise aux ultrasons durant 10 min puis son volume a été complété à 100.0 ml avec le même solvant. La totalité de cette solution a été aliquotée en volume de 3 ml puis congelée à -20°C.[157]

d) Solutions de travail

Afin de minimiser les erreurs systématiques et aléatoires liées à la préparation des standards de calibration et de validation, différentes solutions de travail ont été préparées par dilutions des solutions mère (tab. IV.9 et IV.10).

Tableau IV.9 - Solutions de travail contenant un mélange de bromazépam (solution mère à 2µg/ml) et d'oméprazole (solution mère à 40µg/ml)

ID	Concentration finale (µg/ml)		Volume et concentration de la solution source	Volume du diluant[a] (ml)	Volume total (ml)
	BMZ	OMZ			
A	1	20	1.0 ml MBMZ (2 µg/ml) 1.0 ml MOMZ (40 µg/ml)	0	2.0
B	0.5	10	1.0 ml A (1 / 20 µg/ml)	1.0	2.0
C	0.1	0.4	1.0 ml MBMZ (2 µg/ml) 0.2 ml MOMZ (40 µg/ml)	18.8	20.0
D	0.05	0.2	1.0 ml C (0.1 / 0.4 µg/ml)	1.0	2.0

[a]*Diluant : phase mobile*

Tableau IV.10 - Solution de travail d'oxazépam, l'étalon interne

ID	Concentration finale (µg/ml)	Volume et concentration de la solution source	Volume du diluant[a] (ml)	Volume total (ml)
SI	5	1.0 ml MSI (500 µg/ml)	99	100

[a]*Diluant : phase mobile*

e) Standards de calibration et standards de contrôle de qualité

Les standards de calibration ainsi que les standards de contrôle de qualité (QC) ont été préparés directement sur les colonnes d'extraction à partir de 200 µl de solution de travail appropriée, 100 µl de solution d'étalon interne et 1.8 ml de plasma.

4.4.2 Préparation des échantillons

Avant l'analyse quantitative, les échantillons ont été préparés par extraction sur phase solide (SPE) avec des colonnes Bond Elut Certify® (3 ml / 130 mg)[22] de Varian (Palo Alto, USA). Le matin de l'analyse, les échantillons à doser ont été décongelés. La cartouche a été préalablement conditionnée avec 1 ml de MeOH et 1 ml d'H_2O, puis chargée avec 2 ml d'échantillon plasmatique et 100 µl de solution d'étalon interne. La cartouche a été ensuite lavée avec 1 ml d'H_2O puis 1 ml d'ACN 10%. L'extraction a été réalisée sous un léger vide avec 1 ml de MeOH et l'éluat récupéré dans un tube collecteur en polypropylène. Après avoir été évaporé à sec sous un flux d'azote, l'éluat a été repris avec 150 µl de phase mobile et introduit dans un fioline HPLC à insert.

4.4.3 Conditions chromatographiques

Le dosage a été réalisé par couplage en série de deux colonnes chromatographiques différentes: une colonne Chromolith™ Performance RP-8 (4.6 x 100 mm) couplée à une colonne Chromolith™ Performance RP-18 (4.6 x 100 mm). Ce système était muni d'une pré-colonne Chromolith™ Performance RP-18 (4.6 x 10 mm) de Merck KGaA (Darmstadt, Belgique). La phase mobile était composée à 19% d'ACN et à 81% d'une solution aqueuse de TEA 0.4% et de K_2HPO_4 0.07M dont le pH était ajusté à 7.4 avec de l'H_3PO_4. Avant d'être mélangée à l'ACN cette solution aqueuse a été filtrée sur un filtre GH Polypro (47 mm, 0.2 µm) de Pall (New York, USA). Le débit a été fixé à 3.5 ml/min et le volume d'injection était de 50 µl. La détection du bromazépam a été réalisée à 230 nm, celle de l'oméprazole à 302 nm et celle de l'oxazépam à 230 nm. Pour ce faire, un changement automatique de longueur d'onde a été programmé en cours d'analyse à 8 min et à 12.5 min, chacun de ces changements étant suivi par un *autozéro*. Dans ces conditions, les temps de rétention obtenus pour le bromazépam, l'oméprazole et l'oxazépam ont été respectivement de 7.2 min, 9.4 min et 17.9 min.

Avant toute série d'analyse, 3 injections ont été réalisées successivement afin de vérifier que les conditions d'analyse étaient optimales: une solution de travail, la phase mobile utilisée pour la reconstitution des échantillons, et pour terminer l'étalon interne seul.

Afin d'éliminer les divers résidus de la matrice plasmatique retenus dans le système, le système était systématiquement rincé après une trentaine d'injections selon le schéma

[22] *Cartouche d'extraction SPE contenant à la fois des groupements hydrophobes en C8 ainsi que des groupements d'échanges de cation (acide sulfonique ou SCX).*

suivant : H_2O (10 min, 1 ml/min), ACN/H_2O 40/60 (20 min, 1 ml/min), ACN 100% (20 min, 1 ml/min) et CH_3COOH 1% dans MeOH (30 min, 1 ml/min).

Toutes les analyses ont été effectuées dans un laboratoire climatisé à une température contrôlée comprise entre 20°C et 24°C.

La figure IV.3 représente après extraction le profil chromatographique d'un plasma humain ne contenant aucun principe actif, et la figure IV.4 illustre le chromatogramme obtenu après extraction avec un échantillon plasmatique contenant du BMZ, de l'OMZ et de l'OXZ.

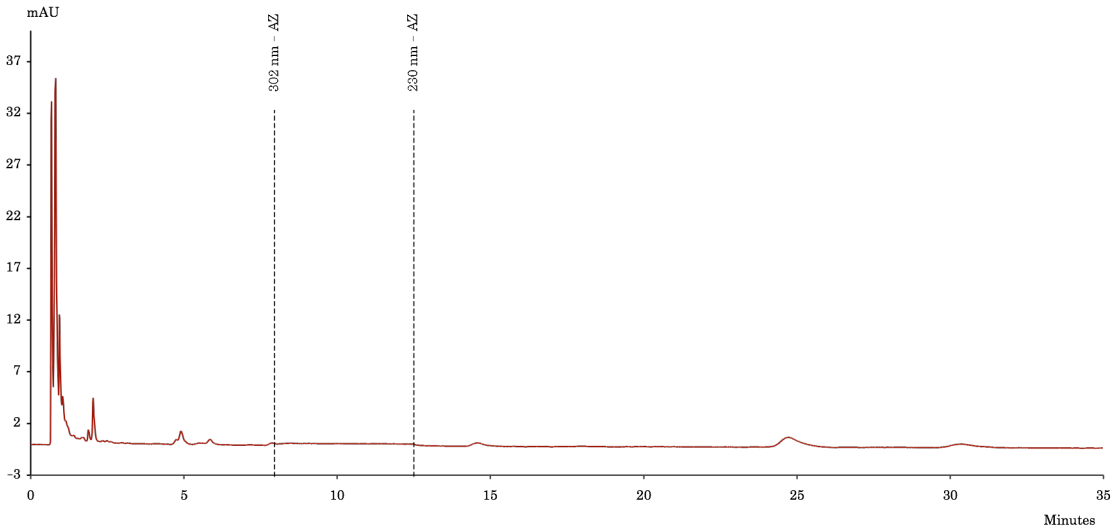


Fig. IV.3 - Chromatogramme après extraction d'un échantillon plasmatique exempt de tout principe actif

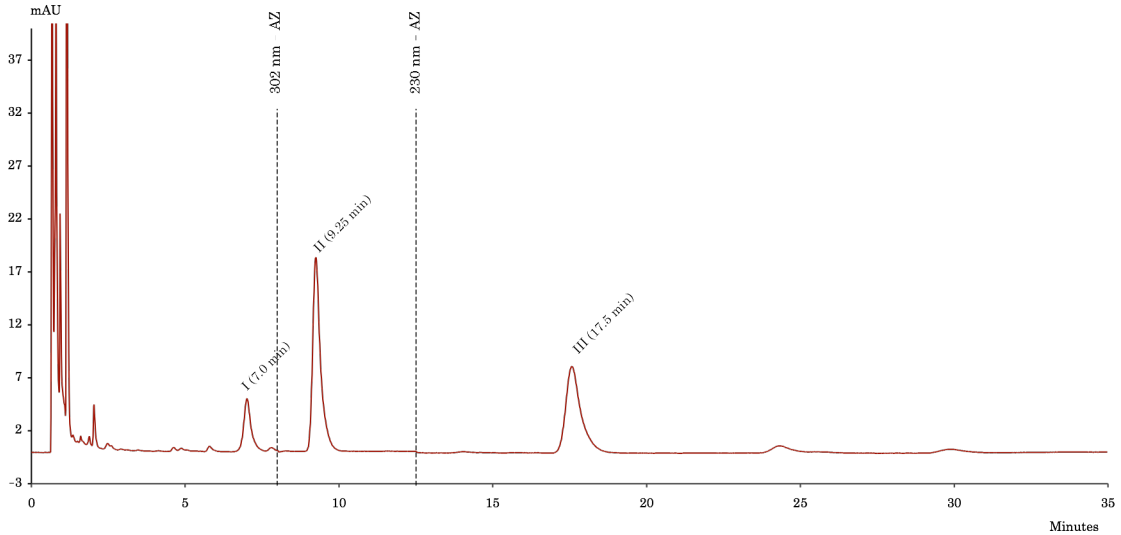


Fig. IV.4 - Chromatogramme d'un échantillon plasmatique après extraction contenant du bromazépam (I : 50 ng/ml) et de l'oméprazole (II : 1000 ng/ml) en présence de l'étalon interne (III)

4.5 Validation de la méthode pour le dosage

Comme pour le dosage paracétamol, cette méthode a été validée sur la base du guide de validation pour les analyses en milieu biologique proposée par la SFSTP.[140] Le traitement des données a été réalisé à l'aide du système intégré e.noval développé par Arlenda (Liège, Belgique) qui satisfait aux exigences ISO, ICH, FDA. [147] Les critères de validation sont identiques à ceux retenus pour la validation de la méthode de dosage du paracétamol présentés au point 4.4.4, à savoir la sélectivité, la fonction de réponse (courbe de calibration), la linéarité, la précision, l'exactitude, la limite de détection, la limite de quantification et l'intervalle de dosage**.**

4.5.1 Sélectivité

La sélectivité a été démontrée en testant les interférences potentielles pouvant exister entre les composants du plasma, le bromazépam, l'oméprazole et l'oxazépam. Pour ce faire, sept plasmas différents ont été testés. Il est à noter que la sélectivité de la méthode par rapport aux métabolites respectifs du bromazépam, (le 3-hydroxybromazépam et la 2-(2-amino-5-bromo-3-hydroxybenzoyl)pyridine) et de l'oméprazole (l'oméprazole sulfone, l'hydroxyoméprazole et l'oméprazole sulfite) n'a pu être établie car aucun de ces composés n'a pu être obtenu.[158-160] Les profils chromatographiques types présentés précédemment (figures IV-3 et IV-4) illustrent la sélectivité de cette méthode.

4.5.2 Fonction réponse (courbe de calibration)

La fonction de réponse pour le dosage du bromazépam a été déterminée en utilisant six standards de calibration couvrant un intervalle allant de 5 ng/ml à 100 ng/ml. Dans cet intervalle de concentrations, la meilleure corrélation linéaire entre le rapport des surfaces de pics de paracétamol et d'étalon interne et les concentrations correspondantes a été obtenue par régression linéaire. Le tableau IV-11 présente les paramètres de régression des trois droites de calibration réalisées pour chacune des trois séries de mesures effectuées pour la validation.

Tableau IV.11 - Paramètre de régression des 3 droites de calibrations réalisées pour la validation de la méthode BMZ

Série	Ordonnée à l'origine (y)	Pente (x)	Coefficient de corrélation (r2)
1	$-2.84\ 10^{-4} (\pm\ 2.1 \cdot 10^{-3})$	$3.2\ 10^{-3} (\pm\ 3.7 \cdot 10^{-5})$	0.9981
2	$-2.64\ 10^{-3} (\pm\ 1.8 \cdot 10^{-3})$	$3.17\ 10^{-3} (\pm\ 3.2 \cdot 10^{-5})$	0.9986
3	$-2.35\ 10^{-3} (\pm\ 7.7 \cdot 10^{-4})$	$3.19\ 10^{-3} (\pm\ 1.4 \cdot 10^{-5})$	0.9997

Pour le dosage de l'oméprazole, la fonction de réponse a été établie de la même manière, en utilisant six standards de calibration couvrant un intervalle allant de 20 ng/ml à 2000 ng/ml. La corrélation linéaire optimale entre le rapport des surfaces de pics d'oméprazole et d'étalon interne et les concentrations correspondantes a été obtenue sur l'entier du domaine de mesure, par régression linéaire pondérée. Dans ce cas, le phénomène d'hétéroscédasticité est minimisé par une pondération de 1/x. Les paramètres de régression des trois droites de calibration réalisées pour les trois séries de validation sont résumés dans le tableau IV.12.

Tableau IV.12 - Paramètre de régression des 3 droites de calibrations réalisées pour la validation de la méthode OMZ

Série	Ordonnée à l'origine (y)	Pente (x)	Coefficient de corrélation (r2)	Pondération
1	$1.72\ 10^{-4} (\pm\ 2.2 \cdot 10^{-3})$	$1.40\ 10^{-}3 (\pm\ 1.2 \cdot 10^{-6})$	0.9986	1/x
2	$3.08\ 10^{-3} (\pm\ 1.4 \cdot 10^{-3})$	$1.33\ 10^{-3} (\pm\ 7.3 \cdot 10^{-6})$	0.9996	1/x
3	$2.22\ 10^{-3} (\pm\ 1.2 \cdot 10^{-3})$	$1.32\ 10^{-3} (\pm\ 6.3 \cdot 10^{-6})$	0.9998	1/x

4.5.3 Linéarité

Un modèle de régression linéaire est établi en corrélant, pour l'ensemble des standards de calibration des trois séries, les valeurs de concentration calculées en retour par rapport aux concentrations nominales initialement préparées. Pour le dosage du BMZ, la droite définie par l'équation 2 est obtenue, avec un coefficient de corrélation (r^2) de 0.999 (n = 36).

$$y = 0.995(\pm 0.005)\ x - 0.21(\pm 0.34) \qquad (2)$$

Pour le dosage de l'OMZ, la droite définie par l'équation 3 est obtenue avec un coefficient de corrélation (r^2) de 0.998 (n = 48).

$$y = 0.996(\pm 0.006)\ x + 6.57(\pm 7.06) \qquad (3)$$

4.5.4 Précision

La précision pour le BMZ et l'OMZ a été déterminée par l'évaluation de la répétabilité (précision intra-essai) et de la précision intermédiaire (précision inter-essai).

Pour le BMZ, la répétabilité a été déterminée en mesurant quatre répliquats de trois standards de calibration (5 ng/ml, 50 ng/ml et 100 ng/ml). La précision intermédiaire a, quant à elle, été établie en répétant cette série de dosages pour chacune des trois séries de validation.

Pour l'OMZ, cette détermination a été effectuée en dosant quatre répliquats de quatre standards de calibration (20 ng/ml, 40 ng/ml, 1000 ng/ml et 2000 ng/ml).

Les deux tableaux suivants (tab. IV.13 et IV.14) présentent la répétabilité et la précision intermédiaire de cette méthode pour le dosage du BMZ et de l'OMZ, exprimés par les déviations standard (SD) et déviations standard relatives (RSD %) obtenues pour chaque niveau de concentration.

Tableau IV.13 - Répétabilité et Précision intermédiaire observées pour la méthode de dosage du BMZ.

Concentrations [ng/ml]	**Répétabilité**		**Précision intermédiaire**	
	(SD ng/ml)	(RSD %)	(SD ng/ml)	(RSD %)
5.0	0.37	7.3	0.441	8.8
50.0	0.89	1.8	1.223	2.8
100.0	1.22	1.2	1.955	2.0

Tableau IV.14 - Répétabilité et Précision intermédiaire observées pour la méthode de dosage du OMZ.

Concentrations [ng/ml]	**Répétabilité**		**Précision intermédiaire**	
	(SD ng/ml)	(RSD %)	(SD ng/ml)	(RSD %)
20.0	1.93	9.7	2.89	14.4
40.0	0.72	1.8	0.738	1.9
1000.0	15.07	1.5	41.23	4.1
2000.0	26.08	1.3	66.33	3.3

4.5.5 Exactitude

L'exactitude a été déterminée en calculant l'erreur absolue l'erreur relative et le pourcentage de recouvrement sur les concentrations calculées de chacun des standards de validation par rapport aux concentrations nominales préparées (tab. IV.15 et IV.16).

Tableau IV.15 - Paramètres d'exactitude calculés pour la méthode de dosage du BMZ

Conc. nominale [ng/ml]	Conc. calculée [ng/ml]	Erreur absolue [ng/ml]	Erreur relative (%)	Recouvrement (%)
5.0	4.816	-0.184	-3.7	96.3
50	49.44	-0.556	-1.1	98.9
100	99.32	-0.682	-0.7	99.3

Tableau IV.16 - Paramètres d'exactitude calculés pour la méthode de dosage de l'OMZ

Conc. nominale [ng/ml]	Conc. calculée [ng/ml]	Erreur absolue [ng/ml]	Erreur relative (%)	Recouvrement (%)
20	17.65	-2.35	-11.8	88.3
40	43.16	3.167	7.9	107.9
1000	993.3	-6.68	-0.7	99.3
2000	1929	-70.72	-3.5	96.5

4.5.6 Limite de détection

Les limites de détection des méthodes de dosage du bromazépam et de l'oméprazole ont été estimées sur la base des moyennes de l'ordonnée à l'origine du modèle de calibration et de la variance résiduelle de la régression. Elles sont respectivement de 4.55 ng/ml et 2.01 ng/ml.

4.5.7 Limite de quantification et intervalle de dosage

Les limites de quantification inférieure et supérieure sont respectivement pour le bromazépam de 5 ng/ml et 100 ng/ml. L'intervalle de dosage se trouve entre ces deux limites. En fonction de ce dernier, les concentrations des standards de contrôle de qualité ont été fixées à 5 ng/ml, 50 ng/ml et 100 ng/ml. A 5 ng/ml, cette méthode présente un risque de 31.4% d'obtenir un résultat hors des limites d'acceptation fixées à 15%.

L'intervalle de dosage de la méthode OMZ a été fixé entre 20 ng/ml à 2000 ng/ml. Les concentrations des standards de contrôle de qualité ont été fixées à 20 ng/ml, 1000 ng/ml et 2000 ng/ml. Ce risque n'affectant que la limite inférieure de quantification, on pose l'hypothèse, sur la base des concentrations attendues, qu'il reste sans influence significative sur la phase terminale des courbes de concentration tracées à partir des concentrations mesurées.

À noter que dans le cas de l'OMZ, cette limite de quantification a été fixée en considérant comme acceptable, un risque de 28.9% d'obtenir un résultat hors des limites d'acceptation fixées à 20%. L'acceptation de ce risque a été initialement motivée par le souhait de travailler avec un intervalle de dosage permettant l'observation d'une tendance dans l'évolution des concentrations terminales de chaque composé, et intégrant de ce fait une LOQ fixée à 20 ng/ml. [158, 161] Comme pour le bromazépam, le risque était considéré comme acceptable puisqu'il ne concerne que la limite inférieure de quantification.

4.6 Discussion

Les résultats obtenus démontrent que la méthode développée permet de doser simultanément par HPLC-UV le bromazépam et l'oméprazole dans le plasma humain. La limite de quantification atteinte avec cette méthode est supérieure à celle atteinte par Lerner et al. [162] mais inférieure à celle obtenue par Le Solleu et al. [133] pour des méthodes de dosage isolé. Elle est égale à celle atteinte par Tanaka et al. [157] dans le cadre d'une méthode de dosage simultanée de plusieurs benzodiazépines. La LOQ atteinte pour l'oméprazole est quant à elle supérieure à la plupart des méthodes de dosage isolé [127, 144, 161, 163]. L'intervalle de dosage validé permet toutefois d'assurer une détermination rapide et efficace de ces deux composés utilisés aux doses thérapeutiques standard. Il est donc possible d'évaluer ainsi leur biodisponibilité respective suite à leur administration par sonde et par voie orale.

5. Résultats

Dans ce chapitre sont présentés les résultats des dosages effectués sur les échantillons plasmatiques des huit volontaires sains.

Afin d'en faciliter la lecture puis l'interprétation, l'entier de ces résultats est détaillé par principe actif (paracétamol, bromazépam et oméprazole) et selon trois représentations différentes:

a) deux graphiques présentant les courbes de concentrations individuelles pour les huit volontaires, l'une après administration orale (○) et l'autre après administration par sonde naso-gastrique (△), (fig. IV.5-IV.6 / IV.10-IV.11 / IV.14-IV.15).

b) deux graphiques présentant chacun deux courbes de concentrations moyennes, l'une après administration orale (○) et l'autre après administration par sonde (△). Le premier graphique est établi avec les moyennes arithmétiques (MoyA) des valeurs mesurées chez les huit volontaires et le deuxième avec les moyennes géométriques (MoyG), (fig. IV.7-IV.8 / IV.12 / IV.16-IV.17).

c) un synopsis regroupant en un seul plan huit graphiques présentant pour chaque volontaire les courbes de concentrations plasmatiques obtenues après administration par voie orale (○) et par sonde naso-gastrique (△). Cette deuxième présentation offre une meilleure perception globale de la variabilité intra- et inter-individuelle existant au sein de la population étudiée (fig. IV.9 / IV.13 / IV.18).

Dans l'annexe 6 figure en regard de ces mêmes graphiques un tableau détaillant les valeurs de concentrations mesurées.

Les analyses pharmacocinétiques et statistiques effectuées sur la base de ces résultats feront l'objet des chapitres suivants.

5.1 Paracétamol (Dafalgan® Comprimé effervescent)

5.1.1 Courbes de concentrations individuelles des 8 volontaires en fonction du mode d'administration

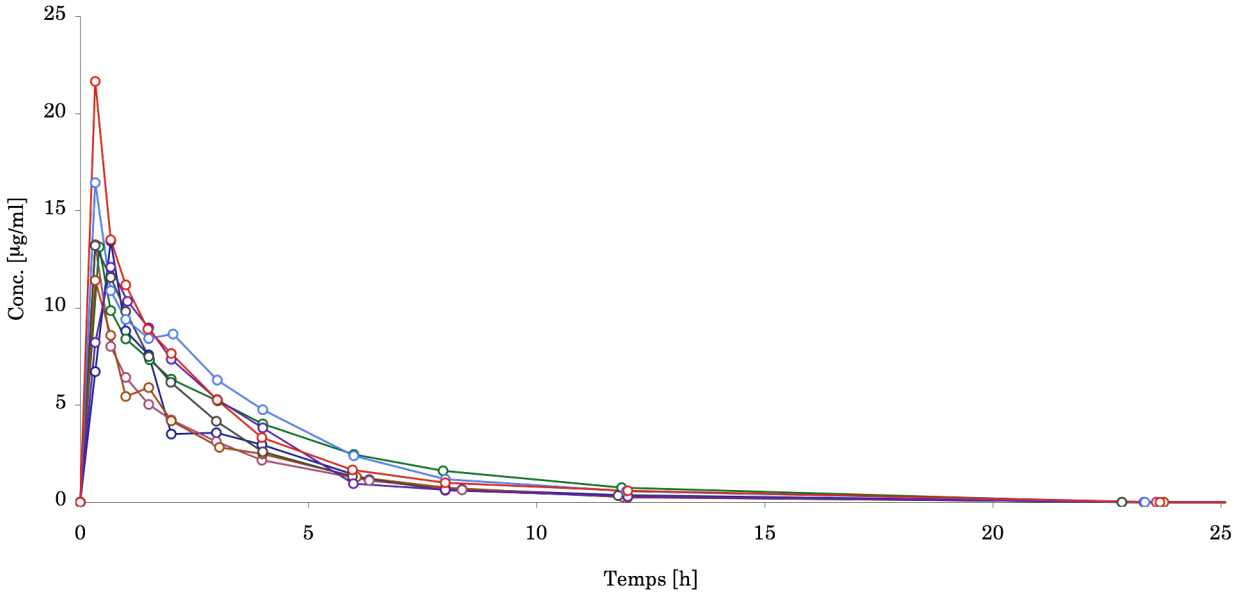


Fig. IV.5 - Courbes de concentrations individuelles obtenues chez les 8 volontaires sains après administration orale d'une dose unique de 1000 mg de paracétamol sous forme d'un comprimé effervescent de Dafalgan®

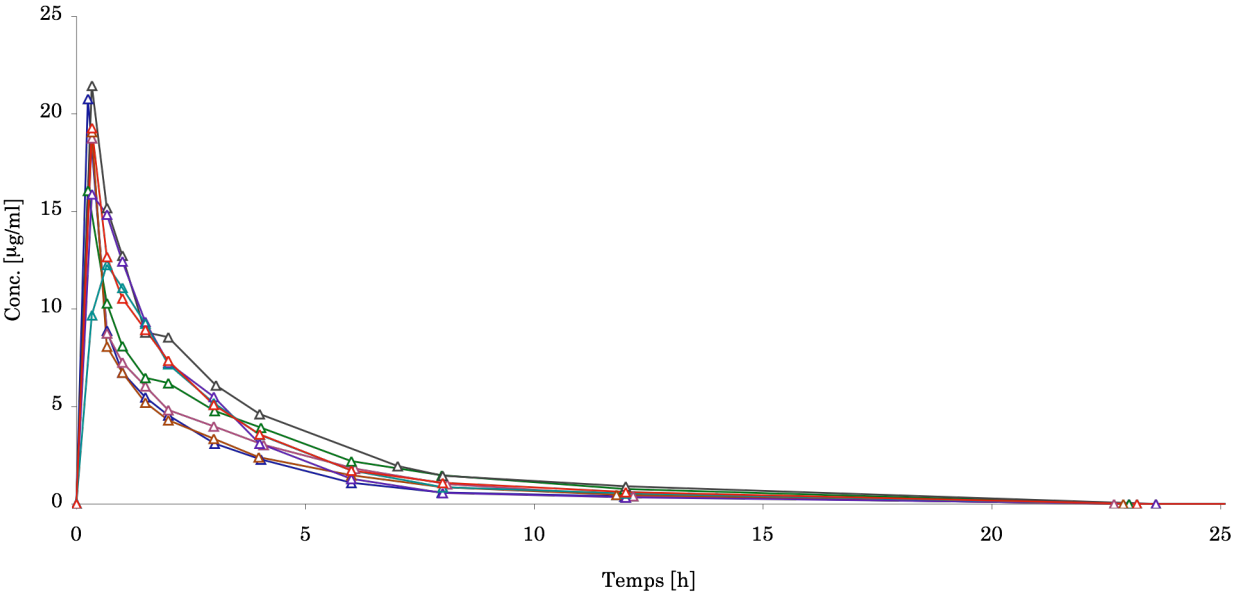


Fig. IV.6 - Courbes de concentrations individuelles obtenues chez les 8 volontaires sains après administration par sonde d'une dose unique de 1000mg de paracétamol sous forme d'un comprimé effervescent de Dafalgan®

5.1.2 Courbes de concentrations moyennes en fonction du mode d'administration

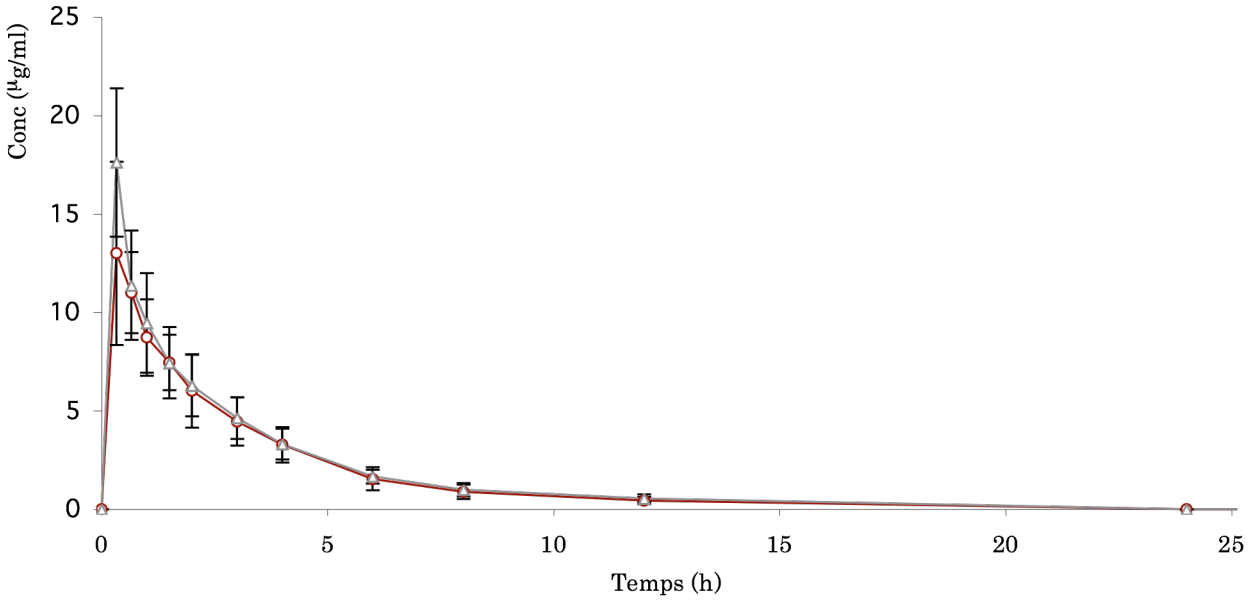


Fig. IV.7 - Courbe de concentrations moyennes (MoyA ± SD) obtenues après administration d'une dose unique de 1000mg de paracétamol, sous forme d'un comprimé effervescent de Dafalgan®, par voie orale (○) et par SNG (△).

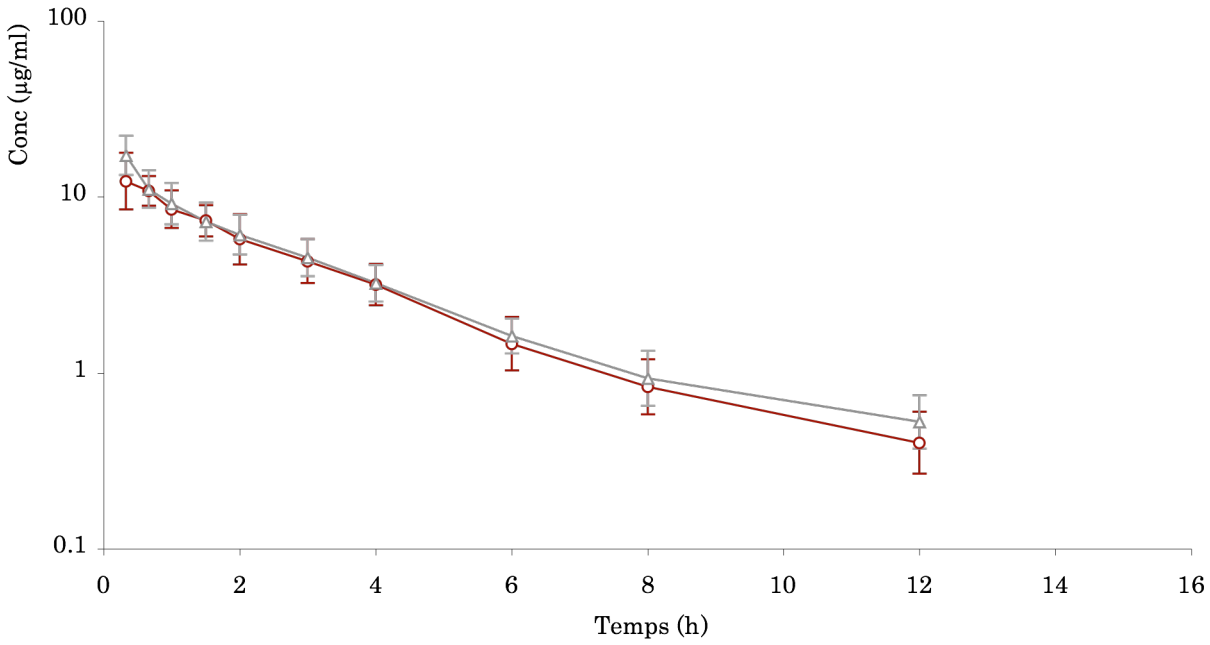


Fig. IV.8 - Courbe de concentrations moyennes (MoyG ± SE) obtenues après administration d'une dose unique de 1000mg de paracétamol, sous forme d'un comprimé effervescent de Dafalgan®, par voie orale (○) et par SNG (△).

5.1.3 Résultats individuels après administration par voie orale et par sonde naso-gastrique

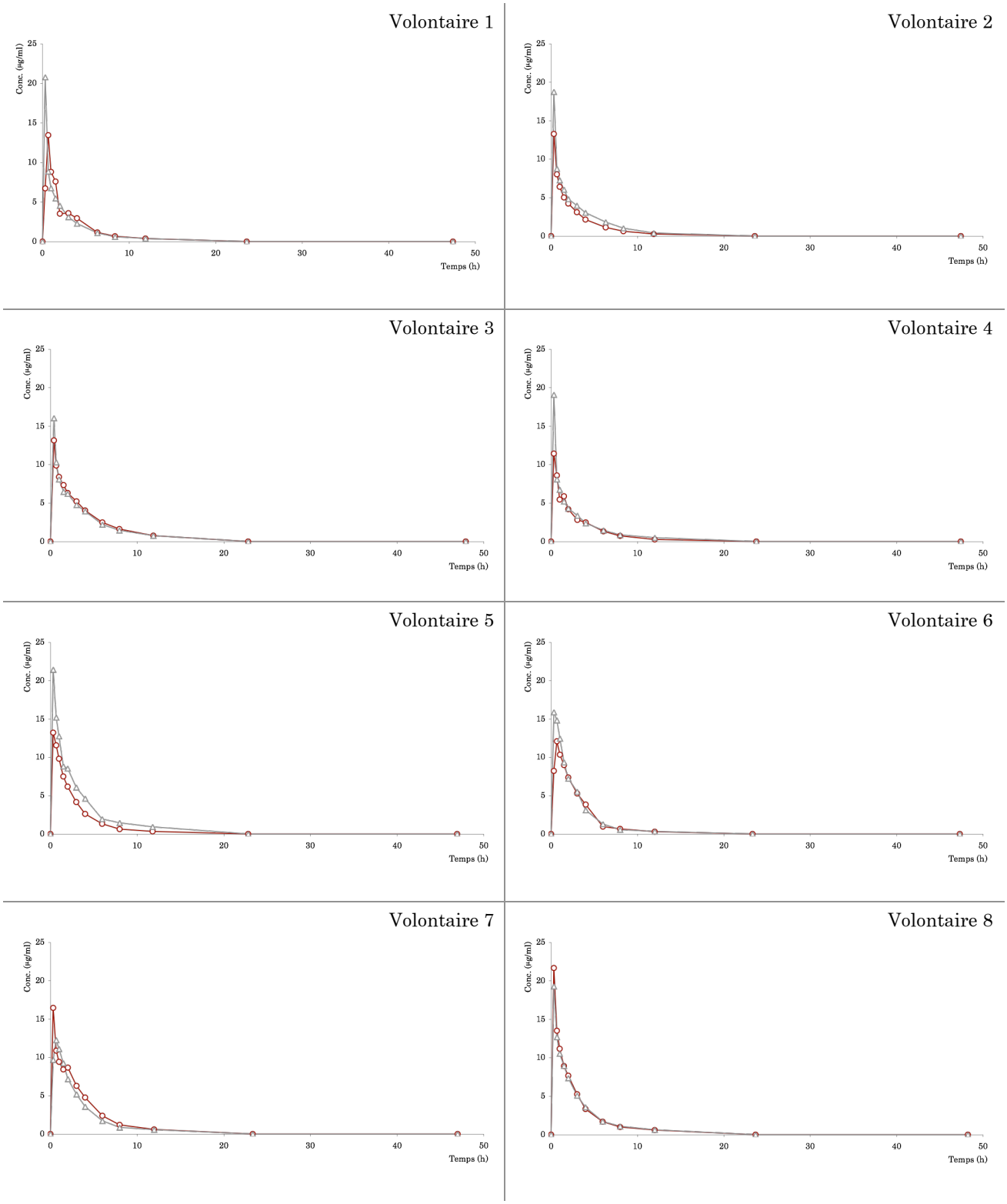


Fig. IV.9 - Profils plasmatiques des huit volontaires après administration d'une dose unique de 1000mg de paracétamol sous forme d'un comprimé effervescent de Dafalgan® par voie orale (○) et par SNG (△).

5.2 Oméprazole (Antramups®)

5.2.1 Courbes de concentrations individuelles des 8 volontaires en fonction du mode d'administration

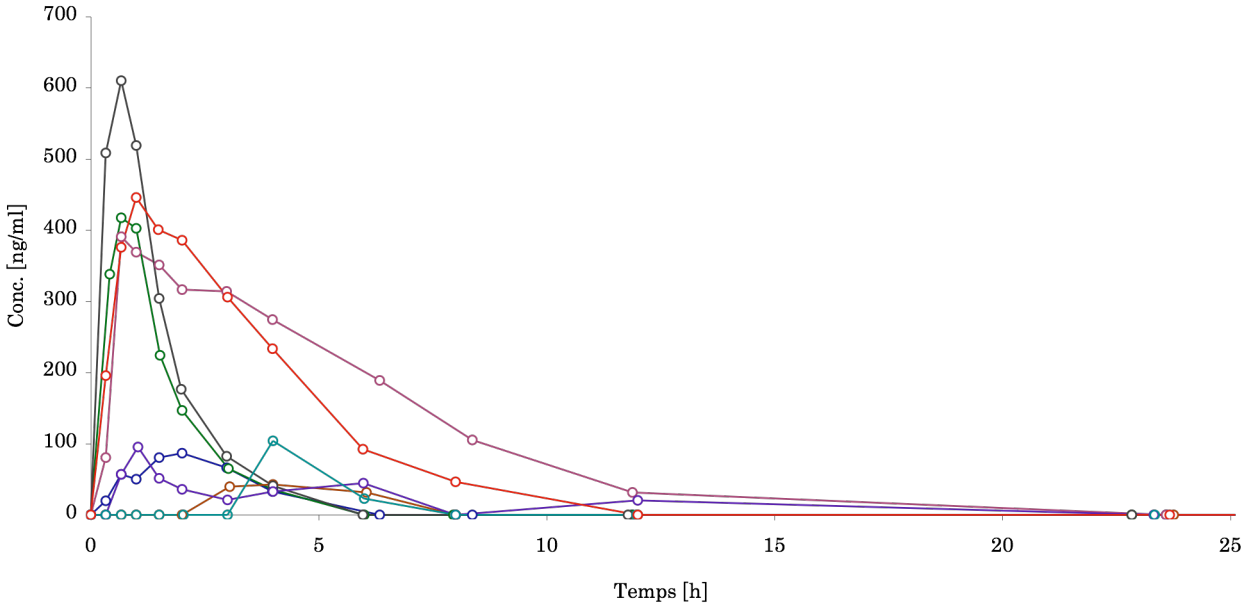


Fig. IV.10 - Courbes de concentrations individuelles obtenues chez les 8 volontaires sains après administration orale d'une dose unique de par sonde de 20 mg d'oméprazole sous forme d'un comprimé d'Antramups®.

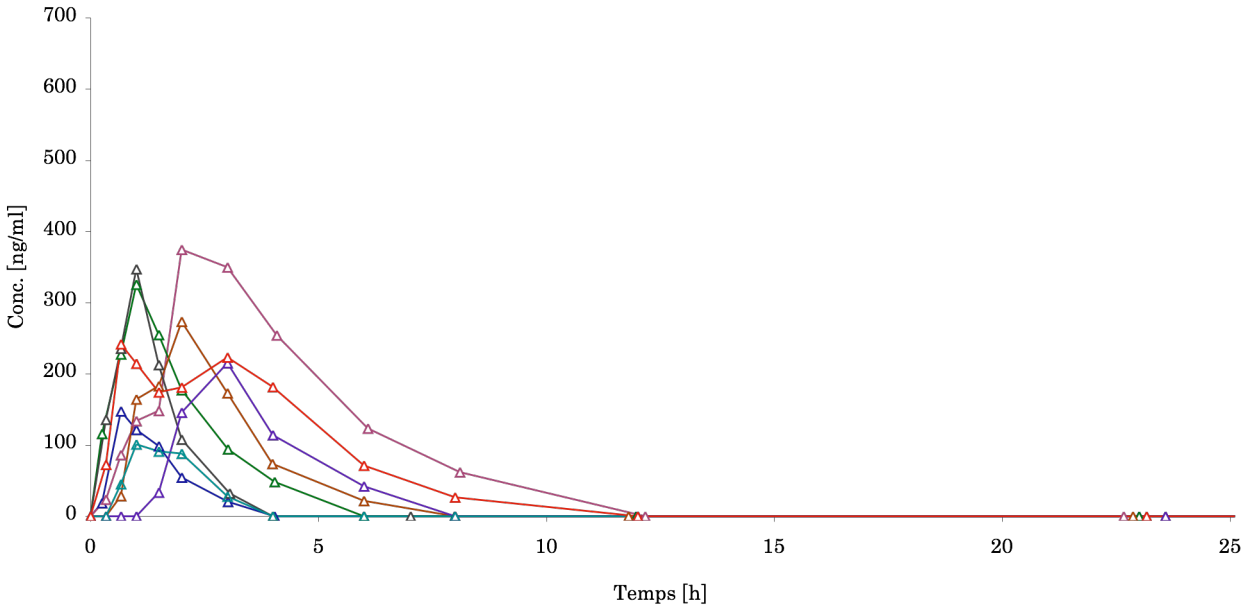


Fig. IV.11 - Courbes de concentrations individuelles obtenues chez les 8 volontaires sains après administration par sonde d'une dose unique de par sonde de 20 mg d'oméprazole sous forme d'un comprimé d'Antramups®.

5.2.2 Courbes de concentrations moyennes en fonction du mode d'administration

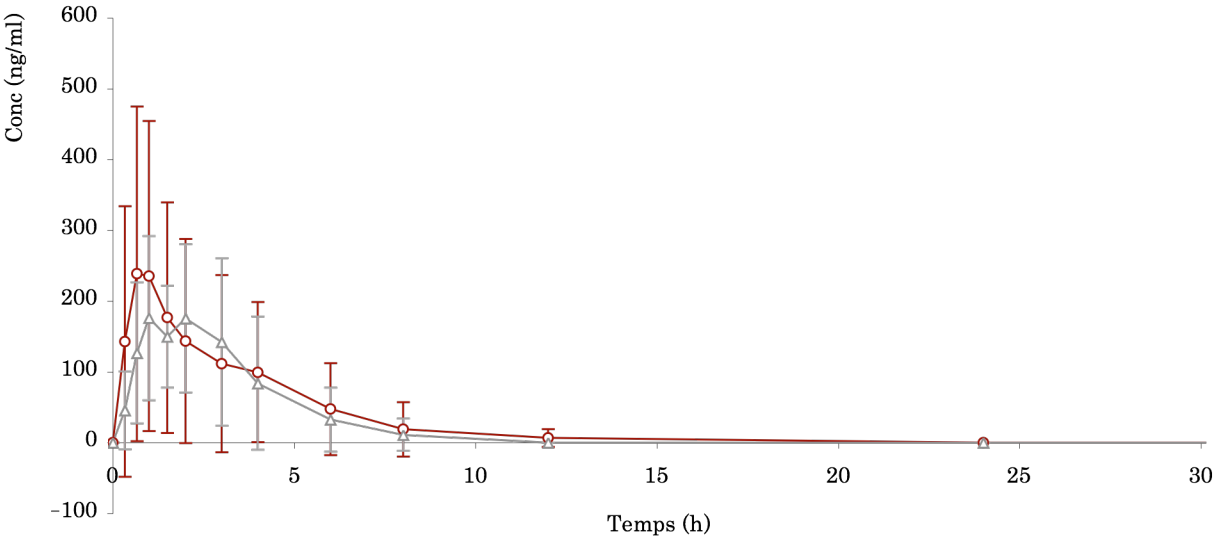


Fig. IV.12 - Courbe de concentrations moyennes (MoyA ± SD) obtenues après administration d'une dose unique de 20 mg d'oméprazole, sous forme d'un comprimé d'Antramups®, par voie orale (○) et par SNG (△).

La courbe de concentrations établie sur les moyennes géométriques des concentrations n'a pas été réalisée. La grande variabilité des résultats individuels se traduit par la présence, à 9 temps sur 12, d'au moins une concentration plasmatique nulle, rendant de ce fait impossible la détermination des moyennes géométriques de concentrations pour ces mêmes temps.

5.2.3 Résultats individuels après administration par voie orale et par sonde naso-gastrique

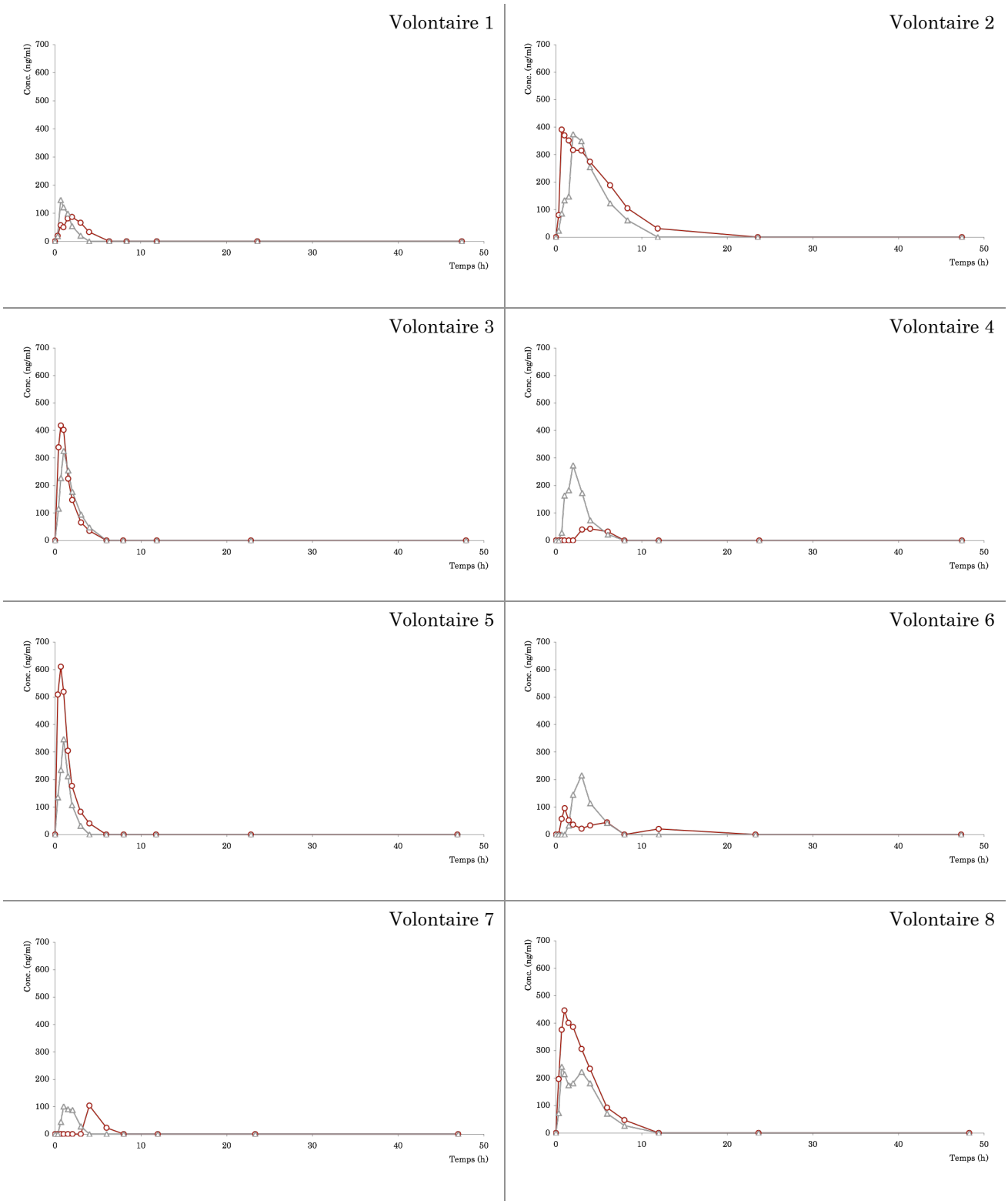


Fig. IV.13 - Profils plasmatiques des huit volontaires après administration d'une dose unique de 20 mg d'oméprazole sous forme d'un comprimé d'Antramups® par voie orale (○) et par SNG (△).

5.3 Bromazépam (Lexotanil®)

5.3.1 Courbes de concentrations individuelles des 8 volontaires en fonction du mode d'administration

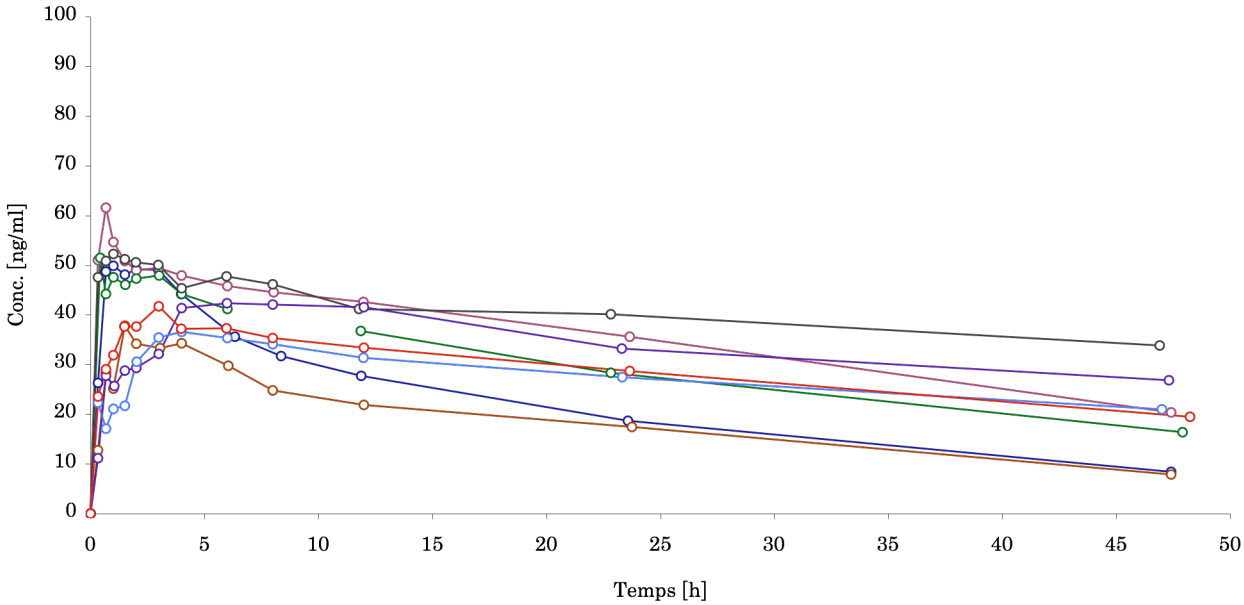


Fig. IV.14 - Courbes de concentrations individuelles obtenues chez les 8 volontaires sains après administration orale d'une dose unique de de 3mg de bromazépam sous forme d'un comprimé de Lexotanil®.

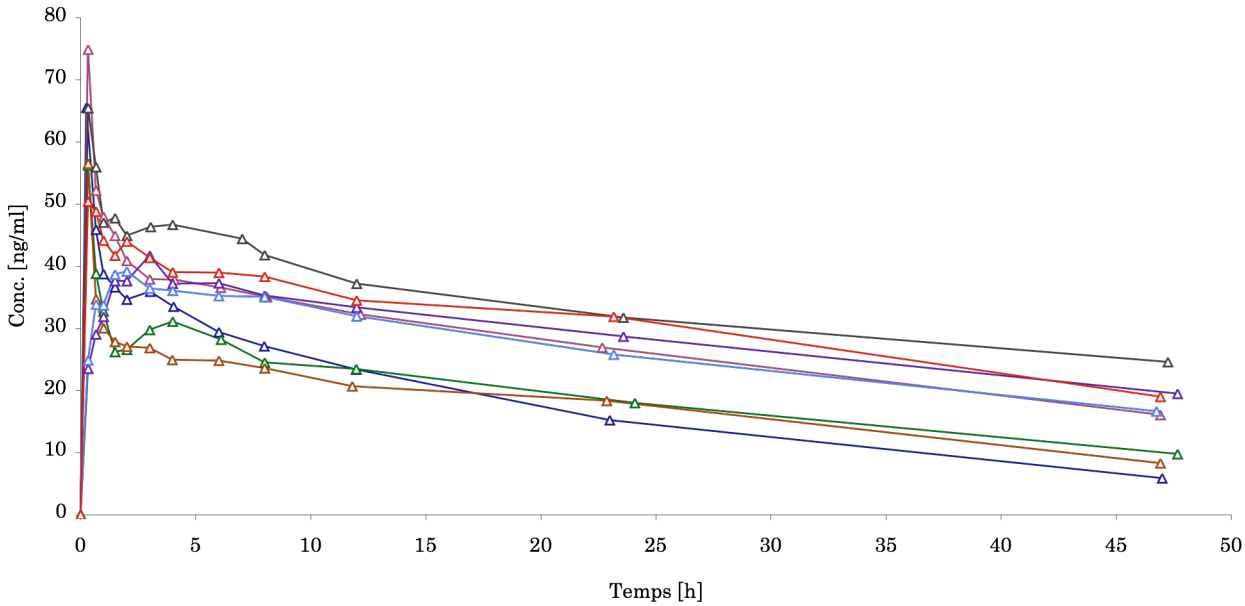


Fig. IV.15 - Courbes de concentrations individuelles obtenues chez les 8 volontaires sains après administration par sonde d'une dose unique de par sonde de 3mg de bromazépam sous forme d'un comprimé de Lexotanil®.

5.3.2 Courbes de concentrations moyennes en fonction du mode d'administration

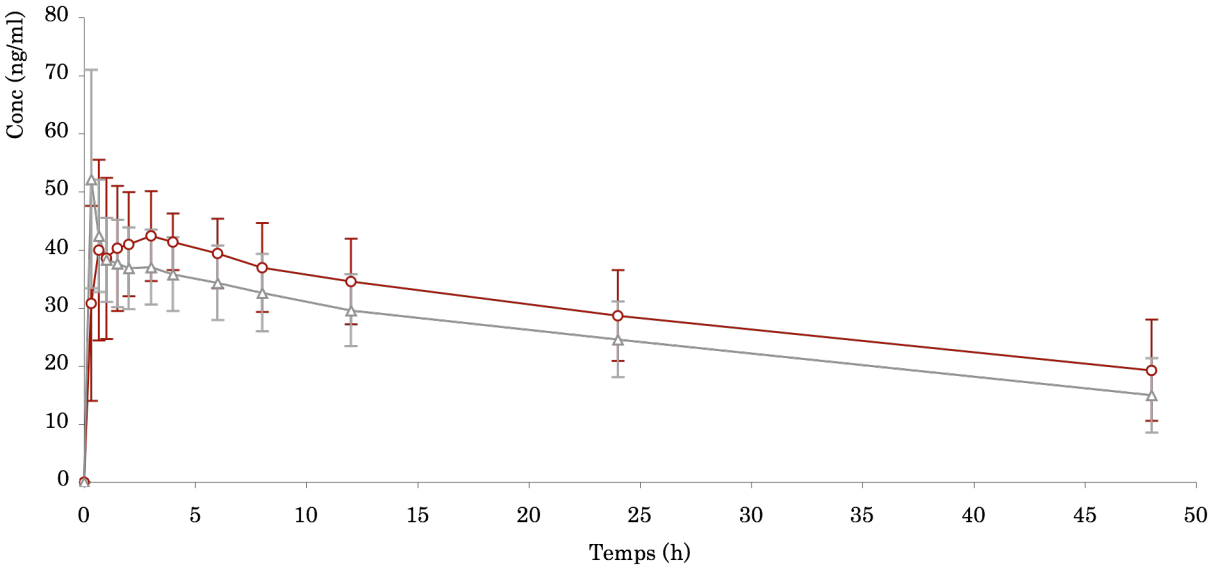


Fig. IV.16 - Courbe de concentrations moyennes (MoyA ± SD) obtenues après administration d'une dose unique de 3 mg de bromazépam, sous forme d'un comprimé de Lexotanil®, par voie orale (○) et par SNG (△).

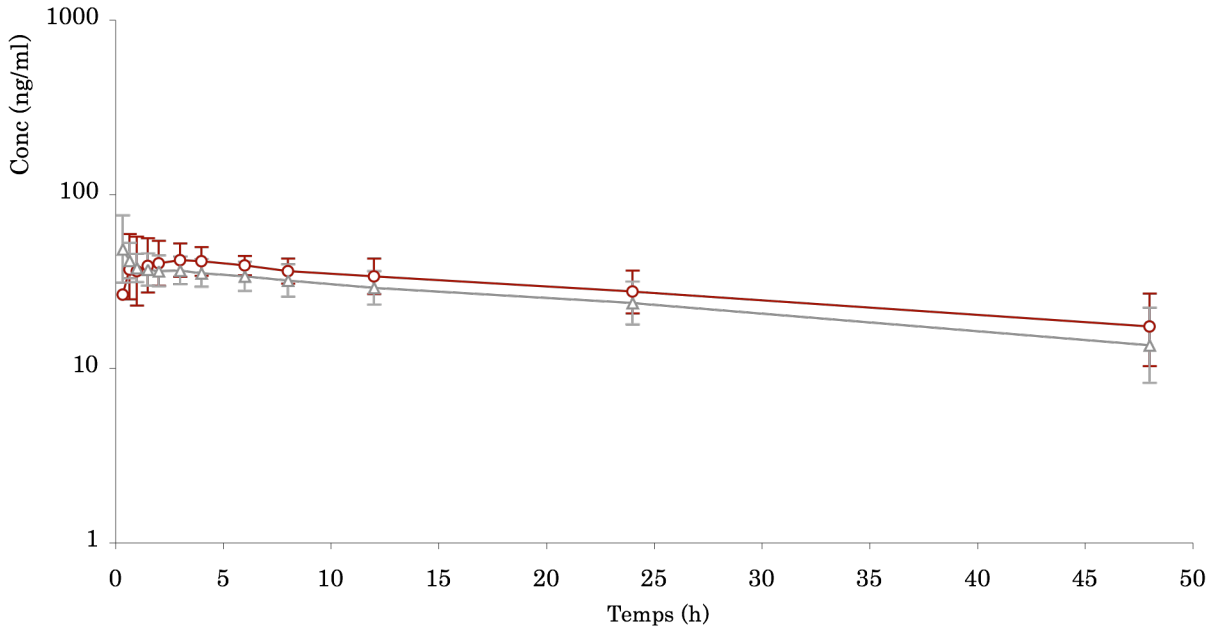


Fig. IV.17 - Courbe de concentrations moyennes (MoyG ± SE) obtenues après administration d'une dose unique de 3 mg de bromazépam, sous forme d'un comprimé de Lexotanil®, par voie orale (○) et par SNG (△).

Résultats individuels après administration par voie orale et par sonde naso-gastrique

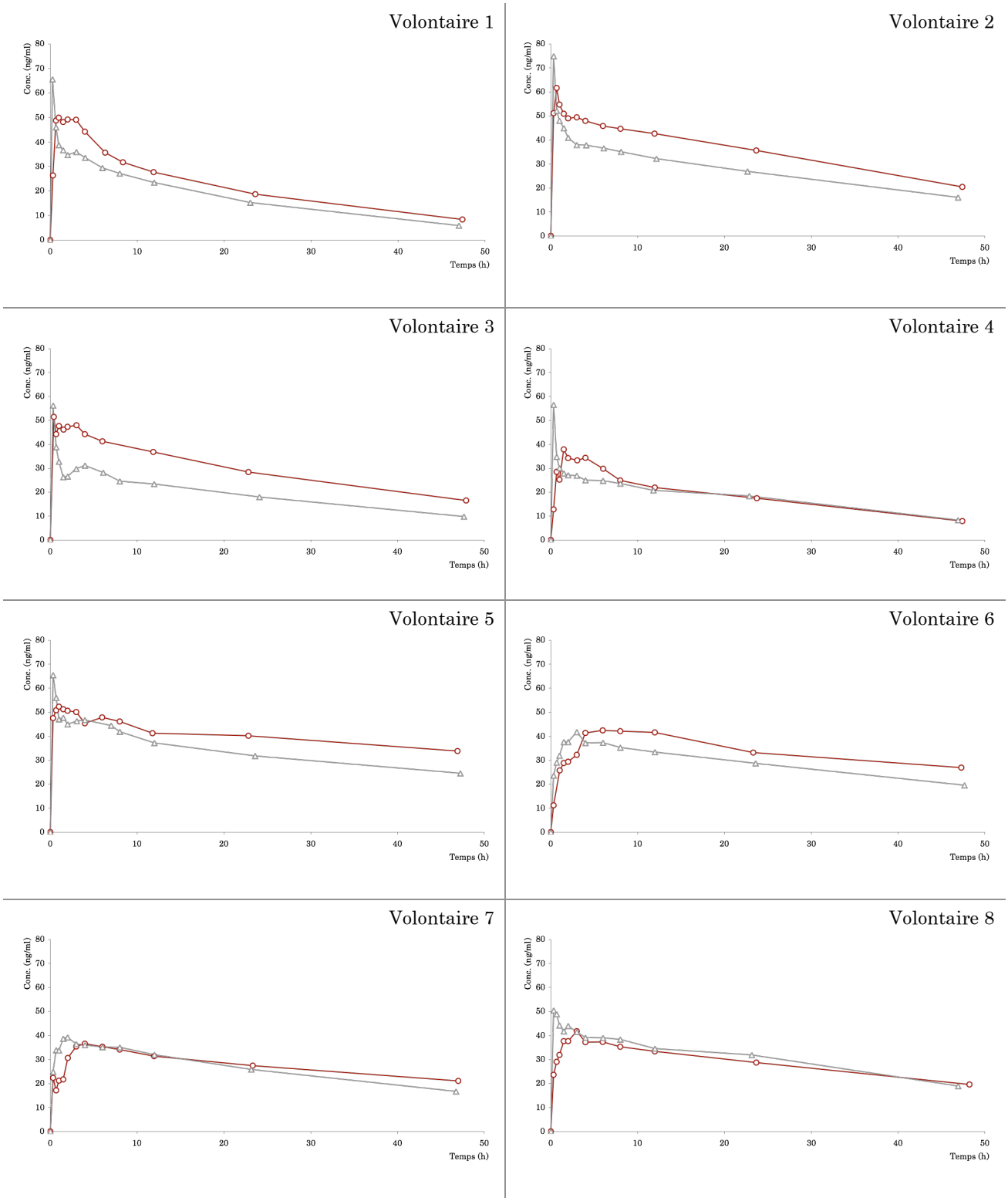


Fig. IV.18 - Profils plasmatiques des huit volontaires après administration d'une dose unique de 20 mg de bromazépam sous forme d'un comprimé de Lexotanil® par voie orale (○) et par SNG (△).

6. Analyse pharmacocinétique

6.1 Estimateurs pharmacocinétiques

Les concentrations plasmatiques mesurées ont permis de tracer pour chaque sujet, deux courbes illustrant le devenir plasmatique de chaque composé en fonction du temps et du mode d'administration. Représentées sur un même graphique, ces deux courbes ont pu être comparées visuellement, fournissant ainsi une première information sur la biodisponibilité et la bioéquivalence des deux modes d'administration.

La taille restreinte du collectif étudié (n = 8) a permis de confronter en un même plan l'entier des courbes de concentrations individuelles (fig. IV-9, IV-13, IV-18) ce qui permet d'établir une comparaison visuelle de la variabilité inter-individuelle.

Si cette évaluation visuelle représente un premier élément d'analyse, elle reste cependant intuitive et ne permet pas de quantifier par des critères standards l'influence du mode d'administration par sonde. Afin d'estimer au mieux cette influence, chaque courbe de concentration doit être caractérisée par différents paramètres pharmacocinétiques, qui sont des estimateurs numériques calculés ou directement déterminés à partir des courbes de concentrations.

La comparaison de ces différents estimateurs a permis de déterminer si le mode d'administration par sonde influence la pharmacocinétique des composés étudiés. Une comparaison statistique des deux modes d'administration a ensuite été effectuée par le biais de leurs paramètres dans le but de déterminer si d'une part il existe entre eux une différence significative et d'autre part s'ils sont ou non bioéquivalents. Si cette différence est importante, l'analyse visuelle préliminaire serait déjà suffisante pour conclure à une influence cliniquement significative du mode d'administration par sonde.

L'analyse pharmacocinétique a été réalisée selon une approche non compartimentale qui, au contraire d'une approche compartimentale, ne nécessite aucune assomption sur le modèle compartimental analysé.[164] Les paramètres pharmacocinétiques déterminés et retenus pour cette analyse ont été :

- Concentration et temps de pic

La concentration au pic (C_{max}) représente la concentration plasmatique maximale du principe actif observée après l'administration d'une dose unique. Le temps de pic (T_{max}), représente le temps auquel est observé le C_{max}. Ces deux paramètres sont déterminés directement sur la courbe des concentrations établie en fonction du temps.

- Constante apparente d'élimination terminale (λ_z)

L'estimation de ce paramètre s'effectue en rapportant graphiquement, en fonction du temps, le logarithme naturel des concentrations plasmatiques terminales mesurées. Une régression linéaire est ensuite effectuée sur les points terminaux représentant visuellement une droite, et l'opposé de la pente de la droite de régression est l'estimation de la constante apparente d'élimination.

- Temps de demi-vie terminale apparent

Le temps de demi-vie apparent ($t_{1/2}$) représente la durée nécessaire pour que la concentration plasmatique d'un principe actif diminue de moitié. Compte tenu du profil exponentiel décroissant des phases terminales observées, il est estimé en multipliant l'inverse de la constante d'élimination par ln(2).

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{\lambda_z} \qquad (1)$$

- L'aire sous la courbe (ASC ou AUC : area under the curve)

Cet estimateur permet d'évaluer l'exposition d'un patient à une molécule donnée. Ce paramètre qui est une fonction de la dose atteignant le compartiment plasmatique et de la clairance, fournit une estimation de l'intégrale sous la courbe de concentration qui se calcule selon la formule suivante:

$$AUC_{0-\infty} \cong \int_0^{\infty} C \cdot dt \qquad (2)$$

L'aire sous la courbe a été calculée ici en conjuguant la règle trapézoïdale (3) et la règle log-trapézoïdale (4).

$$AUC_{t_{i-1}-t_i} = \left(t_i - t_{i-1}\right) \cdot \frac{C_{i-1} + C_i}{2} \quad (3)$$

$$AUC_{t_{i-1}-t_i} = \left(t_i - t_{i-1}\right) \cdot \frac{C_{i-1} - C_i}{\ln(C_{i-1}) - \ln(C_i)} \quad (4)$$

Au niveau de la phase ascendante ainsi qu'autour du pic (C_{max}), l'AUC a été estimée par la règle trapézoïdale. L'aire sous la partie terminale de la courbe, qui présente un profil exponentiellement décroissant a été estimée par la méthode des log-trapèzes. Si la dernière concentration mesurée est supérieure à zéro, cette estimation de l'AUC ne rend pas compte de l'AUC totale ($AUC_{0-\infty}$), et est défini comme l'AUC jusqu'à la dernière concentration mesurée (AUC_{0-last}). L'AUC totale ($AUC_{0-\infty}$) est déterminée par extrapolation vers l'infini. L'aire terminale ($AUC_{last-\infty}$) est estimée au moyen du rapport entre la constante apparente d'élimination terminale (λ_z) et la dernière concentration observée.

$$AUC_{last-\infty} = \frac{C_{last}}{\lambda_z} \quad (5)$$

L'$AUC_{0-\infty}$ est obtenue par addition de l'AUC_{0-last} et de l'$AUC_{last-\infty}$ (6). Afin d'en évaluer l'exactitude, on détermine le pourcentage d'extrapolation en effectuant le rapport entre l'$AUC_{last-\infty}$ et l'AUC totale, qui est inversement proportionnelle à la qualité de l'estimation.

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-last} + AUC_{last-\infty} \quad (6)$$

$$\%_{Extr} = \frac{AUC_{last-\infty}}{AUC_{0-\infty}} \quad (7)$$

- La clairance apparente (CL/F)

La clairance (CL) est le paramètre qui permet de corréler, pour un composé donné, la vitesse d'élimination et la concentration plasmatique. Dans le cas d'une administration intraveineuse en bolus, pour laquelle on observe une biodisponibilité (F) de 1, elle est estimée simplement en divisant la dose administrée (D) par l'AUC.

$$CL = \frac{D}{AUC} \tag{10}$$

Dans le cas d'une administration extravasculaire, comme l'administration orale ou par sonde d'alimentation, la biodisponibilité ne peut être estimée directement, et l'on observe par conséquent une clairance dite apparente qui est directement proportionnelle à la biodisponibilité.

$$\frac{CL}{F} = \frac{D}{AUC} \tag{11}$$

Tous ces estimateurs ont été déterminés et présentés pour chaque composé et chaque volontaire dans un tableau récapitulatif (tab. IV.17, IV.18 et IV.19). Le calcul de ces estimateurs a été effectué à l'aide du logiciel Excel 2004 v.11.3 de Microsoft Corp. (Redmond, USA).

Tableau IV.17 - Estimateurs pharmacocinétiques du paracétamol calculés pour chaque volontaire après l'administration d'une dose unique de 1g par voie orale et par sonde d'alimentation entérale

Vol.	C_{max} [µg/ml]		T_{max} [h]		λ_z [h^{-1}]		$t_{1/2}$ [h]		$AUC_{0-\infty}$ [µg/ml•h]		% Extr		CL/F [ml/min]	
	Orale	SNG	Orale	SNG	Orale	SNG	Orale	SNG	Orale	SNG	Orale	SNG	Orale	SNG
1	13.44	20.76	0.67	0.25	0.28	0.27	2.51	2.60	31.94	32.31	0.0%	0.0%	521.88	515.76
2	13.26	18.76	0.33	0.33	0.28	0.25	2.46	2.73	28.08	36.84	0.0%	0.0%	593.46	452.44
3	13.13	16.06	0.42	0.25	0.22	0.21	3.12	3.25	45.19	45.27	0.0%	0.0%	368.78	368.15
4	11.42	19.07	0.33	0.33	0.29	0.24	2.41	2.95	28.08	33.35	0.0%	0.0%	593.51	499.70
5	13.20	21.44	0.33	0.33	0.31	0.23	2.21	2.96	35.14	57.61	0.0%	0.0%	474.24	289.30
6	12.09	15.88	0.67	0.33	0.35	0.34	2.00	2.05	37.40	41.95	0.0%	0.0%	445.61	397.25
7	16.44	12.25	0.33	0.67	0.28	0.28	2.51	2.47	49.30	42.14	0.0%	0.0%	338.04	395.47
8	21.66	19.28	0.33	0.33	0.27	0.26	2.57	2.64	47.20	46.35	0.0%	0.0%	353.10	359.58

Vol. : volontaire sain, C_{max}*: concentration au pic,* T_{max}*: temps au pic,* λ_Z*: constante apparente d'élimination,* $t_{1/2}$*: temps de demi-vie,* $AUC_{0-\infty}$*: aire sous la courbe extrapolée à l'infini,* $\%Extr_{AUC}$*: pourcentage d'extrapolation de l'*AUC_{0-last} *par rapport à l'*$AUC_{0-\infty}$*,* ***CL/F****: clairance apparente*

Tableau IV.18 - Estimateurs pharmacocinétiques de l'oméprazole calculés pour chaque volontaire après l'administration d'une dose unique de 20 mg par voie orale et par sonde d'alimentation entérale

Vol.	C_{max} [ng/ml]		T_{max} [h]		λ_z [h^{-1}]		$t_{1/2}$ [h]		$AUC_{0-\infty}$ [ng/ml•h]		% Extr		CL/F [ml/min]	
	Orale	SNG	Orale	SNG	Orale	SNG	Orale	SNG	Orale	SNG	Orale	SNG	Orale	SNG
1	86.84	147.53	2.00	0.67	0.37	1.03	1.87	0.67	272.17	223.85	0.0%	0.0%	1224.72	1489.12
2	390.83	374.56	0.67	2.00	0.09	0.34	8.02	2.02	2398.74	1618.11	0.0%	0.0%	138.96	206.00
3	417.60	325.36	0.67	1.00	0.75	0.65	0.93	1.06	737.76	680.91	0.0%	0.0%	451.82	489.54
4	42.58	273.51	4.00	2.00	0.08	0.42	8.38	1.67	166.79	689.64	0.0%	0.0%	1998.52	483.34
5	609.87	347.05	0.67	1.00	0.84	1.18	0.83	0.59	1002.42	482.45	0.0%	0.0%	332.53	690.92
6	95.43	215.44	1.03	3.00	0.11	0.36	6.44	1.93	426.81	783.34	0.0%	0.0%	780.99	425.53
7	103.85	101.23	4.00	1.00	0.76	0.83	0.91	0.83	201.28	197.03	0.0%	0.0%	1656.11	1691.80
8	446.16	241.73	1.00	0.67	0.33	0.48	2.08	1.45	1815.03	1112.18	0.0%	0.0%	18.59	299.71

Vol. : volontaire sain, C_{max}*: concentration au pic,* T_{max}*: temps au pic,* λ_Z*: constante apparente d'élimination,* $t_{1/2}$*: temps de demi-vie,* $AUC_{0-\infty}$*: aire sous la courbe extrapolée à l'infini,* $\%Extr_{AUC}$*: pourcentage d'extrapolation de l'*AUC_{0-last} *par rapport à l'*$AUC_{0-\infty}$*,* ***CL/F****: clairance apparente*

Tableau IV.19 – Estimateurs pharmacocinétiques du bromazépam calculés pour chaque volontaire après l'administration d'une dose unique de 3 mg par voie orale et par sonde d'alimentation entérale

Vol.	**C_{max}** [ng/ml]		**T_{max}** [h]		**λ_z** [h^{-1}]		**$t_{1/2}$** [h]		**$AUC_{0-\infty}$** [ng/ml•h]		**% Extr**		**CL/F** [ml/min]	
	Orale	SNG	Orale	SNG	Orale	SNG	Orale	SNG	Orale	SNG	Orale	SNG	Orale	SNG
1	49.87	65.55	1.00	0.25	0.04	0.04	18.44	17.22	1241.01	963.55	18.0%	15.2%	40.29	51.89
2	61.57	74.88	0.67	0.33	0.02	0.02	35.81	35.09	2708.89	2113.79	38.8%	38.4%	18.46	23.65
3	51.42	56.24	0.42	0.33	0.02	0.03	30.21	27.60	2111.11	1285.96	33.9%	30.2%	23.68	38.88
4	37.82	56.56	1.50	0.33	0.03	0.03	21.72	27.05	1092.07	1140.85	22.5%	28.3%	45.78	43.83
5	52.26	65.49	1.00	0.33	0.01	0.01	92.94	47.64	6415.39	3273.79	70.7%	51.6%	7.79	15.27
6	42.34	41.76	5.98	3.00	0.01	0.02	59.52	45.64	3892.54	2638.53	59.2%	48.7%	12.85	18.95
7	36.59	39.18	4.00	2.00	0.01	0.02	54.62	37.56	2940.40	2130.37	56.3%	42.4%	17.00	23.47
8	41.76	50.42	3.00	0.33	0.01	0.02	46.92	41.09	2689.04	2552.36	49.1%	44.0%	18.59	19.59

Vol.: volontaire sain, C_{max}*: concentration au pic,* T_{max}*: temps au pic,* λ_Z*: constante apparente d'élimination,* $t_{1/2}$*: temps de demi-vie,* $AUC_{0-\infty}$*: aire sous la courbe extrapolée à l'infini,* $\%Extr_{AUC}$*: pourcentage d'extrapolation de l'*AUC_{0-last} *par rapport à l'*$AUC_{0-\infty}$*,* ***CL/F****: clairance apparente*

6.2 Analyse statistique

L'analyse statistique pour comparer les deux modes d'administration a été effectuée en réalisant sur les différents estimateurs pharmacocinétiques déterminés une comparaison statistique et une analyse de bioéquivalence.

6.2.1 Comparaison statistique

La comparaison statistique appliquée sur les estimateurs pharmacocinétiques dépend avant tout de la loi à laquelle répond leur distribution. L'approche paramétrique devrait être appliquée lorsqu'un échantillon de variables suit une distribution qui peut être caractérisée au moyen d'estimateurs mathématiques, comme la moyenne ou l'écart-type (ex. distribution de Gauss-Laplace). Lorsque ces variables ne suivent aucune distribution de ce type, une approche non paramétrique, qui ne fait pas d'hypothèse sur la distribution des variables, devrait être appliquée.[165]

Lorsqu'un échantillon de variables aussi restreint[23] que celui étudié (n = 8) est considéré, l'hypothèse nulle (H0) de normalité des données devient difficile à démontrer [166] et l'approche statistique à utiliser difficile à déterminer. Si à priori l'approche non paramétrique (sans hypothèse de distribution) semble à privilégier, elle s'avère manquer de puissance pour un petit échantillon qui suivrait une distribution normale. En d'autres termes, la valeur calculée de p serait trop élevée et sous-estimerait ainsi la significativité de la différence. Conjointement, l'approche paramétrique peut devenir problématique si elle est appliquée sur un petit échantillon qui ne suivrait pas une distribution normale, car les tests paramétriques manquent de robustesse.[166]

Dans le cadre de cette étude, nous avons posé l'assomption de log-normalité pour la distribution des données observées.[167-169] Afin de valider cette hypothèse et pour pallier la petite taille de l'échantillon, la normalité de chaque échantillon de variables (estimateurs pharmacocinétiques) a été évaluée afin d'adopter l'approche statistique la plus appropriée.[170, 171] En raison du nombre limité d'observations, une approche visuelle a été préférée aux tests statistiques de normalité du type Kolmogorov-Smirnov ou Shapiro-Wilk.[166, 171] Chaque échantillon de variables a été analysé au moyen d'un graphique quantiles-quantiles[24], aussi nommé QQplot.[170-173] Lorsque cette

[23] *Il est classiquement admis que pour un effectif inférieur à 3, l'hypothèse H0 de normalité devient difficile à démontrer.*
[24] *Le graphique quantile-quantile ou Quantile to Quantile Plot, permet une appréciation graphique de l'ajustement d'une distribution observée à un modèle théorique donné, comme la distribution Laplace-Gauss.*

représentation n' a pas permis de caractériser une distribution, une courbe de fonction de la distribution cumulée[25] (cdf) a été tracée pour compléter l'analyse.[170, 171, 174, 175]

Sur la base de cette évaluation graphique et conformément à l'hypothèse initiale, la log-normalité des différentes variables a été confirmée, à l'exception de l'estimateur T_{max} qui, n'étant pas une variable continue, a fait l'objet d'une analyse non paramétrique.[165] Pour chaque population de variable (à l'exception du T_{max}) une comparaison statistique a donc été effectuée sur le logarithme naturel des valeurs à l'aide d'un test paramétrique. En revanche, pour l'analyse de la variable T_{max} nous avons utilisé une approche non paramétrique basée sur un test de rangs.

Comme toutes les données proviennent d'une étude croisée, c'est à dire dans laquelle chaque volontaire a été son propre contrôle, tous les estimateurs pharmacocinétiques ont été comparés à l'aide de tests statistiques pour groupes appariés. Le test de t pairé a été utilisé dans l'approche paramétrique, et le test des rangs signés de Wilcoxon a été utilisé dans l'approche non paramétrique. Dans les deux cas, le seuil de significativité (p) a été fixé à 0.05, ce qui signifie qu'une valeur de $p < 0.05$ rejetait l'hypothèse nulle d'équivalence entre les deux échantillons étudiés.

Les moyennes géométriques, la médiane et les valeurs minimale et maximale de chaque estimateur pharmacocinétique déterminé ont été présentées, pour chaque principe actif, dans les tableaux IV.20, IV.21 et IV.22. Le résultat de la comparaison statistique effectuée sur chaque estimateur est exprimé sur les mêmes tableaux par la valeur de p, pour laquelle le test statistique dont elle est issue est systématiquement précisé. La totalité des données statistiques a été déterminée et analysée au moyen de l'environnement de calcul statistique R v. 1.16 de la Fondation R pour le Calcul Statistique[26] (Faculté d'économie de Vienne, Autriche).[176]

6.2.2 Analyse de bioéquivalence

Une analyse de bioéquivalence a pour objectif de comparer la biodisponibilité d'une forme pharmaceutique par rapport à une autre forme dite de référence. Lorsque les courbes de concentrations plasmatiques de ces deux médicaments se recouvrent dans un intervalle habituellement fixé entre – 20% et + 25% [168, 169, 177], la bioéquivalence est

[25] *Fonction de distribution cumulée (CDF) $F(x)$ décrit pour une variable aléatoire X, la probabilité pour que $X \leq x$.*

[26] *R est un langage et un environnement de calcul statistique open source similaire au langage et à l'environnement S développé par les laboratoires Bell (Becker, Chambers & Wilks'S). Cet environnement est distribué sous licence GPL (GNU Public Licence) et peut être téléchargé depuis le site http://www.r-project.org/.*

admise. Pour évaluer la bioéquivalence, trois paramètres pharmacocinétiques sont communément comparés, l'$AUC_{0-\infty}$, le C_{max} et le T_{max}.

Comme dans le cadre de cette étude les formulations étudiées étaient identiques pour les deux modes d'administration, l'analyse de bioéquivalence avait pour but de mettre en évidence une différence entre l'administration par sonde et l'administration par voie orale, représentant la technique de référence. La méthode statistique appliquée pour tester la biodisponibilité relative correspond à celle exigée par l'EMEA (European Agency for the Evaluation of Medical Product) et la FDA (Food and Drug Administration) pour les études de bioéquivalence.[168, 169] Ces deux institutions définissent que le meilleur test permettant de démontrer la bioéquivalence entre deux produits est le calcul et l'évaluation d'un intervalle de confiance (IC).[178] Cet intervalle de confiance, fixé généralement à 90% (IC90), est établi autour du rapport (*the estimate point*) entre les valeurs moyennes des estimateurs testés et de référence ($AUC_{0-\infty}$ et Cmax). Il doit habituellement être compris dans un intervalle de 0.80 à 1.25 autour de l'*estimate point*. Comme il est accepté que l'$AUC_{0-\infty}$ et le C_{max} sont des variables distribuées selon une loi log-normale [167-169, 179], l'analyse a été effectuée sur les logarithmes naturels des valeurs d'$AUC_{0-\infty}$ et de C_{max} et l'estimate point a été déterminé par le rapport des moyennes géométriques (MoyG) de chaque estimateur ($AUC_{0-\infty}$ et C_{max}). Les bornes des valeurs d'acceptation habituelles de cet IC90 (0.80 et 1.25), qui sont réparties asymétriquement autour de 1, présentent une répartition symétrique autour de 0 sur une échelle logarithmique à savoir de −0.223 à +0.223. Pour les molécules qui possèdent une large marge thérapeutique, un faible profil de toxicité ou pour lesquelles une grande variabilité est observée, les limites d'acceptation peuvent être étendues pour aller de 0.75 à 1.33, voire même dans certains cas de 0.70 à 1.42.[180, 181] Le t_{max}, n'étant pas une variable continue aléatoire, elle est analysée différemment selon une approche non paramétrique. La structure croisée de notre étude implique l'utilisation du test des rangs signés de Wilcoxon, approprié à la comparaison des échantillons appariés dont la distribution ne répond pas à une loi normale.

Les tableaux IV-20, IV-21 et IV-22 résument les résultats de l'analyse de bioéquivalence effectuée pour chacun des composés. Comme proposé par la FDA ou l'EMAE, nous avons déterminé pour les trois estimateurs considérés (C_{max}, t_{max} et $AUC_{0-\infty}$) la moyenne géométrique, le coefficient de variation (CV), la médiane et les valeurs minimale et maximale. La bioéquivalence a ensuite été testée en analysant l'IC90 déterminé autour des moyennes géométriques des estimateurs

pharmacocinétiques primaires C_{max} et $AUC_{0-\infty}$, assumant la log-normalité de leur distribution respective. Une analyse non-paramétrique par le test des rangs signés de Wilcoxon a été utilisée pour tester la bioéquivalence du T_{max}.

Bien qu'effectuée sur le C_{max}, T_{max} et $AUC_{0-\infty}$, la bioéquivalence a été essentiellement évaluée sur la base des valeurs d'$AUC_{0-\infty}$. En effet, le schéma de prélèvement sanguin adopté durant l'étude clinique, et approuvé par le comité d'éthique, ne permettait pas, compte tenu de la fréquence des premiers prélèvements ($t = 20'$, $t = 40'$, $t = 60'$, $t = 90'$), d'établir une estimation suffisamment précise de la phase d'absorption des composés, n'accordant qu'une valeur indicative au C_{max} et par conséquent au T_{max}. Chacun des tableaux de résultats présentés ci-après est suivi par une représentation graphique illustrant simultanément la variation intra- et interindividuelle de l'estimateur $AUC_{0-\infty}$ pour l'entier du collectif.

- Dafalgan® comprimé effervescent (paracétamol)

Le tableau ci-dessus (tab. IV.20) récapitule les valeurs moyennes géométriques (MoyG) des estimateurs pharmacocinétiques déterminées avec leur valeur minimale et maximale. Seuls les estimateurs de la phase d'élimination (λ_z et $T_{1/2}$) présentent une différence à la limite de la significativité ($p < 0.05$).

Tableau IV.20 - Comparaison statistique des estimateurs pharmacocinétiques déterminés pour l'administration orale et l'administration par sonde d'alimentation d'une dose unique de 1000 mg de paracétamol.

Variables	Moy. Géo.	CV	Médiane	Min	Max	p	Valeur t	MoyG Ratio	IC 90%
C_{max} [µg/ml]									
Orale	14.05	22.6%	13.23	11.42	21.66				
SNG	17.69	20.1%	18.92	12.25	21.44	0.06095 [a]	2.23	1.26	(1.04 - 1.53)
T_{max} [h]									
Orale	0.41	36.8%	0.33	0.33	0.67				
SNG	0.34	35.4%	0.33	0.25	0.67	0.4615 [c]			
λ_z [h^{-1}]									
Orale	0.28	13.6%	0.28	0.22	0.35				
SNG	0.26	14.9%	0.26	0.21	0.34	0.04875 [a]	2.38		
$t_{1/2}$ [h]									
Orale	2.45	13.6%	2.48	2.00	3.12				
SNG	2.68	14.9%	2.69	2.05	3.25	0.04875 [a]	2.38		
AUC_{0_last} [µg/ml•h]									
Orale	36.96	25.4%	36.27	28.08	49.30				
SNG	41.31	20.9%	42.05	32.31	57.61	0.1635 [a]	1.56	1.12	(0.98 - 1.28)
$AUC_{0-\infty}$ [µg/ml•h]									
Orale	36.96	25.4%	36.27	28.08	49.30				
SNG	41.31	20.9%	42.05	32.31	57.61	0.1635 [a]	1.56	1.12	(0.98 - 1.28)
CL/F [ml/min]									
Orale	450.94	25.4%	459.92	338.04	593.51				
SNG	403.42	20.9%	396.36	289.30	515.76	0.1635 [a]	1.56		

C_{max} : concentration au pic, T_{max} : temps au pic, λ_Z : constante apparente d'élimination, $t_{1/2}$: temps de demi-vie, AUC_{0-last} : aire sous la courbe jusqu'à la dernière concentration observée, $AUC_{0-\infty}$: aire sous la courbe extrapolée à l'infini, CL/F : clairance apparente

[a] test de t pairé sur les moyennes des ln des données, [b] test de rangs signé de Wilcoxon

Les zones grisées mettent en évidence les paramètres retenus pour l'analyse de bioéquivalence (C_{max}, $AUC_{0-\infty}$, T_{max})

Les valeurs d'IC90 de l'$AUC_{0-\infty}$ obtenues pour cette formulation de paracétamol n'englobent pas formellement les critères de bioéquivalence pour un intervalle d'acceptance allant de 0.8 à 1.25. Elles ne s'en écartent toutefois que très légèrement au niveau de la borne supérieure avec 1.28. Cette non significativité clinique est confirmée par le fait que l'IC90 englobe pleinement le 100%, valeur synonyme d'équivalence parfaite avec l'administration orale ($p = 0.1635$). De plus, compte tenu du profil pharmacodynamique du paracétamol, il serait envisageable de fixer les limites de bioéquivalence à 0.75 et 1.33, ce qui confirmerait complètement la bioéquivalence des deux modes d'administration pour cette forme galénique de paracétamol.

Les valeurs de C_{max} ne satisfont pas les critères de bioéquivalence et présentent une différence à la limite de la significativité ($p = 0.0609$). Le T_{max} quant à lui s'avère identique dans les 2 cas.

Le graphique suivant (fig. IV.19) ne montre aucune réelle influence du mode d'administration par sonde sur l'AUC au sein du collectif étudié ce qui est confirmé par un CV de sa moyenne géométrique respectif de 25.4% et 20.9% pour l'administration orale et par sonde. Un seul sujet présente une augmentation marquée d'$AUC_{0-\infty}$ après administration par sonde, induite par un C_{max} de 62 % supérieur à celui observé après l'administration orale. L'homogénéité des valeurs déterminées révèle de faibles variabilités inter- et intra-individuelles.

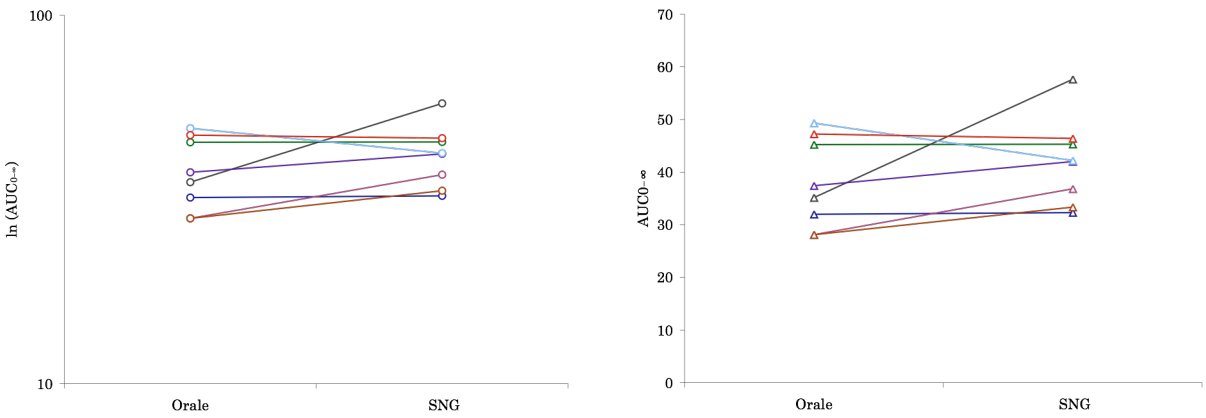


Fig. IV.19 - Variation inter- et intra- individuelle de l'$AUC_{0-\infty}$ observée après l'administration orale et par sonde naso-gastrique d'une dose unique de paracétamol sous forme d'un comprimé de Dafalgan® 1 g. La représentation de gauche présente ces variations en fonction du ln de l'$AUC_{0-\infty}$ et la représentation de droite présente ces variations en fonction de l'$AUC_{0-\infty}$.

- Antramups® (oméprazole)

Le tableau IV.21 présente les valeurs moyennes déterminées pour les estimateurs pharmacocinétiques. À l'exception des estimateurs caractérisant la phase d'élimination (λ_z et $T_{1/2}$), aucune différence significative n'est observée au niveau des autres paramètres.

Tableau IV.21 - Comparaison statistique des estimateurs pharmacocinétiques déterminés pour l'administration orale et l'administration par sonde d'alimentation d'une dose unique de 20 mg d'oméprazole.

Variables	Moy. Géo.	CV	Médiane	Min	Max	p	Valeur t	MoyG Ratio	IC 90%
C_{max} [µg/ml]									
Orale	188.99	170.2%	247.34	42.58	609.87				
SNG	234.02	57.2%	257.62	101.23	374.56	0.4889 [a]	0.73	1.24	(0.71 - 2.16)
T_{max} [h]									
Orale	1.33	116.3%	1.02	0.67	4.00				
SNG	1.23	74.0%	1.00	0.67	3.00	0.6725 [b]			
λ_z [h^{-1}]									
Orale	0.29	172.7%	0.35	0.08	0.84				
SNG	0.60	61.9%	0.56	0.34	1.18	0.01508 [a]	3.20		
$t_{1/2}$ [h]									
Orale	2.42	172.7%	1.98	0.83	8.38				
SNG	1.16	61.9%	1.26	0.59	2.02	0.01508 [a]	3.20		
AUC_{0_last} [ng/ml•h]									
Orale	578.57	172.1%	582.28	166.79	2398.74				
SNG	586.94	107.5%	685.28	197.03	1618.11	0.9549 [a]	0.06	1.01	(0.64 - 1.61)
$AUC_{0-\infty}$ [ng/ml•h]									
Orale	578.57	172.1%	582.28	166.79	2398.74				
SNG	586.94	107.5%	685.28	197.03	1618.11	0.9549 [a]	0.06	1.01	(0.64 - 1.61)
CL/F [ml/min]									
Orale	432.71	371.6%	616.41	18.59	1998.52				
SNG	567.91	107.5%	486.44	206.00	1691.80	0.5454 [a]	0.64		

***C_{max}**: concentration au pic, **T_{max}**: temps au pic, **λ_Z**: constante apparente d'élimination, **$t_{1/2}$**: temps de demi-vie, **AUC_{0-last}**: aire sous la courbe jusqu'à la dernière concentration observée, **$AUC_{0-\infty}$**: aire sous la courbe extrapolée à l'infini, **CL/F**: clairance apparente*

[a] test de t pairé sur les moyennes des ln des données, [b] test de rangs signé de Wilcoxon

Les zones grisées mettent en évidence les paramètres retenus pour l'analyse de bioéquivalence (C_{max}, $AUC_{0-\infty}$, T_{max})

Les intervalles de confiance à 90% calculés pour les valeurs de C_{max} et d'$AUC_{0-\infty}$ ne satisfont pas les critères de bioéquivalence. La moyenne des ratios de 1.01 ($p = 0.9549$) montre que l'exposition moyenne du collectif à l'oméprazole est similaire après les deux administrations. Les coefficients de variation observés pour l'administration orale (172.1%) et pour l'administration par sonde (107.5%) indiquent la présence d'une importante variabilité inter-individuelle au sein du collectif étudié, tout comme le confirme l'IC90 allant de 0.64 à 1.61. Cette variabilité se manifeste aussi au niveau du C_{max}, avec un IC90 calculé allant de 0.71 à 2.16. Par ailleurs, aucune différence significative n'est mise en évidence pour le T_{max} ($p = 0.673$).

La figure suivante (fig. IV.20) illustre et confirme la très grande variabilité inter-individuelle existant au sein du collectif étudié avec des valeurs d'AUC allant de 166.8 à 2398.7 suite à l'administration orale et de 689.6 à 1618.1 après administration par sonde. On remarque qu'à l'exception de 2 sujets, l'administration par sonde a tendance à provoquer une faible diminution de l'AUC. Chez les deux sujets présentant une tendance inverse, on a observé une augmentation de l'AUC de 240 %.

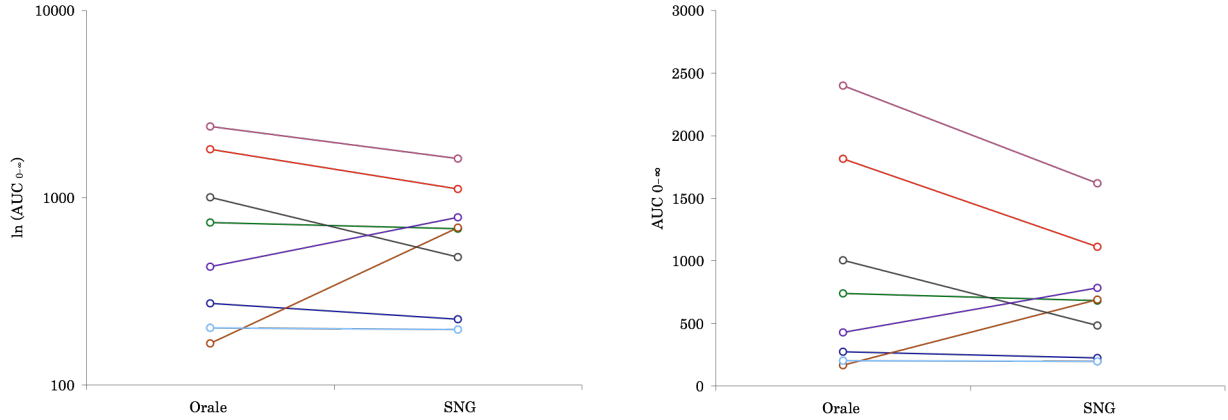


Fig. IV.20 - Variation inter- et intra- individuelle de l'$AUC_{0-\infty}$ obtenue après l'administration orale et par sonde naso-gastrique d'une dose unique d'oméprazole sous forme d'un comprimé d'Antramups® à 20 mg. La représentation de gauche présente ces variations en fonction du ln de l'$AUC_{0-\infty}$ et la représentation de droite présente ces variations en fonction de l'$AUC_{0-\infty}$.

- Lexotanil® (bromazépam)

Le tableau IV.22 détaille les valeurs moyennes géométriques (MoyG) des estimateurs pharmacocinétiques déterminées avec leur valeur minimale et maximale. Les estimateurs de la phase d'élimination (λ_z et $T_{1/2}$) ne présentent aucune différence significative tout comme les clairances apparentes et les temps de résidence apparents.

Tableau IV.22 - Comparaison statistique des estimateurs pharmacocinétiques déterminés pour l'administration orale et l'administration par sonde d'alimentation d'une dose unique de 3 mg de bromazépam.

Variables	Moy. Géo.	CV	Médiane	Min	Max	p	Valeur de t	MoyG Ratio	IC 90%
C_{max} [ng/ml]									
Orale	46.04	19.7%	46.11	36.59	61.57				
SNG	55.05	25.3%	56.40	39.18	74.88	0.006047 [a]	3.88	1.20	(1.10 - 1.30)
T_{max} [h]									
Orale	1.53	152.0%	1.25	0.42	5.98				
SNG	0.53	160.3%	0.33	0.25	3.00	0.007813 [b]			
λ_z [h^{-1}]									
Orale	0.02	71.9%	0.02	0.01	0.04				
SNG	0.02	40.3%	0.02	0.01	0.04	0.1039 [a]	1.87		
$t_{1/2}$ [h]									
Orale	39.68	71.9%	41.36	18.44	92.94				
SNG	33.31	40.3%	36.33	17.22	47.64	0.1039 [a]	1.87		
AUC_{0_last} [ng/ml•h]									
Orale	1340.75	29.9%	1382.01	846.10	1880.55				
SNG	1198.79	28.1%	1301.21	817.45	1585.71	0.01593 [a]	3.16	0.89	(0.84 - 0.96)
$AUC_{0-\infty}$ [ng/ml•h]									
Orale	2500.91	78.0%	2698.97	1092.07	6415.39				
SNG	1855.24	56.0%	2122.08	963.55	3273.79	0.007926 [a]	3.67	0.74	(0.64 - 0.87)
CL/F [ml/min]									
Orale	19.99	78.0%	18.53	7.79	45.78				
SNG	26.95	56.0%	23.56	15.27	51.89	0.007926 [a]	3.67		

C_{max} : concentration au pic, T_{max} : temps au pic, λ_Z : constante apparente d' limination, $t_{1/2}$: temps de demi-vie, AUC_{0-last} : aire sous la courbe jusqu' la derni re concentration observ e, $AUC_{0-\infty}$: aire sous la courbe extrapol e l'infini, CL/F : clairance apparente

[a] test de t pairé sur les moyennes des ln des données, [b] test de rangs signé de Wilcoxon

Les zones grisées mettent en évidence les paramètres retenus pour l'analyse de bioéquivalence (C_{max}, $AUC_{0-\infty}$, T_{max})

Les valeurs calculées d'IC90% montrent que l'$AUC_{0\text{-last}}$ répond aux critères de bioéquivalence au contraire de l'$AUC_{0-\infty}$. Considérant les pourcentages d'extrapolation moyens de l'AUC pour l'administration orale (39%) et pour l'administration par sonde (35%) associés à une moyenne des ratios de l'$AUC_{0\text{-last}}$ déjà significativement inférieure à 1 (0.89), la moyenne des ratios de l'AUC extrapolée se situe hors de l'intervalle d'acceptance. Les résultats du C_{max} indiquent qu'après l'administration par sonde, la concentration au pic est significativement supérieure ($p < 0.05$), élément qui a pour conséquence une non-équivalence du C_{max} pour des limites d'acceptance fixées entre 0.8 – 1.25, mais une bioéquivalence pour des limites fixées entre 0.75 et 1.33. Comme ces résultats indiquent que la diminution d'AUC n'est pas corrélée au C_{max}, elle est

probablement consécutive à une augmentation de clairance apparente (CL/F). Celle-ci est significativement plus grande lors de l'administration par sonde ($p = 0.0079$). Toutefois, ne différant pas significativement entre les deux situations, le temps de demi-vie ($T_{1/2}$) suggère que la phase d'absorption soit légèrement augmentée après l'administration par sonde.

Les graphiques suivants illustrent pour chaque sujet l'influence du mode d'administration par sonde qui a pour conséquence une diminution d'AUC extrapolée du Lexotanil® de 26% par rapport à son administration par voie orale. Au niveau interindividuel on observe une variation plus marquée suite à l'administration par voie orale (CV = 78 %) qu' après l'administration par sonde (CV = 56 %).

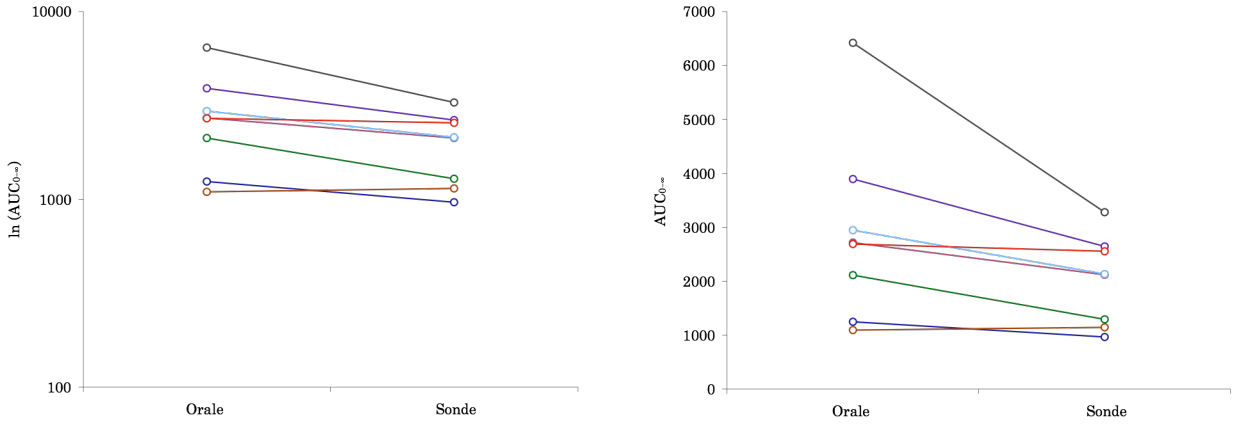


Fig. IV.21 - Variation inter- et intra-individuelle de l'$AUC_{0-\infty}$ obtenue après l'administration orale et par sonde naso-gastrique d'une dose unique de bromazépam sous forme de Lexotanil®. La représentation de gauche présente ces variations en fonction du ln de l'$AUC_{0-\infty}$ et la représentation de droite présente ces variations en fonction de l'$AUC_{0-\infty}$.

7. Discussion

Avant de discuter spécifiquement les résultats de chacun des médicaments étudiés, un élément doit être intégré dans l'interprétation des résultats enregistrés à savoir le biais de dose. En effet, même si le protocole de préparation et d'administration par sonde des médicaments a été scrupuleusement respecté, il a été impossible de garantir l'administration du 100% de la dose nominale. Comme démontré par l'étude in vitro, suite à l'administration d'Antramups®, une perte d'oméprazole (jusqu'à 25% environ) consécutive à la présence de pellets résiduels au niveau de la seringue n'est pas à exclure. Dès lors, l'analyse pharmacocinétique se base sur les dosages nominaux déclarés et sur l'hypothèse que tous les volontaires ont reçu des doses identiques de principes actifs. Cette hypothèse est d'ailleurs faite au quotidien dans la pratique lorsqu'un médicament est administré par sonde.

7.1 Dafalgan® Comprimé effervescent

Les résultats obtenus pour le Dafalgan® montrent que l'administration de sa forme effervescente par sonde est équivalente à son administration par voie orale. Bien que les valeurs d'AUC s'écartent légèrement des critères admis, ils ne réfutent pas la bioéquivalence mais témoignent plutôt du manque de puissance statistique de l'étude.

Ces résultats confirment l'intérêt connu des formes effervescentes (cf. 5.3, Chapitre I) dans l'optique d'une administration par sonde d'alimentation entérale. Les résultats obtenus sont comparables à ceux publiés dans les nombreuses études de bioéquivalence. Stillings et al. ont comparé en 2000 la pharmacocinétique d'une forme solide de paracétamol chez seize volontaires alimentés et à jeun. Pour les sujets alimentés, ils estiment une AUC moyenne de 34.6 ± 1.68 µg·h/ml alors que pour les sujets à jeun l'estimation est de 43.5 ± 1.58 µg·h/ml .[154] Sevilla-Tirado et al. évaluent en 2003 la bioéquivalence de cinq formulations différentes de paracétamol (poudre, comprimés et comprimé effervescent) ; ils obtiennent des AUC allant de 52.6 à 56.3 µg·h/ml après une dose unique de 1000mg.[156] Dans une autre étude pharmacocinétique, Stangier et al. déterminent une valeur moyenne de 48.7 µg·h/ml (20.2%).[155]

A l'inverse des deux autres médicaments, plusieurs études ont décrit l'administration de solutions de paracétamol par sonde naso-gastrique. Dans ces différents travaux, le mode d'administration n'était pas l'objet de la recherche mais plutôt un outil d'investigation, puisque, comme exposé au point 1.2 du chapitre III, le paracétamol est reconnu comme un marqueur fiable de la vidange gastrique. Les

constatations pharmacocinétiques établies sur le paracétamol au cours de ces différentes études s'avèrent semblables à celles que nous avons observées. Par ailleurs, elles fournissent une information intéressante quant à l'influence de l'AS sur la vidange gastrique, dans les conditions étudiées. Ces résultats montrent en effet que l'alimentation entérale à débit continu appliquée aux huit volontaires n'a pas modifié la vidange gastrique. Cette information peut se révéler utile par rapport à l'administration conjointe de molécules dont la pharmacocinétique et la pharmacodynamie sont influencées par la vidange gastrique. Par exemple, en 1987, Wadhwa a mis en évidence un effet de la vidange gastrique sur la pharmacocinétique de la cyclosporine.[182] En 1995, Bellibas a montré une diminution significative du C_{max} du lithium suite à un retard de vidange gastrique sur la cinétique.[183] En 2006, Müller a publié que chez les patients parkinsoniens, la biodisponibilité de la Levodopa était influencée significativement par la vidange gastrique, conduisant à une modification de la réponse motrice au traitement.[184]

7.2 L'Antramups®

L'examen visuel des différentes courbes plasmatiques montre clairement la présence d'une variabilité inter-individuelle. L'analyse des estimateurs pharmacocinétiques, et plus particulièrement des CV des valeurs moyennes de C_{max} et d'$AUC_{0-\infty}$ confirment cette observation. Ce phénomène, non observé pour le Lexotanil® et le Dafalgan®, nous a conduits à formuler trois hypothèses.

La première hypothèse concerne le traitement des échantillons plasmatiques recueillis durant l'étude clinique. Compte tenu de la grande labilité de l'oméprazole dans les milieux acides, un traitement inadapté des échantillons, soit au niveau du prélèvement, du stockage, ou de l'extraction (SPE) avant l'analyse pourrait avoir provoqué une dégradation précoce du composé. Toutefois, pour que cette hypothèse soit validée, ce phénomène de dégradation aurait dû toucher systématiquement l'ensemble des échantillons, tous traités selon le même protocole. Or, contrairement à une tendance systématique, on observe une corrélation intra-individuelle entre administration orale et par sonde, associée à une grande variabilité inter-individuelle sur l'ensemble du collectif.

La deuxième hypothèse porte sur une altération précoce du composé au niveau gastrique consécutive à une non-conformité de la formulation galénique de l'Antramups®. Cette forme à libération contrôlée est censée permettre la libération de l'oméprazole au niveau du duodénum après l'avoir protégé de l'acidité du milieu gastrique (cf. ch.I , p.31). Là encore, cette hypothèse sous-entend un problème galénique systématique présent sur l'entier de la charge ou du lot fabriqué. Or étant donné qu'un seul lot d'Antramups® 20 mg, stocké de manière conforme, a été administré chez tous les volontaires, nous aurions dû observer un phénomène systématique sur l'ensemble du collectif.

Une troisième hypothèse impliquant le métabolisme de l'oméprazole peut être avancée, qui expliquerait cette variabilité interindividuelle. L'oméprazole suit deux voies principales de métabolisation, la première aboutissant à la formation du 5-hydroxyoméprazole et la deuxième aboutissant à la formation de l'oméprazole sulfone, voies catalysées par le CYP2C19 et le CYP3A4. Le CYP2C19 est connu pour présenter un polymorphisme génétique pouvant influencer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'oméprazole Une différence interethnique considérable à été rapportée à de nombreuses reprises, en considérant l'incidence du caractère "métaboliseurs lent" du CYP2C19. En 2006, Shilbayeh a mis en évidence le fait que le

génotype associé était plus fréquemment rencontré au sein de la population orientale (13 à 23%) que dans la population caucasienne (3 à 5%).

Deux études ont étudié l'impact clinique de ce polymorphisme. Elles ont montré que dans la prophylaxie des récidives de saignements d'ulcères peptiques, l'utilisation de hautes doses d'oméprazole montrait un taux de succès plus important dans la population chinoise et nord-indienne que dans la population scandinave. [185, 186]

Conjointement à ce paramètre génétique, l'âge et certaines pathologies hépatiques (cirrhose) sont considérés comme des facteurs pouvant influencer la pharmacocinétique de l'oméprazole.[187, 188]

Cette variabilité métabolique est donc un élément important qui peut expliquer les différences observées au niveau des C_{max} et des AUC calculés. Howden a mis en évidence ce phénomène en 1991 en montrant que pour des doses uniques de 10 mg, 30 mg et 60 mg il était possible d'observer des variations au niveau du pic de concentration allant respectivement de 58 à 154, 223 à 1160 et de 860 à 3830 ng/ml. Les valeurs d'AUC allaient respectivement de 156 à 428, de 338 à 2270 et de 1380 à 5000 ng/ml·h.[189] Plus récemment, Shilbayeh et al. ont effectué une revue de la littérature visant à évaluer la possible variabilité interethnique de la pharmacocinétique de l'oméprazole.[190] Si l'on compare, pour différentes populations caucasiennes, les valeurs d'AUC déterminées après administration orale d'une dose unique de 20mg d'oméprazole, on observe des valeurs moyennes allant de 197 à 14273 ng/ml·h. Le tableau suivant (tab. IV.23) présente les résultats de cette étude en mettant en évidence pour certain collectifs l'influence du polymorphisme du CYP2C19.

Tableau IV.23 - Variabilité inter-individuelle de la pharmacocinétique de l'oméprazole exprimée par les estimateurs Cmax et $AUC_{0-\infty}$ après administration orale d'une dose unique de 20mg d'oméprazole (formulation non précisée).

Population caucasienne	**n**	**Sous-groupe**		**Age [années]**	**Cmax [ng/ml]**	**AUC [ng/ml·h]**
Roumaine	38	VS	NP	19-36	340 ± 1.8	580 ± 1.95
Allemande	18	VS	NP	20-30	470 ± 73.3	650 ± 103.3
Nord-américaine	12	VS	NP	36.8	222 ± 103.3	197 ± 1907
Suédoise	10	VS		27-65		
			MR		285 ± 82.9	635.5 ± 259.7
			ML		900 ± 71.4	3061 ± 365.6
Suédoise	14	VS		23-33		
			MR		393 ± 80	715 ± 1.24
			MRL		1006 ± 68	2628 ± 73.15
			ML		3000 ± 477.2	14273 ± 1781.3
Suédoise	9	VS	NP	35-48	NA	214.2 ± 1.3
Suédoise	10	VS	NP	24-34	NA	341 ± 171.8

VS = volontaires sains ; NP = Non phénotypés ; MR = métaboliseurs rapides ; ML = métaboliseurs lents ; MRL = métaboliseurs rapides-lents

Chez nos volontaires, des valeurs de concentrations au pic allant de 43 à 610 ng/ml pour l'administration orale et de 274 à 347 ng/ml pour l'administration par sonde ont été mesurées. Les valeurs d'AUC que nous avons déterminées allaient de 338 à 5572 ng/ml·h pour l'administration orale et de 197 à 2359 ng/ml·h pour l'administration par sonde. Par ailleurs, plusieurs études montrent que la variabilité inter-individuelle est associée à une variabilité intra-individuelle qui dépend elle de la fréquence d'administration de l'oméprazole. En effet, une administration répétée de 5 à 7 doses provoque une augmentation significative de l'AUC. Howden et al. ont mis en évidence des augmentations d'AUC moyenne après sept jours de traitement de 45% pour une dose quotidienne de 10 mg, de 86% pour une dose quotidienne de 30 mg et de 128% pour une dose quotidienne de 60 mg. [191] Deux hypothèses coexistent pour expliquer cette augmentation de biodisponibilité. La première postule que l'administration répétée provoquerait une réduction massive de la sécrétion acide basale pouvant atteindre 93% et de la sécrétion stimulée pouvant atteindre 66.5%, ce qui dimininuerait la labilité de l'oméprazole. La deuxième hypothèse met en avant une réduction de l'effet de premier passage hépatique qui provoquerait une diminution de la clairance, et une augmentation d'AUC. Bien qu'ayant testé une formulation gastro-résistante, Ching et al. [192] font les mêmes constations et concluent que le phénomène serait dû à une augmentation du pH gastrique en démontrant que la clairance systémique de l'oméprazole demeurait inchangée.

7.3 Lexotanil®

Les résultats obtenus montrent que l'administration de Lexotanil® par sonde provoquerait une diminution d'$AUC_{0-\infty}$ significative d'environ 25%. et par conséquent une baisse d'exposition de l'organisme au principe actif. L'estimation moyenne de l'$AUC_{0-\infty}$ obtenue après l'administration orale d'une dose unique de 3mg (2500 ng/ml·h, CV = 78%) s'avère supérieure à celles déterminées par Ascalone en 1984 [27] sur six volontaires sains (1253 ng/ml·h ± 259) [193], par Ohtani et al. en 2002 sur douze volontaires sains mâles (1428 ng/ml·h ±852) [160] ou par l'équipe de Oda en 2003 sur huit volontaires sains mâles (1328 ng/ml·h ± 330) [194]. Ces différentes valeurs publiées s'apparentent plus à la valeur d'$AUC_{0-\infty}$ que nous avons estimée après administration par sonde (1855 ng/ml·h, CV = 56%). Parallèlement, un temps de demi-vie ($t_{1/2}$) semblable a été observé dans les deux situations, alors que la clairance apparente était augmentée après administration par sonde. Intégrant ces deux constatations et sachant que suite à une administration extravasculaire, la clairance apparente rend compte aussi de la phase d'absorption, celle-ci deviendrait la cause de cette différence significative d'AUC. Durant l'étude et suite aux deux administrations, aucune différence d'effets visuellement observée ou décrite par les volontaires n'a été constatée

A notre connaissance, même si aucune étude de bioéquivalence n'a été réalisée sur l'administration du Lexotanil® par sonde, aucun phénomène similaire n'a été montré par des études basées sur l'administration orale. En 1984, Ascalone a montré une bioéquivalence entre une formulation liquide et une forme simple de capsule de bromazépam.[193] Plus récemment, en 2001, Lerner et al. ont montré la bioéquivalence entre un comprimé simple et une forme retard de bromazépam.[162] Ces éléments semblent donc écarter une influence de la phase de préparation galénique du médicament sur les résultats obtenus.

En 1990, Fujii a étudié l'influence de la nourriture sur la biodisponibilité du bromazépam. Il a montré que l'administration orale de bromazépam chez un volontaire sain à jeun se traduisait par une augmentation significative de l'AUC ($p < 0.05$) par rapport à son administration en présence d'aliments. Trois hypothèses ont été avancées pour expliquer ce phénomène. Les deux premières, mettant en avant l'influence de la nourriture sur la dissolution des comprimés et sur la vidange gastrique, semblent peu probables dans notre situation. En effet, la phase in vitro (ch. Chapitre 3) a montré que

[27] *Les trois auteurs cités ont estimé l'AUC0-∞ au moyen de la méthode trapézoïdale linéaire qui correspond à celle utilisée dans ce travail.*

la désagrégation du comprimé de Lexotanil® était quasiment instantanée dans un volume restreint de liquide (5 ml). De plus, les résultats observés pour le paracétamol montrent que la vidange gastrique n'a pas été modifiée suite à l'alimentation entérale pratiquée. La troisième hypothèse, assumant une modification des sécrétions gastro-intestinales influençant l'absorption du bromazépam, pourrait être envisageable dans notre cas. [195]

Par ailleurs, Inui rapporte que le bromazépam peut être lentement décomposé lorsqu'il se trouve dans une solution acide à 37°C.[196] En d'autres termes, si lors de l'étude, la prise d'aliment a engendré une baisse de pH gastrique supérieure à celle provoquée par l'AEDC, une dégradation significative du bromazépam n'est pas à exclure.

Pour terminer, et bien que devant être présente après les administrations orale et par sonde, aucune interaction spécifique entre le bromazépam et l'oméprazole et/ou le paracétamol ayant pour conséquence une diminution d'AUC n'est documentée. Certes Gerson et Triadafilopoulos expliquent qu'il existe une interaction entre les benzodiazépines et les inhibiteurs de la pompe à protons, mais qui conduirait à un phénomène opposé à celui observé, à savoir une diminution de clairance du bromazépam.[197] Cette interaction résulte en fait d'une inhibition compétitive du CYP450 2C19 qui survient après l'étape d'absorption du médicament qui, compte tenu d'une clairance apparente similaire, semble l'étape critique dans notre cas.

8. Conclusion

Pour faire suite à la phase in vitro qui a confirmé ce qui pouvait sembler empiriquement prévisible, l'étude in vivo a été un projet riche d'enseignements.

Tout d'abord elle a permis d'initier un axe de recherche important pour le service de pharmacie, aussi bien au niveau analytique, avec le développement et la validation de méthodes de dosages plasmatiques, qu'au niveau pharmacocinétique avec la détermination, l'analyse et l'interprétation de différents estimateurs cinétiques. Les méthodes analytiques quantitatives mises au point nous ont permis de doser avec une précision et une exactitude satisfaisantes les échantillons plasmatiques recueillis durant l'étude. Les résultats obtenus ont ensuite permis de déterminer les différents estimateurs pharmacocinétiques nécessaires à l'analyse et à la comparaison des deux modes d'administration.

Ensuite, elle nous a permis d'évaluer et d'établir la faisabilité d'un essai clinique chez le volontaire sain associant à une étude de pharmacocinétique, l'application d'un modèle d'alimentation entérale à débit continu nécessitant l'hospitalisation des sujets. Les résultats obtenus sont intéressants à plusieurs titres.

Premièrement, ils nous permettent de conclure non seulement à la faisabilité d'une telle investigation clinique dans notre environnement hospitalier mais également à la possibilité d'une réalisation sur un collectif plus important de volontaires. Cette approche permettrait notamment d'augmenter la puissance statistique de l'essai clinique qui, dans notre cas, s'est avérée limitée pour l'analyse et l'interprétation de certains résultats.

Deuxièmement, la comparaison des estimateurs pharmacocinétiques, et particulièrement l'analyse de bioéquivalence, suggère des conclusions elles aussi encourageantes quant à l'influence du mode d'administration par sonde sur le devenir des médicaments. En effet, si avant cette étude la prudence face à l'utilisation de cette pratique empirique était légitime, les résultats obtenus pour les trois substances étudiées nous permettent d'aborder la problématique avec une expérience nouvelle et plus d'objective. Après administration par une sonde naso-gastrique, aucun des trois médicaments étudiés ne semble être influencé de manière alarmante quant à sa biodisponibilité. Le bromazépam présente certes une variation d'AUC mais la signification de cet différence nécessiterait d'être réexaminée sur un collectif de volontaires plus important. Malgré tout, compte tenu des posologies usuelles et d'une demi-vie d'environ 30h, l'impact clinique de cette différence semble peu relevant. Pour le paracétamol, aucune influence n'est relevée puisque la comparaison des estimateurs pharmacocinétiques indique une bioéquivalence des deux modes d'administration. Quant à l'oméprazole qui présente une variabilité interindividuelle importante mais largement documentée, il ne semble pas y avoir de différence réelle entre administration orale et par sonde. Là encore, l'étude d'un collectif plus important permettrait d'affiner la comparaison effectuée sur les AUC moyennes déterminées pour ce composé.

Pour terminer, la démarche suivie et la synthèse des résultats enregistrés dans cette étude clinique constituent respectivement une voie de recherche à poursuivre et un début de preuve que la biodisponibilité suite à une administration par sonde pourrait être équivalente à celle d'une administration par voie orale.

Chapitre V

Conclusions et perspectives

Plus de trois siècles après l'administration du premier remède par l'intermédiaire d'un dispositif d'alimentation entérale, les praticiens d'aujourd'hui n'ont toujours pas acquis la maîtrise totale de ce mode d'administration. Malgré son intérêt thérapeutique sans cesse croissant, il reste peu étudié, et l'information pharmaceutique spécifique demeure lacunaire. Cette situation contribue à faire des programmes de sensibilisation et des recommandations généralistes les seuls outils à disposition des soignants dans la pratique de ce mode d'administration.

En collaboration avec l'unité de nutrition clinique (UNC) et la division de pharmacologie clinique (PCL), le service de pharmacie du CHUV a entrepris de s'investir dans la prise en charge de cette problématique. Pour ce premier travail, trois objectifs initialement fixés ont été atteints.

1. L'axe de recherche visant l'étude spécifique de ce mode d'administration a été initié au sein du CHUV.

2. L'état des lieux a clairement montré que cette problématique était une réalité dans notre institution et a confirmé la nécessité d'accroître l'activité d'assistance pharmaceutique dans ce domaine afin de rationaliser et standardiser des pratiques largement empiriques.

3. Les investigations in vitro et in vivo, conduites grâce au développement de différents outils analytiques (dosages HPLC), ont permis d'obtenir des informations spécifiques au travers d'une médication modèle constituée de Lexotanil®, d'Antramups®, de Phenydan® (dans la phase in vitro) et de Dafalgan® effervescent.

Les investigations in vitro ont montré que la matrice nutritionnelle (Isosource Energy) ainsi que le dispositif d'administration (sonde naso-gastrique) n'exerçaient aucun effet sur la disponibilité du Lexotanil®, du Dafalgan® effervescent et du Phenydan® à l'extrémité de la sonde. A l'inverse, une perte d'oméprazole pouvant atteindre 25% et induite par le mode de préparation et d'administration de l'Antramups® en seringue à été observée.

Dans la phase in vivo, la biodisponibilité de l'oméprazole, sous forme d'Antramups®, du bromazépam, sous forme de Lexotanil® et du paracétamol, sous forme de Dafalgan® effervescent a été comparée après administration orale et par sonde naso-gastrique chez le volontaire sain. Au niveau pharmacocinétique nous avons mis en évidence, pour le Lexotanil®, une diminution d'AUC de 25% suite à l'administration par sonde alors que pour le Dafalgan effervescent, les deux modes d'administration peuvent être jugés comme équivalent. Ce dernier point nous a permis en parallèle de conclure qu'au niveau

physiologique, que l'AEDC pratiquée n'avait aucune influence sur la vidange gastrique. Au niveau de l'Antramups®, une importante variation inter-individuelle a été observée, sans que soit mise en évidence de différence significative entre le mode d'administration par sonde et par voie orale.

De l'ensemble des observations faites, un enseignement général semble se dégager, à savoir que chez le volontaire sain, le mode d'administration par sonde naso-gastrique ne provoque pas de différence cliniquement significative dans la biodisponibilité par rapport à la voie orale. Cette constatation ne peut toutefois pas être retenue comme principe universel, puisque les travaux in vivo n'ont concerné qu'un seul dispositif d'administration, la sonde naso-gastrique.

Dans le futur, les investigations devront être étendues à d'autres dispositifs entéraux tels que la sonde de jéjunostomie ou encore la GEP, de plus en plus utilisée. Ces dispositifs nécessitant une technique de pose invasive, des investigations chez le volontaire sain ne sont pas applicables, ce qui implique des investigations directes chez les patients équipés de ces sondes. Cette approche permettrait également de prendre en compte l'influence des différentes pathologies présentes chez les patients, paramètre inexistant chez les volontaires sains. Pour terminer, la faible influence de l'administration par sonde observée chez le volontaire sain dans le cadre de ce travail, laisse supposer que l'étude d'autres médicaments chez le volontaire sain ne se révèlerait plus d'une utilité relevante.

Des projets d'études chez les patients sont d'ailleurs en cours de discussion avec les services de chirurgie, d'ORL et des soins intensifs dans le but de reproduire ce même type d'étude chez des patients porteurs de jéjunostomies ou bénéficiant conjointement d'une assistance nutritionnelle entérale et parentérale.

La réalisation de ces investigations devrait finalement permettre d'objectiver si, par rapport à certaines pathologies digestives ou certains états de malnutrition protéino-énergétiques, le mode d'administration par sonde est réellement un facteur pouvant influencer cliniquement une médication.

Références

1. Allison S. P. *Nutrition in Medicine: A Physician's View*. Bruxelle: Institut Danone ; 1994.

2. Randall HT. Sixth annual Jonathan E. Rhoads lecture. Enteral nutrition: tube feeding in acute and chronic illness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1984 ; 8(2):113-136.

3. Gauderer MW, Ponsky JL, Izant RJ, Jr. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. 1980. *Nutrition.* Sep 1998 ; 14(9):736-738.

4. Gauderer MW. The first PEG. *Nutrition.* Jan 2000 ; 16(1):85-86.

5. Gauderer MW. Percutaneous endoscopic gastrostomy-20 years later: a historical perspective. *J Pediatr Surg.* Jan 2001 ; 36(1):217-219.

6. Hébuterne X. Technique de la nutrition entérale: matériel, solutions, modalités d'administration. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Paris: SFNEP ; 1998:445-463.

7. Koda-Kimble MA, Young LY, eds. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs.* Sixth Edition ed ; 1995.

8. Pichard C, Kyle U. Nutrition Digestive par Sonde. *Nutrition Clinique* ; 1996:Chapitre C.

9. Creamer M, Wood S. The delivery routes for artificial feeding. *The Hospital Pharmacist.* 1996 ; 3:133-135.

10. Stroud M, Duncan H, Nightingale J. Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *Gut.* Dec 2003 ; 52 Suppl 7:vii1-vii12.

11. Marcuard SP, Stegall KS. Unclogging feeding tubes with pancreatic enzyme. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* Mar-Apr 1990 ; 14(2):198-200.

12. Malone AM. Enteral Formula Selection: A Review of Selected Product Categories. *Nutrition Issus in Gastroenterology, Practical Gastroenterology.* 2005 ; 28(6):44.

13. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr.* Apr 2006 ; 25(2):260-274.

14. Makola D. Elemental and Semi-elemental Formulas: Are They Superior to Polymeric Formulas? *Nutrition Issus in Gastroenterology, Practical Gastroenterology.* 2005 ; 34(34):59-72.

15. Krenitsky J. Nutrition in renal failure: myths and management. *Nutrition Issus in Gastroenterology, Practical Gastroenterology.* 2004 ; 20(20):40-59.

16. Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult renal failure. *Clin Nutr.* Apr 2006 ; 25(2):295-310.

17. Krenitsky J. Nutrition for patients with hepatic failure. *Nutrition Issus in Gastroenterology, Practical Gastroenterology.* 2003 ; 6(6):23-42.

18. Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr.* Apr 2006 ; 25(2):285-294.

19. Malone AM. The use of specialized enteral formulas in pulmonary disease. *Nutr Clin Pract.* Dec 2004 ; 19(6):557-562.

20. Krenitsky J. Immunonutrition - Fact, Fancy or Folly? *Nutrition Issus in Gastroenterology, Practical Gastroenterology.* 2006 ; 38(38):47-68.

21. Coben RM, Weintraub A, DiMarino AJ, Jr., Cohen S. Gastroesophageal reflux during gastrostomy feeding. *Gastroenterology.* Jan 1994 ; 106(1):13-18.

22. Rampal P, Hebuterne X, Roustan F, Lundy P. [Digestive and respiratory complications in enteral nutrition]. *Ann Gastroenterol Hepatol* (*Paris*). Nov 1988 ; 24(6):297-300.

23. Cosnes J, Tello H, Le Quintrec M, et al. [Does continuous enteral nutritional deficiencies in digestive system diseases? Results of a longitudinal study of 92 consecutive patients treated for 3 to 7 weeks]. *Gastroenterol Clin Biol.* Dec 1983 ; 7(12):1003-1009.

24. Bennett, Plum. CECIL - Traité de Médecine Interne. In: Médecine-Sciences, ed. Flammarion ed. Paris ; 1997:1154-1158.
25. Dipiro J. T., Talbert R. L., Yee G. C., Matzke G. R., Wells B. G., M. RL. Nutrition and Nutritional Disorders. *Pharmacotherapy, A Pathophysiologic Approach.* Third Edition ed:2776-2784.
26. Waugh WN, Trissel LA, Stella VJ. Stability, compatibility, and plasticizer extraction of taxol (NSC-125973) injection diluted in infusion solutions and stored in various containers. *Am J Hosp Pharm.* Jul 1991 ; 48(7):1520-1524.
27. Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne. Directive 2005/84/CE du 14 décembre 2005. *Journal officiel de l'Union Européenne.* 2005(L344):40-43.
28. Swissmedic. Phtalates et médicaments à usages humain. *Information aux professionnels.* 2005.
29. Gugler R, Allgayer H. Effects of antacids on the clinical pharmacokinetics of drugs. An update. *Clin Pharmacokinet.* Mar 1990 ; 18(3):210-219.
30. Commun N., Hoffmann M.A., Perrin A., Vigneron J., Labrude M., M. H. Nutrition Entérale et Médicaments. *La Pharmacie Hospitalière Française.* 1992:1947-1961.
31. Clark-Schmidt AL, Garnett WR, Lowe DR, Karnes HT. Loss of carbamazepine suspension through nasogastric feeding tubes. *Am J Hosp Pharm.* 1990 ; 47(9):2034-2037.
32. Druckenbrod RW, Healy DP. In vitro delivery of crushed ciprofloxacin through a feeding tube. *Ann Pharmacother.* 1992 ; 26(4):494-495.
33. Bauer LA. Interference of oral phenytoin absorption by continuous nasogastric feedings. *Neurology.* May 1982 ; 32(5):570-572.
34. Au Yeung SC, Ensom MH. Phenytoin and enteral feedings: does evidence support an interaction? [In Process Citation]. *Ann Pharmacother.* 2000 ; 34(7-8):896-905.
35. Fay MA, Sheth RD, Gidal BE. Oral absorption kinetics of levetiracetam: the effect of mixing with food or enteral nutrition formulas. *Clin Ther.* May 2005 ; 27(5):594-598.
36. Bhargava VO, Schaaf LJ, Berlinger WG, Jungnickel PW. Effect of an enteral nutrient formula on sustained-release theophylline absorption. *Ther Drug Monit.* 1989 ; 11(5):515-519.
37. Plezia PM, Thornley SM, Kramer TH, Armstrong EP. The influence of enteral feedings on sustained-release theophylline absorption. *Pharmacotherapy.* 1990 ; 10(5):356-361.
38. Martin JE, Lutomski DM. Warfarin resistance and enteral feedings. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1989 ; 13(2):206-208.
39. Mueller BA, Brierton DG, Abel SR, Bowman L. Effect of enteral feeding with ensure on oral bioavailabilities of ofloxacin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994 ; 38(9):2101-2105.
40. Wright DH, Pietz SL, Konstantinides FN, Rotschafer JC. Decreased in vitro fluoroquinolone concentrations after admixture with an enteral feeding formulation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2000 ; 24(1):42-48.
41. Kays MB, Overholser BR, Lagvankar S, Goldman M, Sowinski KM. Effect of ensure on the oral bioavailability of gatifloxacin in healthy volunteers. *Pharmacotherapy.* Nov 2005 ; 25(11):1530-1535.
42. Kanji S, McKinnon PS, Barletta JF, Kruse JA, Devlin JW. Bioavailability of gatifloxacin by gastric tube administration with and without concomitant enteral feeding in critically ill patients. *Crit Care Med.* May 2003 ; 31(5):1347-1352.
43. Burkhardt O, Stass H, Thuss U, Borner K, Welte T. Effects of enteral feeding on the oral bioavailability of moxifloxacin in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet.* 2005 ; 44(9):969-976.

44. Beringer P, Nguyen M, Hoem N, et al. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of linezolid in hospitalized patients given enteral feedings. *Antimicrob Agents Chemother.* Sep 2005 ; 49(9):3676-3681.

45. Valli C, Schulthess HK, Asper R, Escher F, Hacki WH. Interaction of nutrients with antacids: a complication during enteral tube feeding [letter]. *Lancet.* 1986 ; 1(8483):747-748.

46. Gilbar PJ. A guide to enternal drug administration in palliative care. *J Pain Symptom Manage.* 1999 ; 17(3):197-207.

47. Strom JG, Jr., Miller SW. Stability of drugs with enteral nutrient formulas. *Dicp.* 1990 ; 24(2):130-134.

48. Healy DP, Brodbeck MC, Clendening CE. Ciprofloxacin absorption is impaired in patients given enteral feedings orally and via gastrostomy and jejunostomy tubes. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996 ; 40(1):6-10.

49. Yoder D. TR, Winslow R., Small R. Effect of enteral feedings on the absorption of digoxin. *ASHP Midyear Clinical Meeting.* 1991 ; 26(Decembre):390R.

50. Holtz L, Milton J, Sturek JK. Compatibility of medications with enteral feedings. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987 ; 11(2):183-186.

51. Worden JP, Jr., Wood CA, Jr., Workman CH. Phenytoin and nasogastric feedings. *Neurology.* Jan 1984 ; 34(1):132.

52. Saklad JJ, Graves RH, Sharp WP. Interaction of oral phenytoin with enteral feedings. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* May-Jun 1986 ; 10(3):322-323.

53. Weinryb J, Cogen R. Interaction of nasogastric phenytoin and enteral feeding solution [letter]. *J Am Geriatr Soc.* 1989 ; 37(2):195-196.

54. Hooks MA, Longe RL, Taylor AT, Francisco GE. Recovery of phenytoin from an enteral nutrient formula. *Am J Hosp Pharm.* Mar 1986 ; 43(3):685-688.

55. Longe RL, Smith OB. Phenytoin interaction with an oral feeding results in loss of seizure control. *J Am Geriatr Soc.* Jun 1988 ; 36(6):542-544.

56. Rodman DP, Stevenson TL, Ray TR. Phenytoin malabsorption after jejunostomy tube delivery. *Pharmacotherapy.* 1995 ; 15(6):801-805.

57. Hennessy DD. Recovery of phenytoin from feeding formulas and protein mixtures. *Am J Health Syst Pharm.* Sep 15 2003 ; 60(18):1850-1852.

58. Crowther RS, Bellanger R, Szauter KE. In vitro stability of ranitidine hydrochloride in enteral nutrient formulas. *Ann Pharmacother.* 1995 ; 29(9):859-862.

59. Anderson W, Weatherstone G, Veal C. Esophageal medication bezoar in a patient receiving enteral feedings and sucralfate. *Am J Gastroenterol.* Feb 1989 ; 84(2):205-206.

60. Garcia-Luna PP, Garcia E, Pereira JL, et al. Esophageal obstruction by solidification of the enteral feed: a complication to be prevented. *Intensive Care Med.* 1997 ; 23(7):790-792.

61. Krupp KB, Johns P, Troncoso V. Esophageal bezoar formation in a tube-fed patient receiving sucralfate and antacid therapy: a case report. *Gastroenterol Nurs.* Mar-Apr 1995 ; 18(2):46-48.

62. Udeani GO, Bass J, Johnston TP. Compatibility of oral morphine sulfate solution with enteral feeding products. *Ann Pharmacother.* 1994 ; 28(4):451-455.

63. Murray M, Grogan TA, Lever J, Warty VS, Fung J, Venkataramanan R. Comparison of tacrolimus absorption in transplant patients receiving continuous versus interrupted enteral nutritional feeding. *Ann Pharmacother.* 1998 ; 32(6):633-636.

64. Gal P, Layson R. Interference with oral theophylline absorption by continuous nasogastric feedings. *Ther Drug Monit.* 1986 ; 8(4):421-423.

65. Petretich DA. Reversal of osmolite–warfarin interaction by changing warfarin administration time [letter]. *Clin Pharm.* 1990 ; 9(2):93.
66. Kuhn MA. Drug interactions with medications and food. *Nurs Spectr* (*Wash D C*). 1998 ; 8(11):12–14.
67. Buri P, Doelker E. Mise à la disposition de l'organisme des principes actifs à partir des formes pharmaceutiques destinées à l'administration par voie orale. In: Vigot E, ed. *Traité de biopharmacie et pharmacocinétique.* Troisième édition ed ; 1997.
68. Thomson FC, Naysmith M.R., Lindsay S.A. Managing drug therapy in patients receiving enteral and parenteral nutrition. *Hospital Pharmacist.* 2000 ; 7:155–164.
69. Atbib A. FJR, Veillet B., Saint Martin F., Poujol H. Nutrition entérale par sonde: administration de médicaments solides destinés à la voie orale. *Pharmacie Hospitalière Française.* 1996 ; 118:187–196.
70. Service d'Epidémiologie et d'Hygiène. *Protocole d'administration entérale des médicaments.* Dijon: Centre Hospitalier Universitaire ; 1997.
71. Sacks GS. Drug–Nutrient Considerations in patients Receiving Parenteral and Enteral Nutrition. *Nutrition Issus in Gastroenterology, Practical Gastroenterology.* 2004(19):39–48.
72. Beckwith C, Feddema SS, Barton R, Graves C. A Guide to Drug Therapy in Patients with Enteral Feeding Tubes: Dosage Form Selection and Administration Methods. *Hospital Pharmacist.* 2004 ; 39(3):225–237.
73. Cornish P. "Avoid the crush": hazards of medication administration in patients with dysphagia or a feeding tube. *Cmaj.* Mar 29 2005 ; 172(7):871–872.
74. Dansereau RJ, Crail DJ. Extemporaneous procedures for dissolving risedronate tablets for oral administration and for feeding tubes. *Ann Pharmacother.* Jan 2005 ; 39(1):63–67.
75. CNHIM. Anticancéreux: utilisation pratique 5ème édition. *Dossier du CNHIM.* 2004 ; XXV(4–5).
76. Riss JR, Kriel RL, Kammer NM, Judge MK, Montgomery MJ. Administration of Carbatrol to children with feeding tubes. *Pediatr Neurol.* Sep 2002 ; 27(3):193–195.
77. Cheng L. Administration of terazosin capsules through feeding tubes [letter]. *Am J Health Syst Pharm.* 1995 ; 52(18):2031.
78. Lentner C. *Geigy Scientific Tables: units of measurement, body fluids, composition of body, nutrition.* 8th ed. ed: Ciba–Geigy Corporation ; 1981.
79. Estoup M. Approaches and limitations of medication delivery in patients with enteral feeding tubes. *Crit Care Nurse.* 1994 ; 14(1):68–72, 77–69 ; quiz 80–61.
80. Dickerson RN, Melnik G. Osmolality of oral drug solutions and suspensions. *Am J Hosp Pharm.* Apr 1988 ; 45(4):832–834.
81. Lutomski DM, Gora ML, Wright SM, Martin JE. Sorbitol content of selected oral liquids. *Ann Pharmacother.* Mar 1993 ; 27(3):269–274.
82. Guenter P. Monitoring enteral nutrition therapy in the elderly. *Consultant–Pharmacist.* 1999 ; 14:749–757.
83. Kirby DF, Delegge MH, Fleming CR. American Gastroenterological Association technical review on tube feeding for enteral nutrition. *Gastroenterology.* Apr 1995 ; 108(4):1282–1301.
84. Seifert CF, Johnston BA. A nationwide survey of long–term care facilities to determine the characteristics of medication administration through enteral feeding catheters. *Nutr Clin Pract.* Jun 2005 ; 20(3):354–362.

85. Seifert CF, Frye JL, Belknap DC, Anderson DC, Jr. A nursing survey to determine the characteristics of medication administration through enteral feeding catheters. *Clin Nurs Res.* 1995 ; 4(3):290-305.

86. Moyer L, Chan GM. Clotted feeding tubes associated with transpyloric feeding of premature infant formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1982 ; 1(1):55-57.

87. Benson DW, Griggs BA, Hamilton F, Hiyama DT, Bower RH. Clogging of feeding tubes: a randomized trial of a newly designed tube. *Nutr Clin Pract.* Jun 1990 ; 5(3):107-110.

88. Reising DL., Scott Neal R. Enteral Tube Flushing. *American Journal of Nursing.* 2005 ; 105(3):58-62.

89. Hofstetter J, Allen LV, Jr. Causes of non-medication-induced nasogastric tube occlusion. *Am J Hosp Pharm.* 1992 ; 49(3):603-607.

90. Marcuard SP, Stegall KL, Trogdon S. Clearing obstructed feeding tubes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* Jan-Feb 1989 ; 13(1):81-83.

91. Wilson M, Haynes-Johnson V. Cranberry juice or water? A comparison of feeding-tube irrigants. *Nutr Support Serv.* 1987 1987 ; 7(7):23-24.

92. Metheny N, Eisenberg P, McSweeney M. Effect of feeding tube properties and three irrigants on clogging rates. *Nurs Res.* May-Jun 1988 ; 37(3):165-169.

93. Sriram K, Jayanthi V, Lakshmi RG, George VS. Prophylactic locking of enteral feeding tubes with pancreatic enzymes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* Nov-Dec 1997 ; 21(6):353-356.

94. University of Washington AMC-HMC. *Clinical Nutrition. A Resource Book for Delivering Enteral and Parenteral Nutrition for Adults.* Seattle ; 1998.

95. Behnken I, Gaschott T, Stein J. [Enteral nutrition: drug administration via feeding tube]. *Z Gastroenterol.* Nov 2005 ; 43(11):1231-1241.

96. Magnuson BL, Clifford TM, Hoskins LA, Bernard AC. Enteral nutrition and drug administration, interactions, and complications. *Nutr Clin Pract.* Dec 2005 ; 20(6):618-624.

97. Pickering K. The administration of drugs via enteral feeding tubes. *Nurs Times.* Nov 18-24 2003 ; 99(46):46-49.

98. White R. Peri-operative nutrition - The role of the pharmacist. *Hospital Pharmacist.* 2006 ; 13.

99. Mitchell JF. Oral solid dosage forms that should not be crushed: 2000 revision. *Hospital Pharmacist.* 2000 ; 29(7):668-668, 670-665.

100. Guenter P. Administering medications via feeding tubes: what consultant pharmacists need to know. *Consultant-Pharmacist.* 1999 ; 14:41-44.

101. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *Jama.* Jul 5 1995 ; 274(1):29-34.

102. Etienne Schmitt. *Le Risque Médicamenteux Nosocomial. Circuit hospitalier du médicament et qualité des soins.* MASSON ed. Paris ; 1999.

103. Elia M. Artificial nutritional support in clinical practice in Britain. *J R Coll Physicians Lond.* Jan 1993 ; 27(1):8-15.

104. Chadwick CL, Forbes AM. Pharmaceutical problems for the nutrition team pharmacist. *The Hospital Pharmacist.* 1996 ; 3:139-143.

105. Cerulli J, Malone M. Assessment of drug-related problems in clinical nutrition patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1999 ; 23(4):218-221.

106. Hanssens Y., Alsulaiti A., Obaidan N. Improving medicine administration in patients with swallowing problems and feeding tubes. Paper presented at: ESCP Congress, 2005 ; Amsterdam.

107. Walker WO, Kelley PC, Hume RF. Mentoring for the New Millennium. *Med Educ Online.* Vol 7. http://www.med-ed-online.org ; 2002.

108. Mateo MA. Nursing management of enteral tube feedings. *Heart Lung.* Jul-Aug 1996 ; 25(4):318-323.
109. van den Bemt PM, Cusell MB, Overbeeke PW, et al. Quality improvement of oral medication administration in patients with enteral feeding tubes. *Qual Saf Health Care.* Feb 2006 ; 15(1):44-47.
110. McConnell E. Administering medication through a gastrostomy tube. *Nursing.* Dec 2002 ; 32(12):22.
111. Merck & Co. The Merck Index Online. 13th Edition ed. Whitehouse Station, NJ, USA: Thompson ; 2006.
112. Moffat A, Osselton M, Widdop B. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. London: Pharmaceutical Press ; 2005.
113. Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature.* Dec 15 1972 ; 240(5381):410-411.
114. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Oct 15 2002 ; 99(21):13926-13931.
115. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *Faseb J.* May 2004 ; 18(7):790-804.
116. Tjolsen A, Lund A, Hole K. Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems. *Eur J Pharmacol.* Feb 7 1991 ; 193(2):193-201.
117. Starkey BJ, Loscombe SM, Smith JM. Paracetamol (acetaminophen) analysis by high performance liquid chromatography: interference studies and comparison with an enzymatic procedure. *Ther Drug Monit.* 1986 ; 8(1):78-84.
118. Pufal E, Sykutera M, Rochholz G, Schutz HW, Sliwka K, Kaatsch HJ. Determination of paracetamol (acetaminophen) in different body fluids and organ samples after solid-phase extraction using HPLC and an immunological method. *Fresenius J Anal Chem.* Jul 2000 ; 367(6):596-599.
119. Mamolo MG, Vio L, Maurich V. High-pressure liquid chromatographic analysis of paracetamol, caffeine and acetylsalicylic acid in tablets. Salicylic acid quantitation. *Farmaco* [*Prat*]. Apr 1985 ; 40(4):111-123.
120. Thomis R, Roets E, Hoogmartens J. Analysis of tablets containing aspirin, acetaminophen, and ascorbic acid by high-performance liquid chromatography. *J Pharm Sci.* Dec 1984 ; 73(12):1830-1833.
121. Nochi S, Yokoyama Y, Narukawa M, et al. Mechanism of inhibition of H+, K(+)-ATPase by sodium 2-[[4-(3- methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methylsulfinyl]-1H-benzimidazole (E3810). *Chem Pharm Bull* (*Tokyo*). Mar 1996 ; 44(3):552-558.
122. Lambrecht N, Corbett Z, Bayle D, Karlish SJ, Sachs G. Identification of the site of inhibition by omeprazole of a alpha-beta fusion protein of the H,K-ATPase using site-directed mutagenesis. *J Biol Chem.* May 29 1998 ; 273(22):13719-13728.
123. Besancon M, Simon A, Sachs G, Shin JM. Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem.* Sep 5 1997 ; 272(36):22438-22446.
124. Chong E, Ensom MH. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review. *Pharmacotherapy.* Apr 2003 ; 23(4):460-471.
125. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Ohashi K, Ishizaki T. Pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics.* Mar 2004 ; 5(2):181-202.

126. Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. Focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Clin Pharmacokinet.* Jul 1996 ; 31(1):9-28.
127. Macek J, Ptacek P, Klima J. Determination of omeprazole in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* Feb 7 1997 ; 689(1):239-243.
128. Yuen KH, Choy WP, Tan HY, Wong JW, Yap SP. Improved high performance liquid chromatographic analysis of omeprazole in human plasma. *J Pharm Biomed Anal.* Feb 2001 ; 24(4):715-719.
129. DiGiacinto JL, Olsen KM, Bergman KL, Hoie EB. Stability of suspension formulations of lansoprazole and omeprazole stored in amber-colored plastic oral syringes. *Ann Pharmacother.* May 2000 ; 34(5):600-605.
130. Sluggett GW, Stong JD, Adams JH, Zhao Z. Omeprazole determination using HPLC with coulometric detection. *J Pharm Biomed Anal.* Jun 2001 ; 25(3-4):357-361.
131. Quercia RA, Fan C, Liu X, Chow MS. Stability of omeprazole in an extemporaneously prepared oral liquid. *Am J Health Syst Pharm.* Aug 15 1997 ; 54(16):1833-1836.
132. Rieck W, Platt D. High-performance liquid chromatographic method for the determination of alprazolam in plasma using the column-switching technique. *J Chromatogr.* Jul 24 1992 ; 578(2):259-263.
133. Le Solleu H, Demotes-Mainard F, Vincon G, Bannwarth B. The determination of bromazepam in plasma by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal.* Aug 1993 ; 11(8):771-775.
134. Boukhabza A, Lugnier AA, Kintz P, Tracqui A, Mangin P, Chaumont AJ. High-performance liquid chromatographic determination of bromazepam in human plasma. *Analyst.* May 1989 ; 114(5):639-641.
135. Fleisher D, Sheth N, Kou JH. Phenytoin interaction with enteral feedings administered through nasogastric tubes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1990 ; 14(5):513-516.
136. Miller SW, Strom JG, Jr. Stability of phenytoin in three enteral nutrient formulas. *Am J Hosp Pharm.* 1988 ; 45(12):2529-2532.
137. Meyer MC, Straughn AB, Mhatre RM, et al. Variability in the bioavailability of phenytoin capsules in males and females. *Pharm Res.* Mar 2001 ; 18(3):394-397.
138. Bhatti MM, Hanson GD, Schultz L. Simultaneous determination of phenytoin, carbamazepine, and 10,11-carbamazepine epoxide in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Pharm Biomed Anal.* Mar 1998 ; 16(7):1233-1240.
139. Shimoyama R, Ohkubo T, Sugawara K, et al. Monitoring of phenytoin in human breast milk, maternal plasma and cord blood plasma by solid-phase extraction and liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal.* Aug 1998 ; 17(4-5):863-869.
140. Commission SFSTP. Validation des procédures analytiques quantitatives. Harmonisation des démarches. *STP PHARMA PRATIQUES.* 2003 ; 13(3):101 - 138.
141. Dunn A, White CM, Reddy P, Quercia RA, Chow MS. Delivery of omeprazole and lansoprazole granules through a nasogastric tube in vitro. *Am J Health Syst Pharm.* Nov 15 1999 ; 56(22):2327-2330.
142. White CM, Kalus JS, Quercia R, et al. Delivery of esomeprazole magnesium enteric-coated pellets through small caliber and standard nasogastric tubes and gastrostomy tubes in vitro. *Am J Health Syst Pharm.* Nov 1 2002 ; 59(21):2085-2088.
143. *Compendium Suisse des Médicaments.* Basel: Documed SA ; 2004.

144. Garcia-Encina G, Farran R, Puig S, Martinez L. Validation of an automated liquid chromatographic method for omeprazole in human plasma using on-line solid-phase extraction. *J Pharm Biomed Anal.* 1999 ; 21(2):371-382.
145. Berger MM, Berger-Gryllaki M, Wiesel PH, et al. Intestinal absorption in patients after cardiac surgery. *Crit Care Med.* Jul 2000 ; 28(7):2217-2223.
146. Fletterick CG, Grove TH, Hohnadel DC. Liquid-chromatographic determination of acetaminophen in serum. *Clin Chem.* Mar 1979 ; 25(3):409-412.
147. *e.novalTM* [computer program]. Version 1.0.
148. Skoglund LA, Ingebrigtsen K, Lausund P, Nafstad I. Plasma concentration of paracetamol and its major metabolites after p.o. dosing with paracetamol or concurrent administration of paracetamol and its N-acetyl-DL-methionine ester in mice. *Gen Pharmacol.* Mar 1992 ; 23(2):155-158.
149. Andrews RS, Bond CC, Burnett J, Saunders A, Watson K. Isolation and identification of paracetamol metabolites. *J Int Med Res.* 1976 ; 4(4 Suppl):34-39.
150. Hartmann C, Smeyers-Verbeke J, Massart DL, McDowall RD. Validation of bioanalytical chromatographic methods. *J Pharm Biomed Anal.* Jun 1998 ; 17(2):193-218.
151. Karnes HT, Shiu G, Shah VP. Validation of bioanalytical methods. *Pharm Res.* Apr 1991 ; 8(4):421-426.
152. Karnes HT, March C. Calibration and validation of linearity in chromatographic biopharmaceutical analysis. *J Pharm Biomed Anal.* 1991 ; 9(10-12):911-918.
153. Blase E, Taylor K, Gao HY, Wintle M, Fineman M. Pharmacokinetics of an oral drug (acetaminophen) administered at various times in relation to subcutaneous injection of exenatide (exendin-4) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* May 2005 ; 45(5):570-577.
154. Stillings M, Havlik I, Chetty M, et al. Comparison of the pharmacokinetic profiles of soluble aspirin and solid paracetamol tablets in fed and fasted volunteers. *Curr Med Res Opin.* 2000 ; 16(2):115-124.
155. Stangier J, Su CA, Fraunhofer A, Tetzloff W. Pharmacokinetics of acetaminophen and ibuprofen when coadministered with telmisartan in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2000 ; 40(12 Pt 1):1338-1346.
156. Sevilla-Tirado FJ, Gonzalez-Vallejo EB, Leary AC, Breedt HJ, Hyde VJ, Fernandez-Hernando N. Bioavailability of two new formulations of paracetamol, compared with three marketed formulations, in healthy volunteers. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* Sep 2003 ; 25(7):531-535.
157. Tanaka E, Terada M, Misawa S, Wakasugi C. Simultaneous determination of twelve benzodiazepines in human serum using a new reversed-phase chromatographic column on a 2-microns porous microspherical silica gel. *J Chromatogr B Biomed Appl.* 1996 ; 682(1):173-178.
158. Motevalian M, Saeedi G, Keyhanfar F, Tayebi L, Mahmoudian M. Simultaneous determination of omeprazole and its metabolites in human plasma by HPLC using Solid-phase extraction. *Pharm Pharmacol Commun.* 1999 ; 5:265-268.
159. Lagerstrom PO, Persson BA. Determination of omeprazole and metabolites in plasma and urine by liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1984 ; 309(2):347-356.
160. Ohtani Y, Kotegawa T, Tsutsumi K, Morimoto T, Hirose Y, Nakano S. Effect of fluconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral and rectal bromazepam: an application of electroencephalography as the pharmacodynamic method. *J Clin Pharmacol.* 2002 ; 42(2):183-191.
161. Orlando RM, Bonato PS. Simple and efficient method for enantioselective determination of omeprazole in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* Oct 5 2003 ; 795(2):227-235.

162. Lerner FE, Schere D, Batafarano N, Casas F, Glancszpigel R. Comparative bioavailability of two oral formulations of bromazepam in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung.* 2001 ; 51(12):955-958.

163. Kang BC, Yang CQ, Cho HK, Suh OK, Shin WG. Influence of fluconazole on the pharmacokinetics of omeprazole in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* 2002 ; 23(2):77-81.

164. Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics. Second Edition Revised and Expanded.* New York: Dekker ; 1982.

165. Huguier M., Flahault A, eds. *Biostatistiques au quotidien.* Paris: Elsevier ; 2000. Elsevier, ed.

166. Motulsky H., ed. *Intuitive Biostatistics.* NewYork: Oxford University Press ; 1995.

167. Lacey LF, Keene ON, Pritchard JF, Bye A. Common noncompartmental pharmacokinetic variables: are they normally or log-normally distributed? *J Biopharm Stat.* Mar 1997 ; 7(1):171-178.

168. EMEA (Committee for proprietary medicinal products). Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. 2001.

169. US Food and Drug Administration (FDA). Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. *Guidance for Industry.* 2001.

170. Morice E. Tests de normalité d'une distribution observée. *Revue de statistique appliquée.* 1972 ; 20(2):5-35.

171. Henderson AR. Testing experimental data for univariate normality. *Clin Chim Acta.* Apr 2006 ; 366(1-2):112-129.

172. Q-Q plot. 11.2006 ; http://en.wikipedia.org/wiki/Qq_plot. Accessed 11.2006.

173. Weisstein EW. Quantile-Quantile Plot. http://mathworld.wolfram.com/Quantile-QuantilePlot.html. Accessed 10.2006, 2006.

174. Cumulative distribution function. http://en.wikipedia.org/wiki/Cumulative_distribution_function. Accessed 11.2006.

175. Weisstein EW. Distribution Function. http://mathworld.wolfram.com/DistributionFunction.html. Accessed 10.2006.

176. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical. http://www.r-project.org. Accessed 11.2006.

177. Swissmedic. Instructions pour la présentation des demandes d'autorisation de médicaments à usage humain contenant des principes actifs connus. (Instructions sur les génériques). *Instructions de l'Institut suisse des produits thérapeutiques pour les médicaments à usage humain contenant des principes actifs connus.* 2002.

178. Schuirmann DJ. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *J Pharmacokinet Biopharm.* Dec 1987 ; 15(6):657-680.

179. Gagnon RC, Peterson JJ. Estimation of confidence intervals for area under the curve from destructively obtained pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Biopharm.* Feb 1998 ; 26(1):87-102.

180. Tothfalusi L, Endrenyi L, Midha KK. Scaling or wider bioequivalence limits for highly variable drugs and for the special case of C(max). *Int J Clin Pharmacol Ther.* May 2003 ; 41(5):217-225.

181. Midha KK, Rawson MJ, Hubbard JW. The bioequivalence of highly variable drugs and drug products. *Int J Clin Pharmacol Ther.* Oct 2005 ; 43(10):485-498.

182. Wadhwa NK, Schroeder TJ, O'Flaherty E, Pesce AJ, Myre SA, First MR. The effect of oral metoclopramide on the absorption of cyclosporine. *Transplant Proc.* Feb 1987 ; 19(1 Pt 2):1730-1733.

183. Bellibas SE, Tuglular I, Kayali A. The effect of delayed gastric emptying and absorption on pharmacokinetic parameters of lithium. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* Apr-Jun 1995 ; 20(2):129-133.

184. Muller T, Erdmann C, Bremen D, et al. Impact of gastric emptying on levodopa pharmacokinetics in Parkinson disease patients. *Clin Neuropharmacol.* Mar-Apr 2006 ; 29(2):61-67.
185. Daneshmend TK, Hawkey CJ, Langman MJ, Logan RF, Long RG, Walt RP. Omeprazole versus placebo for acute upper gastrointestinal bleeding: randomised double blind controlled trial. *Bmj.* Jan 18 1992 ; 304(6820):143-147.
186. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med.* Aug 3 2000 ; 343(5):310-316.
187. Rost KL, Brockmoller J, Esdorn F, Roots I. Phenocopies of poor metabolizers of omeprazole caused by liver disease and drug treatment. *J Hepatol.* Sep 1995 ; 23(3):268-277.
188. Ishizawa Y, Yasui-Furukori N, Takahata T, Sasaki M, Tateishi T. The effect of aging on the relationship between the cytochrome P450 2C19 genotype and omeprazole pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2005 ; 44(11):1179-1189.
189. Howden CW. Clinical pharmacology of omeprazole. *Clin Pharmacokinet.* Jan 1991 ; 20(1):38-49.
190. Shilbayeh S, Tutunji MF. Possible interethnic differences in omeprazole pharmacokinetics: comparison of Jordanian Arabs with other populations. *Clin Pharmacokinet.* 2006 ; 45(6):593-610.
191. Howden CW, Forrest JA, Reid JL. Effects of single and repeated doses of omeprazole on gastric acid and pepsin secretion in man. *Gut.* Jul 1984 ; 25(7):707-710.
192. Ching MS, Mihaly GW, Angus PW, et al. Oral bioavailability of omeprazole before and after chronic therapy in patients with duodenal ulcer. *Br J Clin Pharmacol.* Feb 1991 ; 31(2):166-170.
193. Ascalone V, Cisternino M, Sicolo N, De Palo E. Bioavailability of bromazepam in man after single administration of an oral solution. *Arzneimittelforschung.* 1984 ; 34(1):96-98.
194. Oda M, Kotegawa T, Tsutsumi K, Ohtani Y, Kuwatani K, Nakano S. The effect of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of bromazepam in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003 ; 59(8-9):615-619. Epub 2003 Sep 2027.
195. Fujii J, Inotsume N, Nakano M. Effect of food on the bioavailability of bromazepam following oral administration in healthy volunteers. *J Pharmacobiodyn.* 1990 ; 13(5):269-271.
196. Inui S, Yamamoto M, Nakae H, Asada S. Ring-opening Decomposition of Bromazepam in Acidic Media. *Yakuzaigaku.* 1982 ; 42:71-78.
197. Gerson LB, Triadafilopoulos G. Proton pump inhibitors and their drug interactions: an evidence-based approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* May 2001 ; 13(5):611-616.

Annexes

INFORMATIONS GENERALES **Date $_{début}$: …../…../….** **Date $_{fin}$: …../…../…..**

DITO PATIENT

N° adm : ……
Service : ……

Age : ….. ans Poids : ….. kg
Taille : ….. cm Sexe : ❑ F ❑ M

Nombre d'observations : …..

Diagnostic
……
……
……
……

Observations particulières
……
……
……

Le patient peut avaler
❑ Oui ❑ Non

Voies d'administrations posées
❑ Voie centrale : ……..
❑ Voie périphérique : ……
❑ PAC: ……..
❑ Autres : ……

Type de sonde
❑ Sonde naso-gastrique
❑ Sonde nasojéjunale
❑ PEG
❑ PEG en site jéjunal
❑ Jéjunostomie

Type de régime
❑ De complément ❑ Total
❑ En pompe
  ❑ à débit continu
  ❑ nocturne
  ❑ discontinu
❑ A la seringue

Type de produits

Date	*Description*
…/…	……
…/…	……
…/…	……
…/…	……
…/…	……

Schéma thérapeutique

N°	*Date*	*Spécialité*	*Forme gal.*	*Posologie*	*Voie d'administration*	*Stop*

Modifications de la thérapie par sonde

N°	*Date*	*Spécialité*	*Forme gal.*	*Motifs*	*N.M.*	*N.V.*

N.M.: nouveau médicament *N.V.: Nouvelle voie*

OBSERVATIONS : ….. **Date : …../…../….**

Spécialité(s)

❑ ***Préparations***
Date : …../…../….. Heure : ….. : …..
Technique : ……
……
……

❑ ***Conservation***
❑ T.A. ❑Frigo ❑ A l'abri de la lumière ❑ Autre
Remarques : ……
……
……

❑ ***Administration***
Techniques : ……
……
……
……
……

❑ ***Monitoring***
❑ Oui ❑ Non
Laboratoire : ……
Autres : ……
……
……
……

Remarques
……
……
……
……

PHARMINFO N° 1 - 2005

Principes généraux d'administration de médicaments par Sonde d'alimentation entérale chez l'adulte : Mise à jour

1. Les voies d'administration

L'alimentation entérale est une technique couramment employée dans les diverses unités de soins lorsque les patients ne peuvent recevoir un apport nutritionnel suffisant par voie orale. La préparation entérale peut-être administrée par plusieurs voies :

- La voie naso-entérale comprenant la voie nasogastrique, nasoduodénale et nasojéjunale. Les sondes utilisées sont généralement de petits calibres (8-9 French). Elles sont employées lors d'alimentation entérale de courte durée. **Le risque d'obstruction est élevé.**
- Les entérostomies comprenant la gastrostomie, la jéjunostomie, la gastrostomie endoscopique percutanée (PEG), la jéjunostomie percutanée endoscopique (PEJ), ou encore la gastrostomie endoscopique percutanée avec extension jéjunale (PEG-J).
  Les sondes employées sont de plus gros calibres (10-24 French) sauf pour la PEG-J (9 F). Elles sont employées lors d'alimentation entérale à long terme. Le risque d'obstruction est mineur. Par contre, le risque d'obstruction de la PEG-J, du fait de sa longueur et de sa sonde de petit calibre est élevé.

2. Procédé d'administration

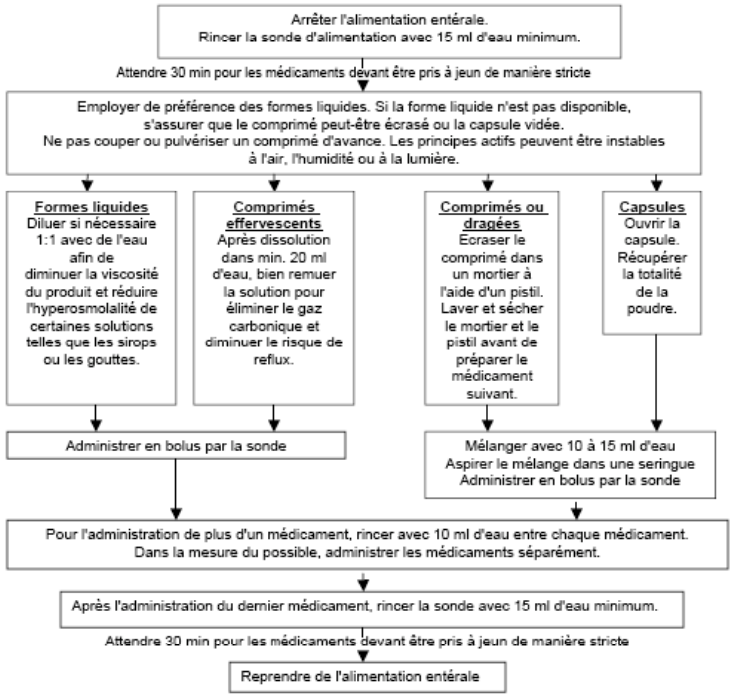
L'administration de médicaments aux patients recevant une alimentation entérale doit se faire en bolus après avoir interrompu l'alimentation [1].

Cette administration en bolus nécessite diverses précautions dans le choix des formulations médicamenteuses et des sites d'absorption adéquats, ainsi que dans la prévention des effets indésirables tels que la diarrhée osmotique (cf. tableau ci-dessous).
Une mauvaise manipulation peut entraîner une erreur de dosage, une toxicité locale avec irritation des muqueuses, une modification des propriétés physico-chimiques, pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique engendrant une toxicité systémique ou au contraire une perte d'effet [2].

3. Les formes pharmaceutiques

Les formes liquides sont à utiliser de préférence car elles réduisent le risque d'obstruction de la sonde tout en favorisant l'absorption du principe actif [1].
Les solutions hyperosmolaires (sirops, gouttes…) doivent être diluées avant l'administration pour prévenir les risques de diarrhée osmotique.
Les solutions contenant du sorbitol comme édulcorant peuvent avoir un effet laxatif.
Les formes solides (comprimés, capsules, poudres) ne doivent être utilisées que lorsqu'il n'y a pas d'alternative liquide disponible sur le marché. Il faut alors s'assurer que le comprimé puisse être réduit en poudre ou la capsule vidée (voir **Tableau** en annexe).

Lignes directrices de l'administration de médicaments par sonde [3,4]



Attention: ne pas couper, écraser ou ouvrir

- Les comprimés gastro-résistants ou entérosolubles. Les disperser dans de l'eau si possible (ex. cpr MUPS…)
- Les comprimés à libération modifiée (cpr retard, OROS, CR, SR…)
- Les comprimés contenant des cytostatiques
- Les comprimés contenant des produits toxiques ou irritants (ex. fer, chlorure de potassium, alendronate…)
- Les capsules molles (ex. Agénérase®…)

En cas de doute ou de questions, veuillez consulter le tableau en annexe ou contacter la pharmacie au 744 996.

Comment gérer l'obstruction d'une sonde d'alimentation entérale ?

1. Les causes d'obstruction

L'obstruction de la sonde est une complication mécanique courante pouvant résulter de différents facteurs [5]. On distingue des facteurs liés au dispositif d'administration (diamètre inadapté ou mauvaise position de la sonde), à la formule nutritive (viscosité élevée, coagulation des protéines contenues dans le nutriment), à la médication (agglomérat de médicaments broyés, viscosité de certaines formes liquides, formation d'un précipité dû a des incompatibilités physico-chimiques), ou au mode d'alimentation (obstruction de la sonde favorisée par une alimentation par bolus en raison de rinçages insuffisants de la sonde).

2. Les techniques de débouchage

Plusieurs techniques ont été expérimentées :

a) L'utilisation d'**enzymes pancréatiques** (activités lipasique, amylasique et protéasique) est décrite pour être la meilleure technique. En effet, la pancréatine hydrolyse les graisses en glycérol et en acides gras, réduit les protéines en peptides et convertit l'amidon en dextrine et sucres. Cette technique semble gagner en efficacité lorsque l'on rajoute à cette préparation enzymatique du bicarbonate de sodium afin de maintenir un pH alcalin optimal pour l'activité enzymatique pancréatique [6,7,8].

Suite à l'arrêt de la commercialisation de l'Eurobiol® poudre, le **Creon®10 000** (pharmacode 1'878'845) est utilisé au CHUV. Une capsule de Creon®10 000 contient 150 mg de pancreatis pulvis (amylase 8000 U.Ph.Eur., lipase 10 000 U.Ph.Eur., protéases 600 U.Ph.Eur). Il n'existe pas actuellement un protocole de préparation précis pour déboucher une sonde entérale. La méthode suivante est proposée par l'unité de Nutrition Clinique : le contenu de 2 gélules de Creon®10 000 est **écrasé** dans un mortier, dissous dans 15 ml d'eau tiède et administré avec une seringue de 2 ou 5 ml. Après 5 min., la suspension instillée est aspirée et la sonde est rincée avec 2 à 5 ml d'eau tiède. Si la sonde est débouchée, elle est encore rincée avec 20 à 50 ml d'eau à température ambiante. Si elle est toujours bouchée, l'instillée de la suspension de Créon® peut être répété une à deux fois.

Il faut éviter une surpression importante dans la sonde, car celle-ci risque de se dilater et/ou se déchirer (voir photo)

b) En marge des enzymes pancréatiques, plusieurs autres moyens tels que l'utilisation de la papaïne, du Sprite, du Pepsi-Cola, du Coca-Cola, du jus d'orange, du jus d'airelle, de l'eau chaude ont été testés, mais aucun d'entre eux n'a pu montrer une efficacité significative [9].

c) L'usage du mandrin (guide métallique servant à la mise en place de la sonde) pour déboucher mécaniquement une sonde est **à proscrire** (risque de perforation de la sonde ou d'un organe).

En conclusion, l'utilisation du Creon®10 000 est recommandé pour le débouchage d'une sonde.
En cas d'échec de la manœuvre de désobstruction, il convient de prévenir le médecin qui pourra envisager le remplacement de la sonde.

Références

[1] M Joncas. L'administration des médicaments par sonde d'alimentation entérale: problème ou defis.? Pharmactuel. 2000; 33(6):159-163.
[2] Mc Devitt et al. Pharmacotherapy. 1998; 18:193-7.
[3] British Association for Parenteral and Enteral Nutrition. Drug administration via enteral feeding tubes. http://www.bapen.org.uk (site consulté le 17.12. 2003).
[4] British Pharmaceutical Nutrition Group. Drug administration via enteral feeding tubes. http://www.bpng.co.uk (site consulté le 17.12. 2003).
[5] S. P. Marcuard, A. M. Perkins. Clogging of Feeding Tubes. JPEN. 1988; 12 (4): 403-405.
[6] K. Sriram et al. Prophylactic Locking of Enteral Feeding with Pancreatic Enzymes. JPEN. 1997; 21 (6): 353-356.
[7] S. P. Marcuard, A. M. Perkins. Unclogging Feeding Tubes with Pancreatic Enzyme. JPEN. 1990; 14 (2): 198-199.
[8] Martindale. The Extra Pharmacopoea. 33 Edition. The Pharmaceutical Press. London. 2002; 1646.
[9] S. P. Marcuard, A. M. Perkins. Clearing Obstructed Feeding Tubes. JPEN. 1989; 13 (1): 81-83.

Fiche réalisée en collaboration avec l'Unité de Nutrition Clinique

Annexe : Tableau " Administration des médicaments par sonde entérale ou lors de problème de déglutition : coupure / pulvérisation des comprimes et ouverture des capsules

Le Service de Pharmacie

Va à: ICS, ICUS et ICD du CHUV (Courrier électronique)
Corps médical du CHUV (Courrier électronique)

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 46 CH-1011 LAUSANNE Tél (021)314 43 04 Fax (021)314 42 99
Tél direct (021) 314 49 96 Bip 744 996 E-mail Assistance.Pha@chuv.hospvd.ch
Assistance pharmaceutique

ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS PAR SONDE ENTERALE OU LORS DE PROBLEME DE DEGLUTITION : COUPURE / PULVERISATION DES COMPRIMES ET OUVERTURE DES CAPSULES

Couper ou pulvériser un comprimé ou ouvrir une capsule en vue d'une administration chez un patient porteur d'une sonde d'alimentation entérale ou avec problème de déglutition est une pratique courante en milieu hospitalier. De façon générale, les formes pharmaceutiques solides ne sont ni conçues, ni testées par les fabricants pour être administrées par sonde entérale. Le tableau ci-dessous répertorie les formes pharmaceutiques orales solides (comprimés, dragées et capsules) les plus courantes utilisées au CHUV et dans les hôpitaux affiliés et doit aider le personnel soignant à administrer ces médicaments. Les alternatives possibles sont également signalées.

Les principes généraux d'administration de médicaments par sonde d'alimentation entérale, rédigés en collaboration avec l'unité de Nutrition Clinique, sont décrits dans le **Bulletin d'Information n°1-2005** du Service de pharmacie (Aller sous Intranet => Application médicale => Liste des médicaments).

Il est important de rappeler les points suivants :

- Les formes **liquides** (solutions, suspensions, émulsions, sirops, gouttes, etc.) ou les **comprimés effervescents** doivent être préférées aux formes solides. Pour la Pédiatrie, il faut vérifier que la forme orale liquide soit adaptée à l'âge de l'enfant. Les sirops (avec ou sans sucre) et les gouttes sont souvent hyperosmolaires et devraient être dilués 1:1 avec de l'eau avant administration par sonde.

- Il ne faut pas couper ou pulvériser les comprimés ou ouvrir les capsules (gélules) à l'avance. Les principes actifs peuvent se dégrader au contact de l'air, de l'humidité ou de la lumière.

- Les **comprimés sécables** (avec rainure sur une ou deux faces) peuvent être coupés. Il est préférable d'utiliser un coupe-comprimé.

- Les **comprimés simples** ou **enrobés** (synonyme : filmés ou pelliculés) peuvent être broyés le plus finement possible dans un mortier propre, puis dilués dans un peu d'eau avant d'être administrés.

- Les **comprimés buccaux**, les **capsules molles**, les formes « **retard** » ou à **libération modifiée** (SR, ZOK, LA, etc.) et les comprimés **multicouches** ne doivent pas être écrasés.

- Les **comprimés à revêtement gastro-résistant** ne peuvent être écrasés que s'ils sont administrés au moyen d'une sonde duodénale ou jéjunale. Les **capsules à enrobage gastro-résistant** ne peuvent être ouvertes que dans les mêmes conditions. Par contre, les capsules contenant des microgranules (pellets) gastro-résistants (ex: Agopton®) peuvent être ouvertes et les comprimés d'AntraMUPS® dispersés, mais en aucun cas écrasés lors d'administration par sonde gastrique.

- Le passage d'une forme retard ou à libération modifiée à une autre forme pharmaceutique se fera avec l'**accord médical** en considérant la **posologie respective** des deux médicaments.

- Avant l'administration, il faut tenir compte du **moment de prise** et de l'**interaction** du médicament avec les aliments ou la nutrition entérale.

- Certaines substances sont susceptibles de provoquer **des irritations locales** (anti-inflammatoires, fer, etc.).

- Les **immunosuppresseurs** doivent être manipulés avec précaution (port de gants, d'une blouse et d'un masque de protection).

- Pour les médicaments **anticancéreux et cytotoxiques**, se référer aussi à la directive institutionnelle.

- Pour les **médicaments anti-HIV**, se référer aussi au tableau correspondant.

En cas de doutes ou de questions, vous pouvez consulter l'unité Assistance pharmaceutique au 744 996 ou 021 314 49 96

Abréviations :

Caps	capsule dure (= gélule) ou molle
Cpr	comprimé
dci	dénomination commune internationale (= principe actif)
Drag	dragée (comprimé enrobé de saccharose).
Réf	référence
SE	administration par sonde d'alimentation entérale de la forme orale solide :
	O administration possible
	O ! administration possible, mais risque que la sonde se bouche (surtout avec les micro-granules)
	N administration impossible (voir les alternatives)

Malgré toute l'attention qui a été apportée à la réalisation de ce tableau, il a pu se glisser des erreurs ou des imprécisions. Les auteurs remercient d'avance les lecteurs de les signaler afin que celles-ci soient corrigées pour la prochaine version.

Nom (dci)	Présentation	Couper, écraser, ouvrir, remarques	SE	Réf
3TC (lamivudine)	cpr filmé 150 et 300 mg	Ne pas couper, ni écraser Alternative : 3TC solution buvable 10 mg/ml	N	1,3
Accupro (quinapril)	cpr filmé 5, 10 et 20 mg	Peut être coupé (sécable en deux) et écrasé	O	1,5
Actos (pioglitazone)	cpr 15, 30 et 45 mg	Peut être écrasé	O	1,5
Adalat CR (nifédipine)	cpr à libér. contrôlée 20, 30 et 60 mg	Ne pas couper, ni écraser (perte de l'effet retard) Alternative : Aprical gouttes 20 mg/ml (D) (sans effet retard, ne pas diluer avec H_2O)	N	1
Adalat Retard (nifédipine)	cpr retard 20 mg	Ne pas couper, ni écraser (perte de l'effet retard) Alternative : Aprical gouttes 20 mg/ml (D) (sans effet retard, ne pas diluer avec H_2O)	N	1
Agenerase (amprénavir)	caps molles 50 et 150 mg	Ne pas couper, ni écraser Alternative : Agenerase solution buvable 15 mg/ml **(Attention : 20 mg/kg d'amprénavir en capsules correspond à 22.5 mg/kg en solution buvable)**	N	1,3
Agopton (lansoprazole)	caps avec granules gastro-résistants 15 et 30 mg	Peut être ouverte, mais le contenu (gastro-résistant) ne doit pas être écrasé	O !	1,2
Akineton (bipéridène)	cpr 2 mg	Peut être coupé (sécable en quatre) et écrasé	O	1,3
Akineton Retard (bipéridène)	cpr retard 4 mg	Peut être coupé (sécable en deux), mais pas écrasé (perte de l'effet retard)	N	1,3
Aldactone (spironolactone)	cpr enrobé 25, 50 et 100 mg	Peut être écrasé (l'enrobage sert à masquer l'amertume de la spironolactone) Alternative : Spironolactone suspension 2 et 10 mg/ml (UK)	O	1,3
Alkeran (melphalan)	cpr filmé 2 mg	Cytostatique : contacter le Service de pharmacie		
Amaryl (glimepiride)	cpr 1, 2, 3 et 4 mg	Peut être coupé (sécable en deux) et écrasé	O	1,3
Ampho-Moronal (amphotéricine B)	cpr 100 mg	Peut être coupé (sécable en deux) et écrasé Alternative : suspension 100 mg/ml ou cpr à sucer	O	1,3
Anafranil (clomipramine)	drag 10 et 25 mg	Peut être écrasée	O	1,3
Anafranil SR (clomipramine)	cpr retard (Divitabs) 75 mg	Peut être coupé (sécable en deux), mais pas écrasé	N	1,3
Androcur (cyprotérone acét.)	cpr 10, 50 mg	Cytostatique : contacter le Service de pharmacie		
Antra MUPS (omeprazole)	cpr avec granules gastro-résistants 10, 20 et 40 mg	Ne pas écraser Peut être dispersé dans de l'eau ou du jus (garde l'enrobage acido-résistant) Antra MUPS 5 mg = ½ cpr à 10 mg (coupe-cpr) Alternative : Oméprazole suspension 2 mg/ml dans $NaHCO_3$ 8.4% pour l'administration par sonde entérale	O !	1,3
Aphénylbarbit (phénobarbital)	cpr 15, 50, 100 et 200 mg	Peut être coupé (50, 100 et 200 mg sécables en deux) et écrasé. Alternative : suppositoires	O	1,3
Aricept (donépézil)	cpr pelliculé 5 et 10 mg	Peut être écrasé	O	1,3
Arimidex (anastrozole)	cpr pelliculé 1 mg	Cytostatique : contacter le Service de pharmacie		
Aromasin (exémestane)	drag 25 mg	Cytostatique : contacter le Service de pharmacie		
Aspirine (aspirine)	cpr 100 et 500 mg à croquer 500 mg	Peut être écrasé Alternative : cpr instant 500 mg à dissoudre dans de l'eau	O	1,2

[…]

Nom (dci)	Présentation	Couper, écraser, ouvrir, remarques	SE	Réf
Zavedos (idarubucine)	caps 5, 10 et 25 mg	Cytostatique : contacter le Service de pharmacie		
Zentel (albendazole)	cpr à croquer 400 mg	Peut être coupé (sécable en deux) et écrasé Alternative : suspension 40 mg/ml	O	1,3
Zerit (stavudine)	caps 15, 20, 30, 40 mg	Peut être ouverte et le contenu mélangé à de l'eau ou un repas Alternative : Zerit poudre pour solution 200 mg, à reconstituer avec 202 ml d'eau (D)	O	1,3
Zestoretic (lisinopril / hydro-chlorothiazide)	cpr 20 mg L / 12.5 mg H 10 mg L / 12.5 mg H	Peut être coupé (sécable en deux) et écrasé	O	1,3
Zestril (lisinopril)	cpr 5, 10, 20 et 30 mg	Peut être coupé (cpr 5 et 20 mg sécables en deux) et écrasé	O	1,3
Ziagen (abacavir)	cpr filmé 300 mg	Ne pas couper, ni écraser Alternative : Ziagen solution buvable 20 mg/ml	N	1,3
Zinat (cefuroxime)	cpr filmé 125, 250 et 500 mg	Peut être écrasé Alternative : suspension 25 mg/ml	O	1,3
Zithromax (azithromycine)	cpr filmé 250 mg	Peut être écrasé Alternative : suspension 40 mg/ml ou sachets	O	1,5
Zocor (simvastatine)	cpr 20, 40 et 80 mg	Peut être coupé (20 mg sécable en deux) et écrasé (20, 40 et 80 mg)	O	1,3
Zofran (ondansétron)	cpr filmé 4 et 8 mg	Peut être écrasé Alternatives : sirop 4 mg/5 ml ou cpr oro-dispersible Zydis 4 et 8 mg	O	1,3
Zoloft (sertraline)	cpr pelliculé 50 mg	Peut être coupé (sécable en deux) et écrasé Alternative : concentré oral 20 mg/ml	O	1,3
Zovirax (acyclovir)	cpr dispersible 200, 400 et 800 mg	Peut être dissous dans de l'eau Alternative : 80 mg/ml	O	1,3
Zyloric (allopurinol)	cpr 100 et 300 mg	Peut être coupé (sécable en deux) et écrasé	O	1,3
Zyprexa (olanzapine)	cpr filmé 2.5, 5, 10, 15 et 20 mg	Peut être écrasé	O	1,3
Zyprexa Velotab (olanzapine)	cpr orodispersible 5, 10, 15 et 20 mg	Ne pas écraser : fond dans la bouche Peut être dissous dans de l'eau ou une autre boisson (jus d'orange, jus de pomme, lait)	O	1,3
Zyrtec (cetirizine)	cpr pelliculé 10 mg	Peut être coupé (sécable en deux) et écrasé Alternative : gouttes 10 mg/ml	O	1,3
Zyvoxid (linézolide)	cpr filmé 600 mg	Peut être écrasé Alternative : suspension 20 mg/ml	O	1,4

Références :
1 Compendium suisse des médicaments 2004. http://www.documed.ch/ et E-Mediat. http://www.pharmavista.ch/ (consultés en juillet et août 2004).
2 Informations écrites ou téléphoniques obtenues auprès des fabricants.
3 Pharmatrix. Universitätsapotheke Tübingen. http://www.pharmatrix.de (consulté en juillet 2004).
4 Bulletin d'information du CAPP n° 26, Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève. 2003 (mise à jour 2004).
5 Déduction de la forme galénique et du principe actif.
6 Fichier Q/R du Service de pharmacie du CHUV.

Rédaction :
CN / PHA / CHUV / 09.2000 v. 1 (119 médicaments)
EDP / PHA / CHUV / 12.2004 v. 2 (369 médicaments) Validation PV-SD-GP-VD

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Service de pharmacie
Rue du Bugnon 46 - 1011 Lausanne

Protocole de recherche soumis à la commission d'éthique
de la recherche clinique de la faculté de médecine

Profil cinétique de 3 médicaments administrés par voie orale et par sonde naso-gastrique chez des volontaires sains.

1. Date de l'envoi du protocole à la commission d'éthique

27 avril 2004

2. Date prévue pour le début de l'étude

Dès acceptation du protocole

3. Investigateurs

Investigateur responsable

Pr. Michel Roulet	Médecin Responsable, Unité de Nutrition Clinique, CHUV, Lausanne

Investigateur en charge

Grégory Podilsky	Pharmacien, Service de Pharmacie, CHUV Lausanne

Co-Investigateurs

Dr. M. Berger	*Pharmacien, Service de Pharmacie, CHUV Lausanne*
Pr. Jérôme Biollaz	*Médecin Chef, Division de Pharmacologie Clinique, CHUV, Lausanne*
Dr. Thierry Buclin	*Medecin associé, Division de Pharmacologie Clinique, CHUV, Lausanne*
Pr. André Pannatier	*Pharmacien Chef, Service de Pharmacie, CHUV, Lausanne*
Médecin assistant	*Division de Pharmacologie Clinique, CHUV, Lausanne*
Isabelle Bordier	*Infirmière, Unité de Nutrition Clinique, CHUV, Lausanne*
Monique Appenzeller	*Laborantine, Division de Pharmacologie Clinique, CHUV, Lausanne*

Lieu de l'investigation

Département de médecine, Division de pharmacologie clinique, CHUV (aspects cliniques)

Service de pharmacie, CHUV (aspects analytiques)

Durée présumée de l'étude

6 mois

4. Mise en perspective de l'étude

La nutrition entérale est un domaine dont l'importance en thérapeutique est croissante et de mieux en mieux appréciée. Au cours des 25 dernières années, elle a connu de nombreuses évolutions et améliorations technologiques tant au niveau des nutriments que des voies et des techniques d'administration.[1]-[2] Au CHUV, en 2001 et 2002, 1351 patients ont bénéficié d'une telle assistance nutritionnelle, et ce pour une durée moyenne de 20 jours.[3]

Cette technique de soins possède comme vocation initiale le support nutritionnel. Cet accès artificiel au tractus gastro-intestinal offre toutefois aux cliniciens la possibilité d'administrer des médicaments destinés à la voie orale alors même que cette voie n'est pas fonctionnelle.

4.1 Etat des connaissances

Administrer une médication orale par sonde d'alimentation entérale est actuellement une technique couramment pratiquée en clinique. Cette technique, qui semble *a priori* légitime, ne repose dans la très grande majorité des cas sur aucune référence validée. Si l'assistance nutritionnelle entérale bénéficie de manière générale de nombreux développements technologiques (nutriments, dispositifs médicaux, techniques de soins), le devenir du médicament administré par cette voie est un domaine pratiquement inexploré. L'administration d'une forme médicamenteuse dans ce contexte est donc à considérer comme expérimentale puisque utilisant des formes pharmaceutiques potentiellement inadaptées.

L'utilisation de ces formes galéniques reste cependant incontournable. Il en découle qu'elle doit s'appuyer sur une évaluation systématique et spécifique du "processus médicament", à savoir la prescription, la préparation, l'administration et le monitoring.

A l'heure actuelle, la maîtrise de ce "processus médicaments" se fonde sur trois types de ressources.

4.1.1 Les études orientées sur certains principes actifs spécifiques

Le nombre très restreint de molécules étudiées ne permet pas une interprétation globale et systématique des phénomènes d'incompatibilité. Seule une dizaine de molécules (Tableau 1), pour la plupart de la classe des antiépileptiques, a fait l'objet d'analyses autorisant des conclusions exploitables. Il faut souligner que l'objectif principal des investigateurs était l'étude de l'interaction "médicament-nutriment", et qui plus est en monothérapie, un modèle rarement applicable en pratique.

Tableau n°1: récapitulatif des études de compatibilités médicaments-solutions nutritives

Principe actif	Nutrition Entérale étudiée	Résultat du mélange
Théophylline[4]	Osmolite	Incompatible[a]
Théophylline[5]	Ensure Ensure Plus Osmolite	Incompatible[b]
Méthyldopa[5]	Ensure Ensure Plus Osmolite	Incompatible [b]
Phenytoine[5]	Ensure Ensure Plus Osmolite Ensure	Incompatible [b]
Phenytoine[6]	Isocal	70-80% de diminution des conc. Plasmatiques [a]
Phenytoine[7]	Isocal	Incompatible [a]
Phenytoine[8]-[9]	Osmolite	Incompatible [a]
Phenytoine	Osmolite	Incompatible [b]
Phenytoine [10]	Ensure	Incompatible [a]
Phenytoine[11]	Jevity	Incompatible [a]
Aluminium / Magnesium Hydroxyde[12]	Fresubin	Incompatible [c]
Ciprofloxacine[13]	Jevity	Incompatible [a]
Ciprofloxacine[13]	Ensure	Incompatible [a]
Ciprofloxacine[13]	Ensure	Incompatible [a]
Ciprofloxacine	Ensure	Compatible
Warfarine[14]	Osmolite	Incompatible [b]
Warfarine[15]-[16]	Osmolite	Incompatible [d]
Carbamazepine[17]	Ensure	Compatible
Fluconazole[17]	Vivonex Jevity	Compatible
Diazepam[18]	Isocal Sustacal Sustacal HCN	Compatible
Propranolol[18]	Isocal Sustacal Sustacal HCN	Compatible
Sulfate de morphine[19]	Jevity Osmolite-NH Pulmocare Nutren	Compatible (20mg/ml) Incompatible [c,e] (2mg/ml)
Ranitidine[20]	Nutren Peptamen Ensure Ensure Plus	Compatible

Cephalexine[18]	Jevity Sustacal Isocal Sustacal Sustacal HCN	Compatible
Sucralfate[21]	Osmolite	Formation de bézoard

Type d'incompatibilité: [a]diminution des concentrations plasmatiques, [b]diminution des concentrations in vitro, [c]précipitation, [d]diminution du TP, [e]séparation de phase due au pH

4.1.2 Les données et connaissances galéniques

Pour administrer par sonde une dose précise de principe actif, il est impératif de choisir une spécialité qui présente des caractéristiques galéniques offrant une libération adéquate de la dose souhaitée sans entraîner l'obstruction du dispositif. Si pour y parvenir, un broyage, une dispersion et/ou une dilution de la forme sont nécessaires, il est cependant impératif que les propriétés biopharmaceutiques et pharmacocinétiques initiales soient conservées. De nombreux documents recensent les adaptations galéniques possibles pour les médicaments couramment utilisés. Ces listes ne sont toutefois pas exhaustives et sont souvent spécifiques à l'établissement qui les a élaborées.[22] - [23] - [24]

Les formes gastro-résistantes ou les formes à libération modifiée possèdent une galénique spécifique qui à priori ne doit subir aucune modification. Elles nécessitent donc une évaluation pharmaceutique spécifique afin de déterminer si la formulation est altérée par broyage, dispersion, ou solubilisation avant son instillation dans un modèle de sonde donné.[22] - [17] - [23]

4.1.3 Les recommandations générales

Ces directives visent à rationaliser et sécuriser l'administration des médicaments via les différentes sondes d'alimentation entérale. Elles sont issues pour la plupart de réflexions pluridisciplinaires et se fondent sur l'expérience pratique et le bon sens clinique.[22] - [17] - [23] - [25]- [26] - [27] - [28]

Ces documents s'articulent en général autour de 2 concepts fondamentaux:

a) l'évitement des facteurs potentiellement problématiques

b) la sensibilisation du personnel soignant à la problématique

a) L'évitement des facteurs potentiellement problématiques

- *Incompatibilité médicament-médicament*

Lorsque plusieurs spécialités pharmaceutiques différentes doivent être administrées au même moment via une sonde d'alimentation entérale, la pratique infirmière courante est généralement de mélanger les différents médicaments afin de pouvoir les administrer en un bolus unique.

En l'absence de données précises permettant d'évaluer les incompatibilités potentielles, chaque médicament devrait être administré séparément et la sonde rincée avec environ 10ml d'eau entre chaque administration. Cette pratique est très rarement appliquée faute de temps.

- *Incompatibilité médicament-sonde*

Lorsqu'une forme pharmaceutique est administrée par une sonde, des phénomènes d'adhérence et/ou d'adsorption sur la paroi du dispositif peuvent avoir lieu. Dans un tel cas, la biodisponibilité du principe actif peut s'en trouver diminuée. Afin de minimiser ces problèmes, le rinçage de la sonde avec 10ml d'eau après chaque administration est recommandé.

- *Interaction et incompatibilité médicament-nutriment*

Un médicament administré chez un patient alimenté par sonde peut être la source ou l'objet d'incompatibilités ou d'interactions, pouvant être d'ordre physique, pharmaceutique, physiologique, pharmacologique ou pharmacocinétique.

Compte-tenu du peu d'information disponible, il est préconisé d'interrompre la nutrition durant l'administration médicamenteuse. Au CHUV, les directives actuellement en vigueur préconise de stopper la nutrition 15 à 30 minutes avant cette phase d'administration et de la reprendre 15 à 30 minutes après.

- *Altération de la formulation pharmaceutique*

La modification d'une formulation galénique solide est délicate à maîtriser. De ce fait, il est recommandé d'utiliser en priorité des formes médicamenteuses liquides ou offrant une manipulation aisée dans ce contexte (formes MUPS: Multiples Units Pellets System, formes effervescentes).

- *Occlusion de la sonde d'alimentation*

Ce phénomène se produit avec une incidence moyenne de 2% à 9%, et est d'autant plus fréquent que le diamètre de la sonde est petit. L'occlusion implique le plus souvent le remplacement de la sonde, geste synonyme d'inconfort pour le patient, de charge de travail pour les soignants, de risques et de coûts supplémentaires.

Plusieurs travaux ont montré que si les causes de ce phénomène sont multiples, la formation de pharmacobézoards[1] en est sans conteste l'une des principales.

Afin d'éviter ce problème, il est conseillé aux soignants de respecter le plus strictement possible les quatre consignes évoquées ci-dessus.

b) La sensibilisation du personnel soignant à cette problématique

Les recommandations figurant dans la littérature s'avèrent d'exploitation difficile compte tenu de la structure actuelle des soins (manque de personnel, charge de travail, type de thérapie), mais témoignent d'une réelle prise de conscience face à cette problématique complexe. Il est donc important de sensibiliser et de former les soignants à la pratique de l'administration des médicaments par sonde.

4.2 La pratique au CHUV

Une étude observatoire préliminaire menée en 2001 au CHUV par le service de pharmacie dans les services de Médecine Interne A et B, dans le service de Chirurgie Générale et dans le service d'ORL a révélé de nombreuses non-conformités de la médication des patients sous assistance nutritionnelle entérale. Le nombre de médicaments et de formes galéniques différentes mélangés et administrés par sonde est très important, alors même qu'aucune donnée de stabilité n'est disponible. Les modes de préparation ne répondent à aucun standard pharmaceutique: broyage de plusieurs comprimés dans un même mortier, hygiène de préparation non standardisée, mélanges aléatoires de différentes formes galéniques. De plus, la biodisponibilité des médicaments utilisés en fonction des différents types de sonde n'a fait l'objet d'aucune évaluation préalable.

Face à ce constat, il a été jugé important de développer une recherche orientée sur la médication du sujet sous assistance nutritionnelle entérale. C'est dans ce cadre qu'il a été décidé d'étudier *in vitro* le comportement d'une polymédication administrée par sonde et dont la composition est la suivante:

a) Le *Dafalgan® (paracétamol) effervescent*, pour sa fréquence d'utilisation (54% des analgésiques utilisés) et ses caractéristiques galéniques qui sont *a priori* jugées comme adaptées à un tel mode d'administration.
b) Le *Lexotanil® (bromazépam)*, comme représentant d'un groupe thérapeutique (benzodiazépines) très fréquemment utilisé.

[1] Pharmacobézoard : amas de matières étrangères mêlées à des sécrétions digestives qui s'agrègent dans la lumière du tube digestif. Selon sa composition, on parle de trichobézoards composés de cheveux, ou de phytobézoards composés de matériaux végétaux et fibreux. Il existe aussi des bézoards formés de comprimés ou de médicaments semi-liquides.

c) L'*Antramups® (oméprazole),* pour son comportement en milieu gastro-intestinal et sa formulation galénique complexe.

d) Le *Phenydan® (phénytoine),* comme "substance témoin", car cette molécule est de loin celle qui a bénéficié du plus grand nombre d'investigations au niveau pharmaceutique et pharmacologique. Elle offre une possibilité de comparaison des résultats obtenus avec les autres substances testées.

Différentes simulations in vitro sont actuellement menées dans le secteur analytique du service de pharmacie du CHUV dans le but d'objectiver l'influence des dispositifs d'administration (sonde et tubulures) sur ce processus d'administration. Les premiers résultats montrent que la mise en contact d'une solution nutritive comme l'*Isosource® Energy* avec les 4 médicaments présentés ci-dessus, n'altère pas la stabilité de ces derniers. Compte tenu du fait que l'analyse in vitro permet d'objectiver l'état de la médication au sortir de la sonde, il est impératif de poursuivre les investigations par une étude in vivo, afin de posséder un vision complète de ce processus, et de pouvoir en cibler par la suite, les éléments problématiques majeurs. *Cette phase in vivo n'étudiera cependant pas le comportement de la phénytoine qui est quasiment la seule molécule a avoir déjà fait l'objet de plusieurs investigations de ce type.*

4.3 Buts de l'étude

Déterminer, chez des volontaires sains, le profil cinétique de 3 médicaments (Dafalgan® effervescent, Lexotanil®, Antramups®) administrés par voie orale et par sonde naso-gastrique. Il est important de préciser que la phénytoïne ayant déjà fait l'objet d'études similaires chez des volontaires sains, elle est écartée de ce protocole.

4.4 Justification de l'étude

Chaque année dans notre institution, plus d'un millier de patients reçoit une assistance nutritionnelle entérale associée à de nombreux médicaments administrés par sondes. Les répercussions de ces associations sur la cinétique médicamenteuse et, par voie de conséquence, sur l'effet thérapeutique sont largement inconnus. Dans ce contexte, il est impératif de pouvoir fournir aux acteurs de ce "processus médicaments" particulier (médecins, personnel infirmier, diététiciens et pharmaciens), des données solides concernant les spécialités pharmaceutiques couramment utilisées au CHUV. De telles données soutiendront par ailleurs la démarche de promotion de la qualité lors de la sensibilisation du personnel soignant à cette problématique. Dans cette perspective, il est

important de poursuivre l'investigation liées à ce processus d'administration, initiée par les études observatoire préliminaire

et *in vitro*, mentionnées au point 4.2.

5. Plan général

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, croisée et randomisée chez des volontaires sains. Les deux périodes d'investigation seront séparées par une période de wash-out de 28 jours.

Durée estimée de l'étude : 6 mois

6. Sélection des sujets

6.1 Nombre de sujets

Huit volontaires sains seront étudiés.

Si l'analyse statistique des résultats ne montre pas de différence significative entre les 2 modes d'administration, mais montre néanmoins une tendance à une différence cliniquement significative, 8 autres (si nécessaire 16) volontaires pourront être inclus dans ce protocole.

6.2 Critères d'inclusion

Sujets masculins et féminins, âgées de 18 à 40 ans, en bonne santé capables de donner un consentement libre et éclairé. Ils recevront une information complète et objective par l'un des investigateurs, recevront une feuille d'information ainsi qu'une feuille de consentement qu'ils remettront après l'avoir signée.

Chaque volontaire sera soumis à une anamnèse médicale par un médecin de la division de pharmacologie clinique. Un prélèvement sanguin sera effectué à cette occasion.

6.3 Critères d'exclusion

Personne prenant régulièrement des médicaments (excepté une contraception hormonale).

Personne souffrant de sinusite chronique

Personne présentant des troubles de la crase

Personne ayant des antécédents d'ulcères gastro-intestinaux

Femme enceinte

Femme sans contraception adéquate (pilule contraceptive, stérilet, contraception mécanique).

Personne ayant participé à une étude clinique dans les 2 mois précédents le début de l'étude

Personne ayant fait un don de sang dans les 2 mois précédents le début de l'étude

Personne présentant une allergie connue à 1 composant des médicaments testés

Personne présentant un BMI supérieur à 30 kg/m^2

7. Méthode d'investigation

7.1 Partie clinique

Cette étude sera effectuée dans la division de pharmacologie clinique, au sixième étage de l'hôpital de Beaumont. Elle sera structurée pour chaque volontaire en 2 périodes d'investigations distinctes.

Chaque volontaire se verra administrer simultanément les 3 spécialités pharmaceutiques, à deux reprises, une fois par l'intermédiaire d'une sonde naso-gastrique et une fois par la voie orale classique, selon une séquence randomisée.

7.1.1 Administration des médicaments via une sonde naso-gastrique

Chaque sujet se présentera à 7h30 dans la Division de Pharmacologie Clinique. Un médecin ou une infirmière de l'Unité de Nutrition Clinique lui posera une sonde naso-gastrique selon la technique standard en vigueur. La modèle de sonde utilisé sera une Sonde d'alimentation CH/FR 8 Freka®, de 120cm en polyuréthane (diamètre interne 2.1mm, diamètre externe 2.8mm).

Par la suite, le volontaire sera alimenté en continu à raison de 30kcal/kg/j, avec une solution nutritive d'Isosource Energy (1.5kcal/ml) et ce par l'intermédiaire d'une pompe. Ceci nécessitera que le volontaire reste hospitalisé pendant la nuit. Durant les 24 premières heures d'alimentation entérale, chaque volontaire bénéficiera d'un apport hydrique oral fixé à 500ml. Le volontaire restera en pharmacologie clinique mais pourra y déambuler. Le lendemain matin, 23h. après le début de l'alimentation, un cathéter veineux sera posé au niveau de l'avant bras. Une heure plus tard, le volontaire recevra via la sonde, en moins de 5 minutes, 3mg de bromazépam (Lexotanil®), 20mg d'oméprazole (AntraMUPS®) et 500mg de paracétamol (Dafalgan Effervescent)®. La préparation et l'administration de ces 3 médicaments seront effectuées selon les recommandations actuellement en vigueur au CHUV. Des prélèvements sanguins de 10 ml seront collectés avant, puis à 20', 40', 60', 90', 2h, 3h, 4h, 6h, 8h, 12h, 24h et 48h après l'instillation des 3 médicaments. Après chaque prélèvement, le cathéter sera flushé avec 3ml de NaCl 0.9%.

Afin de reproduire au mieux la situation réelle, le volontaire devra rester en position couché avec le tronc légèrement surélevé durant toute la journée. Des levées temporaires seront autorisées pour les soins de base. Après le prélèvement sanguin de 12h., la nutrition entérale sera stoppée et la sonde retirée. Le volontaire quittera alors la Division Pharmacologie Clinique, mais devra s'y représenter pour les prélèvements de 24h et 48h.

7.1.2 Administration des médicaments par voie orale

La veille du jour d'étude, le volontaire se présentera dans la Division de Pharmacologie Clinique à 7h30, 12h et 18h30 afin d'y prendre les 3 repas de la journée préparés spécifiquement par le service de restauration du CHUV. Aucune autre prise alimentaire ne sera autorisée durant cette journée, et le volume de boisson autorisé sera de 1500 ml. Entre les repas, le volontaire est libre de quitter la Division de Pharmacologie Clinique.

Le jour de l'étude, le sujet se présentera dans la Division de Pharmacologie Clinique à 7h30. Un cathéter veineux sera posé dans l'avant bras par un médecin de la Division de Pharmacologie Clinique. Le volontaire avalera ensuite en moins de 5 minutes, un comprimé de 20mg d'Antramups® (oméprazole), 1 comprimé de 3mg de Lexotanil® (bromazepam) et 1 comprimé de 1g de Dafalgan® effervescent (paracétamol). La préparation et l'administration des ces 3 médicaments seront effectuées selon la pratique courante. Des échantillons de sang de 10ml) seront collectés avant, puis à 20', 40', 60', 90', 2h, 3h, 4h, 6h, 8h, 12h, 24h et 48h après l'ingestion des 3 médicaments. Après chaque prélèvement, le cathéter sera flushé avec 3ml de NaCl 0.9%. Durant toute la journée d'étude, le patient devra conserver une position couchée, le tronc légèrement surélevé identique à celle observée dans la phase précédemment décrite. Des levées temporaires seront autorisées pour les soins de base.

Après le prélèvement sanguin de 12h., le volontaire quittera la Division de Pharmacologie Clinique, mais devra s'y représenter pour le prélèvement de 24h et de 48h.

8. Surveillance médicale

Les volontaires seront pris en charge dans la division de Pharmacologie clinique du CHUV durant tout la période d'alimentation entérale ainsi que durant les 12h suivant la prise des 3 médicaments. Ils seront sous la surveillance d'un médecin de la division de pharmacologie clinique ainsi que de l'investigateur responsable.

9. Rôle du personnel infirmier

Aucun

10. Médicaments

Bromazépam

Le bromazepam - Lexotanil® - est une spécialité pharmaceutique enregistrée en Suisse.

Ce principe actif, de la classe des benzodiazépines, possède quatre propriétés pharmacologiques principales, l'anxiolyse, la sédation, la myorelaxation et l'action anticonvulsivante. Ces différents effets pharmacologiques sont dus à l'action de ces molécules sur les récepteurs GABAergiques de type A.

Après la prise orale du bromazépam, la concentration plasmatique maximale est atteinte en l'espace de deux heures. Le bromazépam est métabolisé au niveau du foie et sa demi-vie d'élimination est d'environ 20h.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés lors de l'utilisation de bromazepam sont des sédations, somnolences, ataxies et parésies. D'autres effets moins fréquents peuvent être observés comme des vertiges, des céphalés, ou des troubles gastro-intestinaux.

Paracétamol

Le paracétamol - Dafalgan® - comprimé effervescent est une spécialité pharmaceutique enregistrée en Suisse.

Les propriétés pharmacologiques de cette molécule sont liées à l'inhibition de la cyclo-oxygénase et des prostaglandines qui s'exerce au niveau central.

Le paracétamol est rapidement absorbé après avoir été administré oralement, et atteint son pic plasmatique dans un délai de 30 à 60min. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 2 h.

Les effets indésirables associés à la prise de paracétamol sont rares et généralement légers, malgré quelques réactions hématologiques comme thrombocytopénies, leucopénies, pancytopénies, neutropénies et agranulocytoses. Des rash cutanés ainsi que d'autres réactions d'hypersensibilité ont été observés occasionnellement. [28]

Oméprazole

L'oméprazole - Antramups® - est une spécialité pharmaceutique enregistrée en Suisse.

Cet inhibiteur de la pompe à protons agit spécifiquement sur les cellules pariétales où il s'y concentre au niveau du compartiment acide des canalicules intracellulaires. Là, il est converti en un composé très réactif, qui donnent lieu à des liaisons covalentes irréversibles avec l'enzyme H^+/K^+ - ATPase, appelée la "pompe à protons". Cet effet qui inhibe de façon prolongée la sécrétion acide basale comme la sécrétion stimulée, a été mesuré pendant 24h. chez des volontaires sains.

Suite à l'ingestion d'une dose unique, l'oméprazole est rapidement absorbé, et les concentrations plasmatiques maximales apparaissent en 1 à 3h. La demi-vie d'élimination plasmatique de l'oméprazole est généralement inférieure à une heure.

Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés lors de la prise d'oméprazole sont les céphalées, les diarrhées et les rash cutanés.[29]

Solution nutritive

Chaque volontaire recevra 30kcal/kg/24h. sous la forme d'une solution d'Isosource Energy®. Cette formule nutritive couramment utilisée au CHUV, possède une composition standard de protéines (5.7g/100ml), de lipides (6.2g/100ml), d'hydrates de carbone (10g/100ml) et de fibres (<1g/100ml). Son pH est d'environ 7.4 et son osmolarité d'environ 300 mOsm/l. L'administration entérale de cette solution sera effectuée au moyen d'une sonde naso-gastrique.

Analyses envisagées

- Méthode analytique

L'HPLC (High Pressure Liquid Chromatography) est la méthode analytique retenue pour doser les médicaments à partir des prélèvements sanguins. Le système de détection utilisé doit permettre d'identifier et de quantifier les substances présentes dans l'effluent.

Le bromazépam, le paracétamol et l'oméprazole seront dosés dans le secteur analytique du service de pharmacie du CHUV selon des méthodes décrites dans la littérature.

- Pharmacocinétique

Sur la base des valeurs de concentrations plasmatiques obtenues pour le bromazépam, le paracétamol et l'oméprazole, les paramètres pharmacocinétiques suivants seront déterminés: C_{max}, T_{max}, AUC, $T_{1/2}$, k_e.

Pour chaque volontaire, les 2 profils pharmacocinétiques obtenus après les deux phases d'investigation seront comparés au moyen d'une analyse de variances.

11. Evaluation des risques

Prise de bromazépam, de paracétamol, et d'oméprazole

Compte-tenu de l'administration unique d'une faible dose de chaque médicaments, le risque d'effets indésirables majeurs est faible. Le volontaire sera sous surveillance médicale durant les 12h qui suivront l'administration des médicaments.

Pose de la sonde naso-gastrique

La pose d'une sonde naso-gastrique est un geste simple, qui est toutefois susceptible d'entraîner de phénomènes comme douleur, épistaxis, nausées et vomissements, reflux gastro-oesophagiens, odynophagie, régurgitation et bronchoaspiration. Ce geste sera effectué par un médecin ou une infirmière de l'Unité de Nutrition Clinique du CHUV.

Prise de sang

Le volume total de sang prélevé durant toute l'étude pour chaque volontaire sera de 270 ml, soit moins que le volume prélevé en une fois par le Centre de Transfusion lors d'un don de sang. (cf. Documents annexés)

12. Information et consentement

cf. Documents annexés

13. Financement

Les coûts de cette étude couvrant le dédommagement et les repas des volontaires, les médicaments et les dispositifs médicaux ainsi que les analyses seront supportées par le service de Pharmacie du CHUV.

14. Confidentialité des données

Les données concernant les volontaires participant à cette étude seront anonymisées. Les investigateurs assurent la confidentialité des informations recueillies durant cet essai clinique. Seules les données pourront être publiées dans un journal médical et de manière à ne pas permettre l'identification des sujets.

15. Informations au personnel soignant médical et paramédical

Avant le début de l'étude, le personnel impliqué sera informé lors d'un colloque et pourra poser toutes questions en relation avec l'étude.

16. Assurance

Pour les volontaires participant à cette étude clinique, les dommages éventuels en relation avec l'étude sont couverts par l'assurance responsabilité civile du CHUV. La copie de l'attestation se trouve en annexe.

Pr M. Roulet	**Lieu**	**Date**
Pr A. Pannatier	**Lieu**	**Date**
G. Podilsky	**Lieu**	**Date**

17. Références

1. Hébuterne X., *Technique de la nutrition entérale : matériel, solutions, modalités d'administration*, in *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. 1998, SFNEP: Paris. p. 445-463.
2. Randall, H.T., *Sixth annual Jonathan E. Rhoads lecture. Enteral nutrition: tube feeding in acute and chronic illness.* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1984. **8**(2): p. 113-36.
3. Unité de Nutrition Clinique - CHUV, *Statistiques annuelles*. 2002: Lausanne.
4. Gal P., L.R., *Interference with oral theophylline absorption by continuous nasogastric feeding.* Therapeutic Drug Monitoring, 1986. **8**(4): p. 421-423.
5. Holtz, L., J. Milton, and J.K. Sturek, *Compatibility of medications with enteral feedings.* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1987. **11**(2): p. 183-6.
6. Bauer, L.A., *Interference of oral phenytoin absorption by continuous nasogastric feedings.* Neurology, 1982. **32**(5): p. 570-2.
7. Worden, J.P., Jr., C.A. Wood, Jr., and C.H. Workman, *Phenytoin and nasogastric feedings.* Neurology, 1984. **34**(1): p. 132.
8. Saklad, J.J., R.H. Graves, and W.P. Sharp, *Interaction of oral phenytoin with enteral feedings.* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1986. **10**(3): p. 322-3.
9. Weinryb, J. and R. Cogen, *Interaction of nasogastric phenytoin and enteral feeding solution [letter].* J Am Geriatr Soc, 1989. **37**(2): p. 195-6.
10. Longe, R.L. and O.B. Smith, *Phenytoin interaction with an oral feeding results in loss of seizure control.* J Am Geriatr Soc, 1988. **36**(6): p. 542-4.
11. Rodman, D.P., T.L. Stevenson, and T.R. Ray, *Phenytoin malabsorption after jejunostomy tube delivery.* Pharmacotherapy, 1995. **15**(6): p. 801-5.
12. Valli, C., et al., *Interaction of nutrients with antacids: a complication during enteral tube feeding [letter].* Lancet, 1986. **1**(8483): p. 747-8.
13. Healy, D.P., M.C. Brodbeck, and C.E. Clendening, *Ciprofloxacin absorption is impaired in patients given enteral feedings orally and via gastrostomy and jejunostomy tubes.* Antimicrob Agents Chemother, 1996. **40**(1): p. 6-10.
14. Kuhn, T.A., et al., *Recovery of warfarin from an enteral nutrient formula.* Am J Hosp Pharm, 1989. **46**(7): p. 1395-9.

15. Martin, J.E. and D.M. Lutomski, *Warfarin resistance and enteral feedings.* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1989. **13**(2): p. 206-8.
16. Petretich, D.A., *Reversal of osmolite-warfarin interaction by changing warfarin administration time [letter].* Clin Pharm, 1990. **9**(2): p. 93.
17. Gilbar, P.J., *A guide to enternal drug administration in palliative care.* J Pain Symptom Manage, 1999. **17**(3): p. 197-207.
18. Strom, J.G., Jr. and S.W. Miller, *Stability of drugs with enteral nutrient formulas.* Dicp, 1990. **24**(2): p. 130-4.
19. Udeani, G.O., J. Bass, and T.P. Johnston, *Compatibility of oral morphine sulfate solution with enteral feeding products.* Ann Pharmacother, 1994. **28**(4): p. 451-5.
20. Crowther, R.S., R. Bellanger, and K.E. Szauter, *In vitro stability of ranitidine hydrochloride in enteral nutrient formulas.* Ann Pharmacother, 1995. **29**(9): p. 859-62.
21. Anderson, W., G. Weatherstone, and C. Veal, *Esophageal medication bezoar in a patient receiving enteral feedings and sucralfate.* Am J Gastroenterol, 1989. **84**(2): p. 205-6.
22. Commun N., et al., *Nutrition Entérale et Médicaments.* La Pharmacie Hospitalière Française, 1992: p. 1947-1961.
23. Atbib A., F.J.R., Veillet B., Saint Martin F., Poujol H., *Nutrition entérale par sonde: administration de médicaments solides destinés à la voie orale.* Pharmacie Hospitalière Française, 1996. **118**: p. 187-196.
24. Service d'Epidémiologie et d'Hygiène, *Protocole d'administration entérale des médicaments.* 1997, Centre Hospitalier Universitaire: Dijon.
25. Dipiro J. T., et al., *Nutrition and Nutritional Disorders*, in *Pharmacotherapy, A Pathophysiologic Approach.* 1997. p. 2776-2784.
26. Lourenco, *Enteral feeding: Drug/nutrient interaction.* Clin Nutr, 2001. **20**: p. 187-93.
27. Thomson, F.C., Naysmith M.R., and L. S.A., *Managing drug therapy in patients receiving enteral and parenteral nutrition.* Hospital Pharmacist, 2000. **7**: p. 155-164.
28. Engle, K.K. and T.E. Hannawa, *Techniques for administering oral medications to critical care patients receiving continuous enteral nutrition.* Am J Health Syst Pharm, 1999. **56**(14): p. 1441-4.
29. Pharmaceutical Press, *Martindale, The complete drug reference*. Thirty-third edition ed, ed. Sean C. Sweetman. 2002, London - Chicago.

UNIVERSITE DE LAUSANNE

FACULTE DE BIOLOGIE ET DE MEDECINE
COMMISSION D'ETHIQUE
DE LA RECHERCHE CLINIQUE
RUE DU BUGNON 21-CH-1005 LAUSANNE

PROF. M. BURNIER
PRESIDENT

SECRETARIAT CENTRAL
TEL. +41 21 692 50 08
FAX +41 21 692 50 05

SOUS-COMMISSION I
PRESIDENT PROF. M. BURNIER
TEL. : +41 21 314 61 00

SOUS-COMMISSION II
PRESIDENT DR F. GOMEZ, PD, MER
TEL. : +41 21 314 05 96

SOUS-COMMISSION III (PSYCHIATRIE)
PRESIDENT PROF. J. GASSER
TEL. : +41 21 643 64 65

Prof. Michel Roulet
Médecin Responsable
Unité de Nutrition Clinique
CHUV
1011 Lausanne

Lausanne, le 5 mai 2004

Avis de la Commission d'Ethique de la recherche clinique

Monsieur et cher Collègue,

Lors de sa séance du **2 mars 2004**, la Commission d'Ethique de la recherche clinique, Sous-Commission II (composition détaillée en page 4) a procédé à une évaluation approfondie du projet de recherche désigné ci-après :

Protocole 43/04 : Profil cinétique de 3 médicaments administrés par voie orale et par sonde naso-gastrique chez des volontaires sains

Investigateur :

Prof. Michel Roulet
Médecin Responsable
Unité de Nutrition Clinique
CHUV
1011 Lausanne

Copie : Prof. André Pannatier, Chef de Service Pharmacie, Direction, CHUV, 1011 Lausanne

La Commission d'Ethique de la recherche clinique, Sous-Commission II, base son appréciation sur les documents soumis les 10 février 2004 et 20 avril 2004, soit :

- Protocole en français du 27.04.04
- Formulaire de consentement
- Information écrite aux volontaires du 28.04.04
- Lettre du Prof. A. Pannatier du 10 février 2004
- Lettre du Prof. A. Pannatier du 4 mars 2004 (erreur de la Commission, cette lettre est datée du 4 mars 2004 et non du 13 février 2004)
- Lettre du 20 avril 2004
- Affiche de recrutement

☒ procédure ordinaire ☐ procédure simplifiée ☐ évaluation ultérieure

La Commission d'Ethique arrête l'**avis** suivant :

☒ **A Avis positif**
☐ **B Avis positif assorti de recommandations** (v. page 3 et suiv.)
Information écrite à la Commission d'éthique suffisante ☐
☐ **C Avis conditionnel** (v. page 3 et suiv.)
Evaluation ultérieure par la Commission d'éthique nécessaire ☐
Information écrite à la Commission d'éthique suffisante ☐
☐ **D Avis négatif motivé (et explication pour réexamen)** (v. page 3 et suiv.)
☐ **E Avis justifié de ne pas entrer en matière** (v. page 3 et suiv.)

L'avis s'applique également aux autres investigateurs mentionnés dans la demande d'évaluation, travaillant dans des sites de recherche relevant du champ de compétence de la Commission d'Ethique de la recherche clinique.

Pour mémoire : **Obligations de l'investigateur**
Les produits testés et de comparaison (médicaments et dispositifs médicaux) doivent être fabriqués, évalués et utilisés conformément aux règles de l'art visant à en garantir la qualité et la sécurité.
Devoir de signaler : a) immédiatement tout événement indésirable grave (seriou s adverse events)
b) toute information devenant disponible au cours de l'essai et ayant des conséquences directes pour la sécurité des sujets et la poursuite de l'essai
c) Modification du protocole
d) Fin ou arrêt prématuré de l'essai
Rapport intermédiaire : une fois par année
Notification d'essais de médicaments auprès de Swissmedic et de dispositifs médicaux auprès de l'OFSP (en cas d'étude sponsorisée, cette tâche incombe au promoteur)
Rapport final

Emolument : Fr. 100.-

La Commission d'éthique, Sous-Commission II :

Dr Pascal Meylan, PD, MER
Médecin adjoint

swissmedic

Formulaire de notification
pour les essais cliniques de médicaments

Confirmation de notification
pour les essais cliniques de médicaments

(à remplir par le promoteur)

1.	Promoteur / adresse	Prof. A. Pannatier, Pharmacien chef CHUV, Service de pharmacie, Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne
1a.	Personne en Suisse désignée au sens de l'art. 7 de l'Ordonnance (Oclin) / adresse	
1b.	Organisme de recherche (CRO)	
2.	Investigateur responsable / adresse	
2a.	Autres investigateurs responsables, liste mise à jour (datée)	Pr. Michel Roulet , Médecin responsable CHUV, Unité de Nutrition Clinique, Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne
3.	Essai clinique / titre / N° du protocole	Profil cinétique de 3 médicaments administrés par voie orale et par sonde naso-gastrique chez des volontaires sains. N° 43/04
4.	Médicament d'essai	Bromazepam (Lexotanil) Oméprazole (Antramups) Paracétamol (Dafalgan)

A laisser en blanc!

Numéro de référence de l'essai clinique: 2004 DR 1 2 7 6

Il est confirmé que l'essai clinique décrit a été enregistré à l'Institut suisse des produits thérapeutiques. L'essai clinique peut commencer dès réception de cette confirmation de notification (art. 15, al. 2 de l'Ordonnance sur les essais cliniques de produits thérapeutiques, OClin du 17.10.2001).

Swissmedic · Erlachstrasse 8 · CH-3000 Bern 9 · www.swissmedic.ch · Tel. +41 31 322 03 87 · Fax +41 31 322 04 33

swissmedic

Formulaire de notification
pour les essais cliniques de médicaments

2004 DR 1 2 7 6

swissmedic
Schweizerisches Heilmittelinstitut
Institut suisse des produits thérapeutiques
Istituto svizzero per gli agenti terapeutici
Swiss Agency for Therapeutic Products

Berne, 16 SEP. 2004

Dr. med. Y. Chautems

Swissmedic · Erlachstrasse 8 · CH-3000 Bern 9 · www.swissmedic.ch · Tel. +41 31 322 03 87 · Fax +41 31 322 04 33

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Service de pharmacie
Rue du Bugnon 46 - 1011 Lausanne

INFORMATION ECRITE AUX VOLONTAIRES

Profil cinétique de 3 médicaments administrés par voie orale et par sonde naso-gastrique chez des volontaires sains.

De plus en plus de patients hospitalisés bénéficient d'un apport nutritionnel entéral[1] liquide par l'intermédiaire d'une sonde naso-gastrique. Ces petits tuyaux souples qui permettent d'amener la nourriture dans l'estomac, servent aussi à administrer des médicaments destinés à la voie orale.
La majorité des médicaments ne sont pas conçus pour être utilisés de cette manière, et il n'existe pratiquement pas d'information précisant la façon de procéder dans cette situation.
En conséquence, lorsque l'on administre un médicament par une sonde naso-gastrique, on ignore généralement quelles conséquences ce mode de faire exercera sur l'effet thérapeutique attendu.
Nous nous proposons donc d'étudier le comportement de 3 médicaments fréquemment utilisés au CHUV lorsqu'ils sont administrés simultanément par une sonde naso-gastrique.

Déroulement de l'étude
Sélection des sujets: vous pourrez participer à cette étude si vous êtes un homme ou une femme entre 18 et 40 ans, en bonne santé habituelle. Vous ne devez pas souffrir de sinusite chronique, d'ulcère gastro-intestinal, ni de troubles de la coagulation. Vous ne devez par ailleurs pas souffrir d'obésité *(IMC > 30kg/m²)* [2]. Dans les 2 mois précédents le début de l'étude, vous ne devez pas avoir fait don de votre sang et ni avoir participé à une autre étude clinique. Si vous êtes une femme, vous ne devez pas être enceinte et vous devez adopter une contraception adéquate (pilule contraceptive, stérilet, contraception mécanique) durant toute la période de l'étude; *un test de grossesse sera effectuée lors de la visite d'inclusion.*

Périodes de tests: cette étude comporte 2 périodes d'investigation de 48h. séparées par un intervalle de 28 jours. L'ordre dans lequel vous effectuerez ces 2 périodes sera tiré au sort.

Période d'investigation A
Le premier jour d'investigation aura pour but de standardiser votre alimentation. Vous devrez donc vous limiter aux repas qui vous seront servis et pour lesquels vous devrez vous présenter dans la division de pharmacologie clinique du CHUV, au 6ème étage de l'hôpital Beaumont à 7h30, 12h00 et 18h30. Durant ce premier jour, le volume totale de boisson autorisé sera de 1,5 litres.
Le deuxième jour, vous vous présenterez à jeun à 7h30. Un cathéter sera installé dans une veine de l'avant-bras afin de permettre les prélèvements de sang nécessaires à l'étude. A 8h00, vous prendrez successivement 1 comprimé de Lexotanil®, 1 comprimé d'Antramups® ainsi qu'un comprimé de Dafalgan® Effervescent.
Durant toute cette journée, vous devrez conserver une position couchée, le tronc légèrement surélevé, mais vous pourrez cependant vous lever temporairement pour vos soins de base.
Vous recevrez au cours de cette journée 3 repas préparés par le service de restauration du CHUV.
Après le dernier prélèvement sanguin de la journée, soit à 20h00, vous pourrez quitter la division de Pharmacologie Clinique, pour vous y représenter les 2 jours suivants à 8h00 pour les 2 derniers prélèvements de sang.
Compte-tenu des effets potentiels du Lexotanil® sur la vigilance et la concentration, nous vous demandrons de ne pas conduire durant les 24h qui suivront l'ingestion du médicament.
Période d'investigation B
Le premier jour d'investigation aura pour but d'habituer votre organisme à une alimentation entérale en continu. Vous devrez donc vous présenter à 7h30 dans la division de pharmacologie clinique du CHUV, au 6ème étage de

[1] Apport nutritionnel entéral: alimentation à texture liquide et homogène qui remplace les repas, lorsqu'on ne peut plus se nourrir par la bouche
[2] *IMC : Indice de masse corporelle qui se calcule par le rapport entre le poids (en kilogrammes) divisé par la taille (en mètres) élevée au carré. A partir de cette définition, des seuils ont été indiqués pour définir une insuffisance pondérale (obésité 30kg/m²)*

l'hôpital Beaumont. On vous posera une sonde naso-gastrique (petit tuyau que l'on passe par le nez et qui est descendu avec précaution jusque dans l'estomac). La pose, bien qu'indolore, peut être ressentie désagréablement. Une fois la sonde mise en place, on ne la sent plus. Ce dispositif n'empêche ni de respirer, ni d'avaler.
Vous serez alimenté en continu par cette voie durant 24h., avec une solution nutritive standard, ce qui nécessite votre hospitalisation durant la nuit.
Le deuxième jour, à 7h30, un cathéter sera posé dans une veine de l'avant-bras pour les prélèvements sanguins. A 8h00, on vous administrera par la sonde-nasogastrique, un mélange liquide contenant 1 comprimé dispersé de Lexotanil®, 1 comprimé dispersé d'Antramups ainsi qu'1 comprimé dissout de Dafalgan® effervescent.
Durant toute cette journée, vous devrez conserver une position couchée, le tronc légèrement surélevé, mais vous pourrez cependant vous lever temporairement pour vos soins de base.
Vous continuerez d'être alimenté durant cette journée par la sonde naso-gastrique.
Après le dernier prélèvement sanguin de la journée, soit à 20h00, la sonde naso-gastrique vous sera retirée et vous pourrez quitter la division de Pharmacologie Clinique. Vous devrez vous y représenter les 2 jours suivants à 8h00 pour les 2 derniers prélèvements de sang.
Compte-tenu des effets potentiels du Lexotanil® sur la vigilance et la concentration, nous vous demandrons de ne pas conduire durant les 24h qui suivront l'ingestion du médicament.

Schéma de l'étude

Période d'investigation A

Lundi	*Mardi*	*Mercredi*	*Jeudi*
	7h30 Pose cathéter		
	8h00 Prise médicaments	**8h00** Prise de sang 24h.	**8h00** Prise de sang 48h.
8h30 Repas 1	Journée d'étude		
Temps libre			
12h30 Repas 2	**12h30** Repas 2		
Temps libre	Journée d'étude		
18h30 Repas 3	**18h00** Repas 3		
Temps libre	**20h00** Prise de sang 12h		

Période d'investigation B

Lundi	*Mardi*	*Mercredi*	*Jeudi*
7h30 Pose sonde naso-gastrique	**7h30** Pose cathéter		
	8h00 Prise médicaments	**8h00** Prise de sang 24h.	**8h00** Prise de sang 48h.
Journée à l'hôpital	Journée d'étude		
Nuit a l'hôpital	**20h00** Prise de sang 12h + Retrait sonde		

Prélèvements sanguins: au cours des 2 périodes d'investigations, les récoltes de sang seront faites chaque 20 minutes durant la première heure, puis chaque heure durant les 3 heures suivantes. Par la suite, une série de 5 prélèvements sera effectuée selon le schéma suivant: à 6h., 8h., 12h., 24h. et 48h. après la prise de médicaments. Il vous sera prélevé un volume total de 130 ml de sang lors de chaque période.

Risques liés à l'étude

Chaque période d'investigation exige la pose d'un cathéter dans une veine de l'avant-bras. En plus des désagréments liés à la piqûre, chaque pose entraîne un risque très faible d'hématome ou de phlébite au point de ponction. Le volume total de sang prélevé durant l'étude (y compris la prise de sang lors de la visite d'inclusion) sera de 270 ml soit environ 180 ml de moins que le volume prélevé en une demi-heure par le Centre de Transfusion lors d'un don de sang.
La période B d'investigation nécessite la pose d'une sonde naso-gastrique. C'est un geste simple, qui sera effectué par un médecin ou une infirmière spécialisée et qui, outre les désagréments liés la mise en place de la sonde, peut s'accompagner de petits saignements de nez, de nausées et vomissements, de reflux gastro-oesophagiens, de régurgitation et de gênes gastriques. Des diarrhées peuvent apparaître suite à l'alimentation par sonde.

Risques liés aux médicaments

Lexotanil® (Bromazépam)
Vous recevrez 3mg de bromazepam sous la forme d'un comprimé de Lexotanil®.
Ce médicament est utilisé en cas d'humeur anxieuse, de tension nerveuse, d'agitation et d'insomnie due à l'anxiété et à la tension.
Les effets indésirables de ce médicament s'observant surtout au début d'un traitement, peuvent se manifester par une somnolence ou une fatigue diurne. Des troubles de la mémoire, des maux de tête, une vision dédoublée, des troubles de l'estomac et des intestins ainsi que des éruptions cutanées ont été rarement signalés.

Dafalgan® (Paracétamol)
Vous recevrez 1g de paracétamol sous la forme d'un comprimé effervescent de Dafalgan®.
Ce médicament est utilisé pour le traitement à court terme des douleurs, et contre la fièvre. Dans de très rares cas, des réactions d'hypersensibilité peuvent se produire sous la forme de tuméfactions de la peau et des muqueuses, éruptions cutanées, nausées, détresse respiratoire ou asthme.

Antramups® (Oméprazole)
Vous recevrez 20mg d'oméprazole sous la forme d'un comprimé d'Antramups®. Ce médicament ayant pour effet de diminuer l'acidité gastrique, il est employé principalement dans le traitement des ulcères gastriques et duodénaux, des brûlures épigastriques et des renvois acides.
Quelques effets indésirables comme des maux de tête, diarrhées, constipation, ballonnements, maux de ventre, nausées, vomissements, démangeaisons et réactions cutanées ont été occasionnellement observés.

Solution nutritive
Lorsque vous serez alimenté par sonde naso-gastrique, vous recevrez 30kcal/kg/24h. sous la forme d'une solution d'Isosource Energy®. Cette formule nutritive couramment utilisée au CHUV, possède une composition standard de protéines, de lipides, d'hydrates de carbone et de fibres. Suite à l'administration de ce type de nutriments, des diarrhées peuvent survenir occasionnellement.

Conditions de participation

Votre participation à cette étude est libre. Vous ne devez donner votre consentement qu'après avoir reçu toute l'information voulue sur les investigations dont vous ferez l'objet, uniquement si vous avez obtenu des réponses claires à toutes vos questions, et après un temps de réflexion suffisant. Vous recevrez un dédommagement financier pro rata temporis (fixé à 1000 CHF pour la totalité de l'étude) pour votre participation à cette étude. Vous conservez le droit d'interrompre à tout moment votre participation, qu'elles qu'en soient vos raisons.

Vous avez la garantie que tout ce que nous apprendrons à votre sujet dans le cadre de cette étude sera rigoureusement couvert par le secret médical. Néanmoins, toutes les données recueillies pendant l'étude pourront être utilisées à des fins de publication, la confidentialité de ces informations étant sauvegardée. De votre côté, vous aurez accès, si vous le souhaitez, à tous les documents vous concernant dans le cadre de cette étude.

Assurance

Si dans le cadre de cette étude, vous deviez subir un dommage, il sera pris en charge par l'assurance responsabilité civile du CHUV.

Lausanne, le 11 mars 2007

Investigateur en charge
Podilsky Grégory, pharmacien
Service de pharmacie, CHUV
Tél.: 021 / 314.42.86

Investigateur responsable
Pr. Michel Roulet, médecin
Unité de Nutrition Clinique, CHUV
Tél. : 021 / 314.35.81

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Service de pharmacie
Rue du Bugnon 46 - 1011 Lausanne

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Profil cinétique de 3 médicaments administrés par voie orale et par sonde naso-gastrique chez des volontaires sains.

Le soussigné :

- accepte volontairement et sans contrainte de prendre part à l'étude mentionnée ci-dessus, et de collaborer pleinement à sa réalisation.
- confirme avoir été informé sur les objectifs et le déroulement de l'étude mentionnée ci-dessus.
- confirme avoir reçu, lu attentivement et compris les informations écrites fournies en annexe, informations à propos desquelles il a pu poser toutes les questions qu'il souhaitait.
- confirme avoir été informé des risques éventuels et des obligations liées à sa participation à l'étude.
- *confirme avoir été informé que si, dans le cadre de cette étude, il devait subir un dommage, il serait pris en charge par l'assurance responsabilité civile du CHUV.*
- atteste qu'un temps de réflexion suffisant lui a été accordé.
- a été informé du fait qu'il peut interrompre à tout instant sa participation à l'étude sans préjudice d'aucune sorte.
- consent à ce que les données recueillies pendant l'étude puissent être transmises à des personnes extérieures (Autorités d'enregistrement), la confidentialité des informations le concernant étant sauvegardée.
- s'engage à signaler spontanément au médecin assistant tout phénomène inattendu survenant durant l'étude et à se conformer aux recommandations du médecin responsable de l'étude.

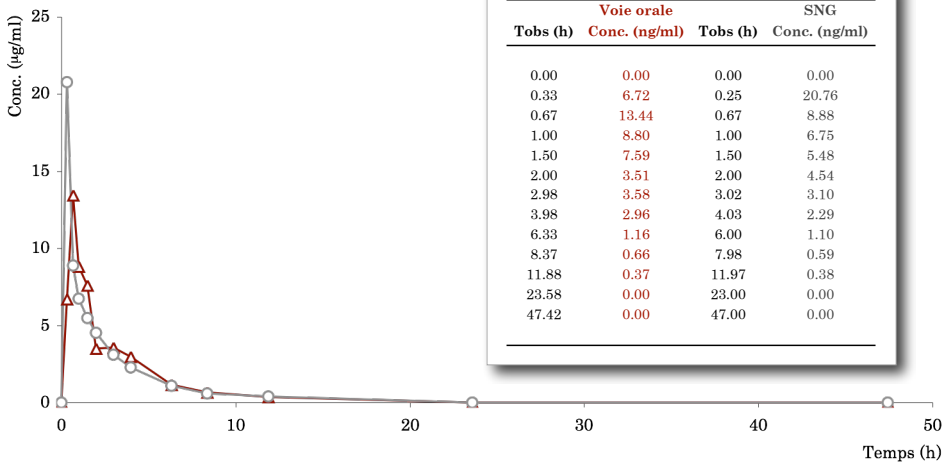
Date: .....

Nom, prénom et signature du volontaire: .....

.....

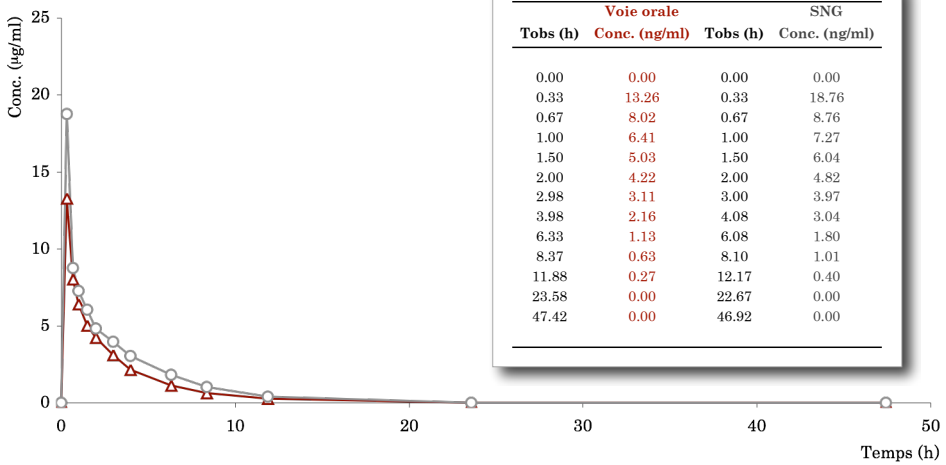
Investigateur en charge	**Co-investigateur**
Podilsky Grégory, Pharmacien	....., Médecin assistant
Service de pharmacie, CHUV	Division de pharmacologie clinique, CHUV
Tél.: 021 / 314.42.86	Tél.: 021 / 314. .....

Volontaire 1



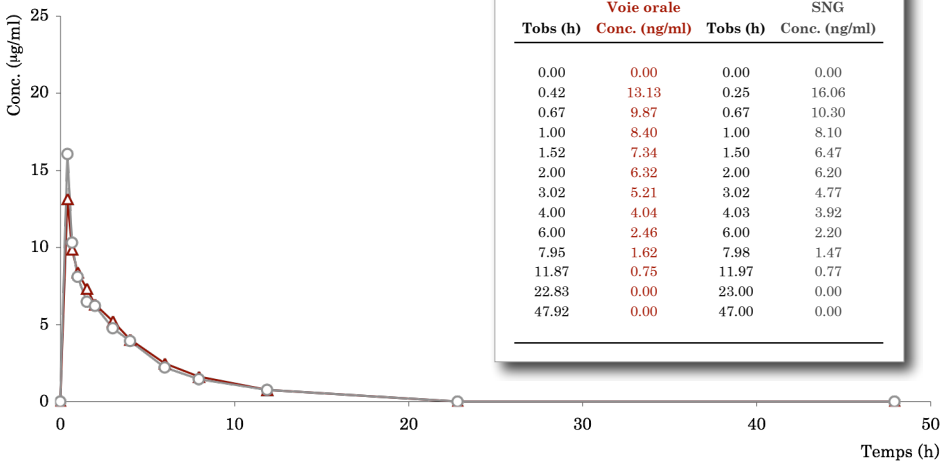
Voie orale		SNG	
Tobs (h)	Conc. (ng/ml)	Tobs (h)	Conc. (ng/ml)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.33	6.72	0.25	20.76
0.67	13.44	0.67	8.88
1.00	8.80	1.00	6.75
1.50	7.59	1.50	5.48
2.00	3.51	2.00	4.54
2.98	3.58	3.02	3.10
3.98	2.96	4.03	2.29
6.33	1.16	6.00	1.10
8.37	0.66	7.98	0.59
11.88	0.37	11.97	0.38
23.58	0.00	23.00	0.00
47.42	0.00	47.00	0.00

Volontaire 2



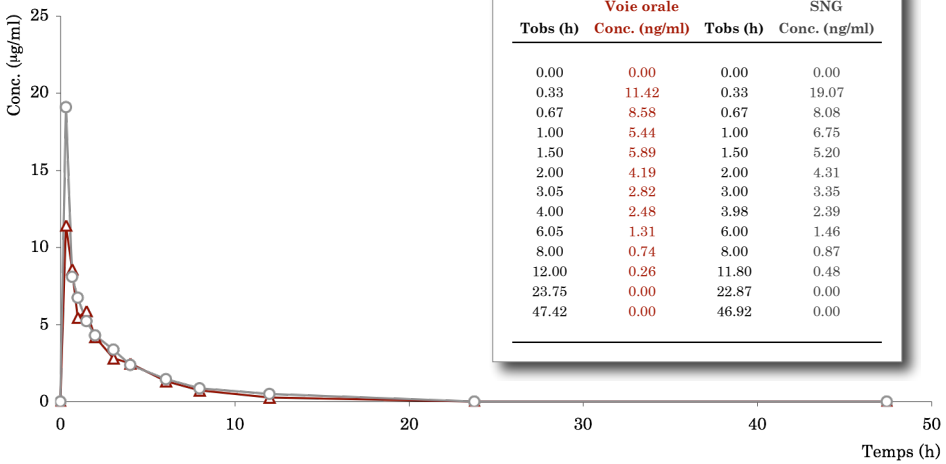
Voie orale		SNG	
Tobs (h)	Conc. (ng/ml)	Tobs (h)	Conc. (ng/ml)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.33	13.26	0.33	18.76
0.67	8.02	0.67	8.76
1.00	6.41	1.00	7.27
1.50	5.03	1.50	6.04
2.00	4.22	2.00	4.82
2.98	3.11	3.00	3.97
3.98	2.16	4.08	3.04
6.33	1.13	6.08	1.80
8.37	0.63	8.10	1.01
11.88	0.27	12.17	0.40
23.58	0.00	22.67	0.00
47.42	0.00	46.92	0.00

Volontaire 3



Voie orale		SNG	
Tobs (h)	Conc. (ng/ml)	Tobs (h)	Conc. (ng/ml)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.42	13.13	0.25	16.06
0.67	9.87	0.67	10.30
1.00	8.40	1.00	8.10
1.52	7.34	1.50	6.47
2.00	6.32	2.00	6.20
3.02	5.21	3.02	4.77
4.00	4.04	4.03	3.92
6.00	2.46	6.00	2.20
7.95	1.62	7.98	1.47
11.87	0.75	11.97	0.77
22.83	0.00	23.00	0.00
47.92	0.00	47.00	0.00

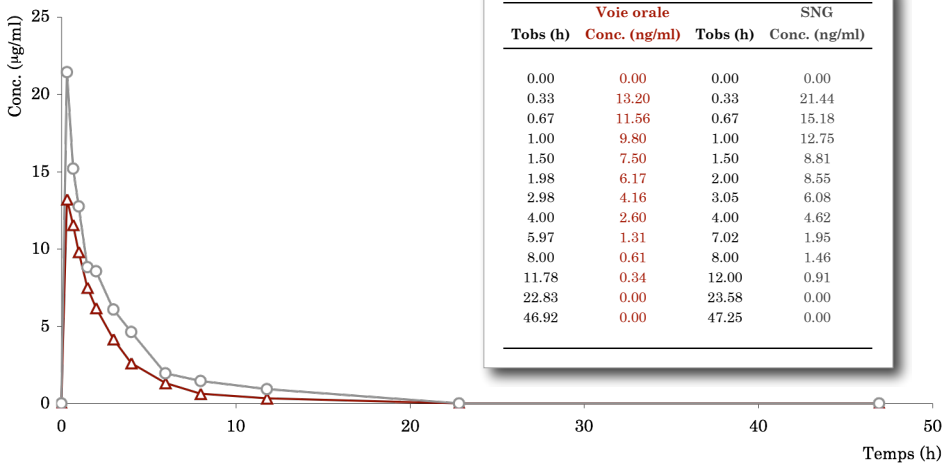
Volontaire 4



Voie orale		SNG	
Tobs (h)	Conc. (ng/ml)	Tobs (h)	Conc. (ng/ml)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.33	11.42	0.33	19.07
0.67	8.58	0.67	8.08
1.00	5.44	1.00	6.75
1.50	5.89	1.50	5.20
2.00	4.19	2.00	4.31
3.05	2.82	3.00	3.35
4.00	2.48	3.98	2.39
6.05	1.31	6.00	1.46
8.00	0.74	8.00	0.87
12.00	0.26	11.80	0.48
23.75	0.00	22.87	0.00
47.42	0.00	46.92	0.00

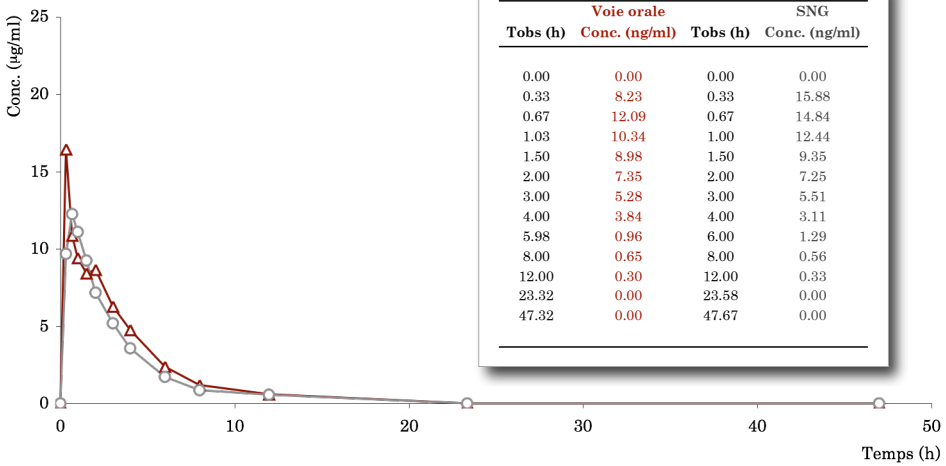
Concentrations plasmatiques de paracétamol observées chez les volontaires 1 *à* 4*, après l'administration d'une dose unique de* 1000*mg, par voie orale* (△) *et par SNG* (○).

Volontaire 5



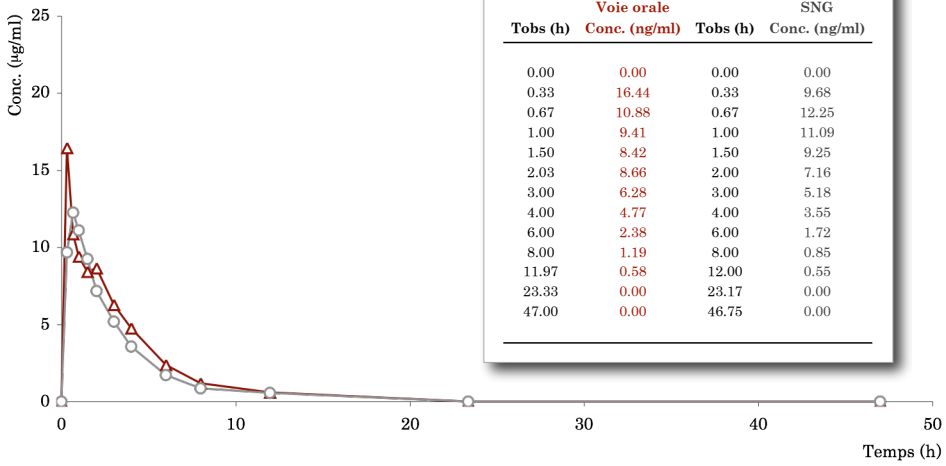
Voie orale		SNG	
Tobs (h)	Conc. (ng/ml)	Tobs (h)	Conc. (ng/ml)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.33	13.20	0.33	21.44
0.67	11.56	0.67	15.18
1.00	9.80	1.00	12.75
1.50	7.50	1.50	8.81
1.98	6.17	2.00	8.55
2.98	4.16	3.05	6.08
4.00	2.60	4.00	4.62
5.97	1.31	7.02	1.95
8.00	0.61	8.00	1.46
11.78	0.34	12.00	0.91
22.83	0.00	23.58	0.00
46.92	0.00	47.25	0.00

Volontaire 6



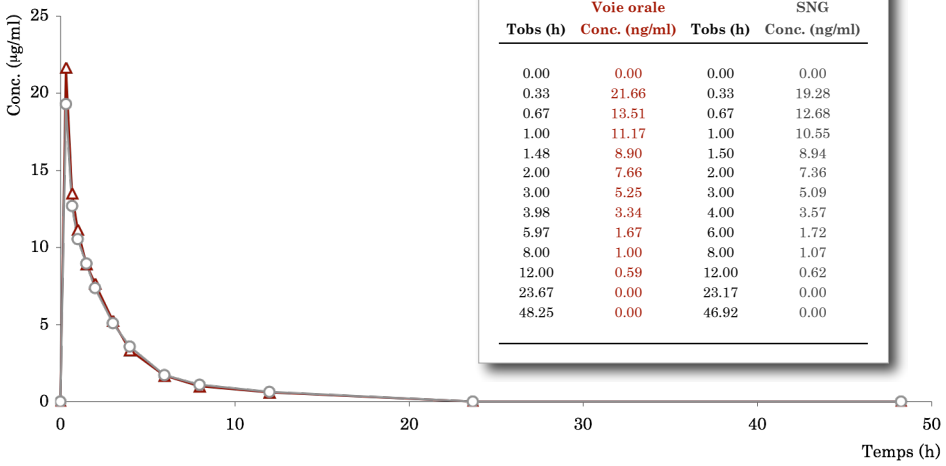
Voie orale		SNG	
Tobs (h)	Conc. (ng/ml)	Tobs (h)	Conc. (ng/ml)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.33	8.23	0.33	15.88
0.67	12.09	0.67	14.84
1.03	10.34	1.00	12.44
1.50	8.98	1.50	9.35
2.00	7.35	2.00	7.25
3.00	5.28	3.00	5.51
4.00	3.84	4.00	3.11
5.98	0.96	6.00	1.29
8.00	0.65	8.00	0.56
12.00	0.30	12.00	0.33
23.32	0.00	23.58	0.00
47.32	0.00	47.67	0.00

Volontaire 7



Voie orale		SNG	
Tobs (h)	Conc. (ng/ml)	Tobs (h)	Conc. (ng/ml)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.33	16.44	0.33	9.68
0.67	10.88	0.67	12.25
1.00	9.41	1.00	11.09
1.50	8.42	1.50	9.25
2.03	8.66	2.00	7.16
3.00	6.28	3.00	5.18
4.00	4.77	4.00	3.55
6.00	2.38	6.00	1.72
8.00	1.19	8.00	0.85
11.97	0.58	12.00	0.55
23.33	0.00	23.17	0.00
47.00	0.00	46.75	0.00

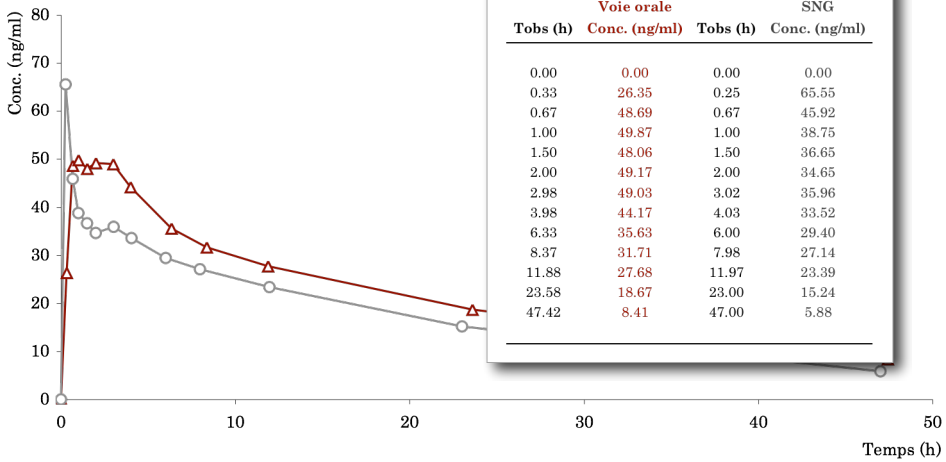
Volontaire 8



Voie orale		SNG	
Tobs (h)	Conc. (ng/ml)	Tobs (h)	Conc. (ng/ml)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.33	21.66	0.33	19.28
0.67	13.51	0.67	12.68
1.00	11.17	1.00	10.55
1.48	8.90	1.50	8.94
2.00	7.66	2.00	7.36
3.00	5.25	3.00	5.09
3.98	3.34	4.00	3.57
5.97	1.67	6.00	1.72
8.00	1.00	8.00	1.07
12.00	0.59	12.00	0.62
23.67	0.00	23.17	0.00
48.25	0.00	46.92	0.00

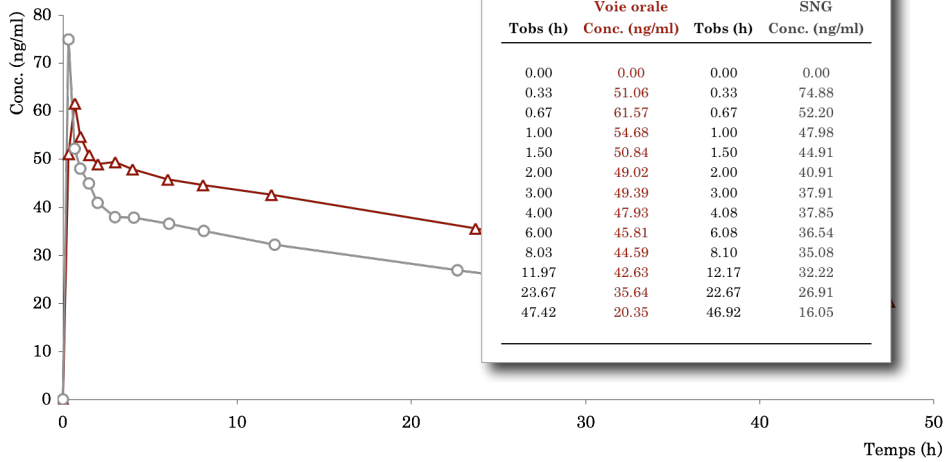
Concentrations plasmatiques de paracétamol observées chez les volontaires 5 *à* 8*, après l'administration d'une dose unique de* 1000*mg, par voie orale* (△) *et par SNG* (○).

Volontaire 1



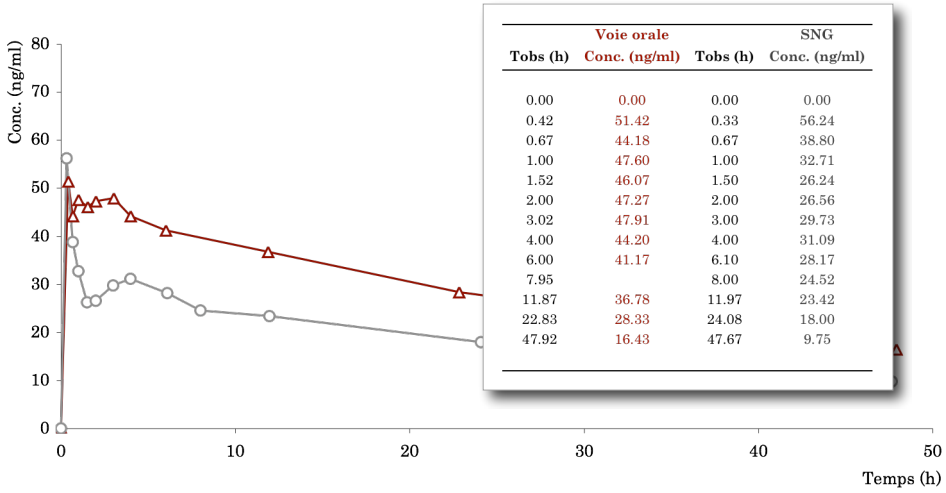
Voie orale		SNG	
Tobs (h)	Conc. (ng/ml)	Tobs (h)	Conc. (ng/ml)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.33	26.35	0.25	65.55
0.67	48.69	0.67	45.92
1.00	49.87	1.00	38.75
1.50	48.06	1.50	36.65
2.00	49.17	2.00	34.65
2.98	49.03	3.02	35.96
3.98	44.17	4.03	33.52
6.33	35.63	6.00	29.40
8.37	31.71	7.98	27.14
11.88	27.68	11.97	23.39
23.58	18.67	23.00	15.24
47.42	8.41	47.00	5.88

Volontaire 2



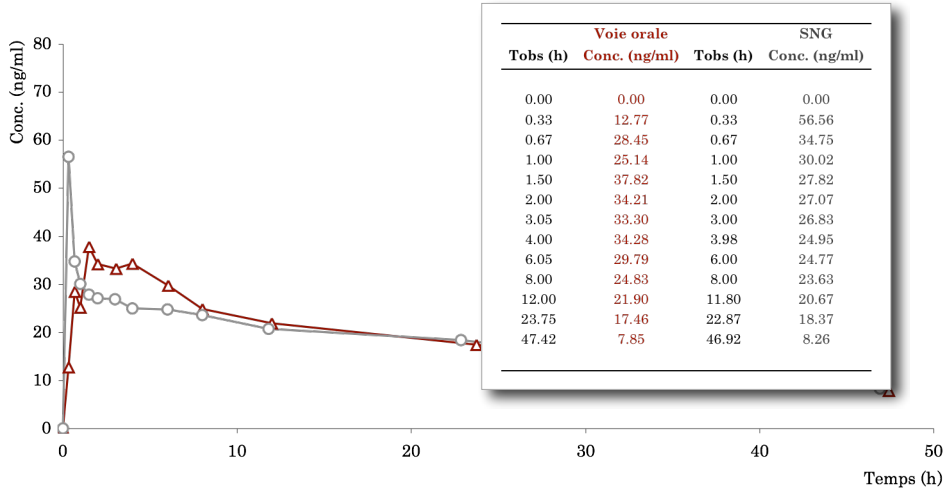
Voie orale		SNG	
Tobs (h)	Conc. (ng/ml)	Tobs (h)	Conc. (ng/ml)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.33	51.06	0.33	74.88
0.67	61.57	0.67	52.20
1.00	54.68	1.00	47.98
1.50	50.84	1.50	44.91
2.00	49.02	2.00	40.91
3.00	49.39	3.00	37.91
4.00	47.93	4.08	37.85
6.00	45.81	6.08	36.54
8.03	44.59	8.10	35.08
11.97	42.63	12.17	32.22
23.67	35.64	22.67	26.91
47.42	20.35	46.92	16.05

Volontaire 3



Voie orale		SNG	
Tobs (h)	Conc. (ng/ml)	Tobs (h)	Conc. (ng/ml)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.42	51.42	0.33	56.24
0.67	44.18	0.67	38.80
1.00	47.60	1.00	32.71
1.52	46.07	1.50	26.24
2.00	47.27	2.00	26.56
3.02	47.91	3.00	29.73
4.00	44.20	4.00	31.09
6.00	41.17	6.10	28.17
7.95		8.00	24.52
11.87	36.78	11.97	23.42
22.83	28.33	24.08	18.00
47.92	16.43	47.67	9.75

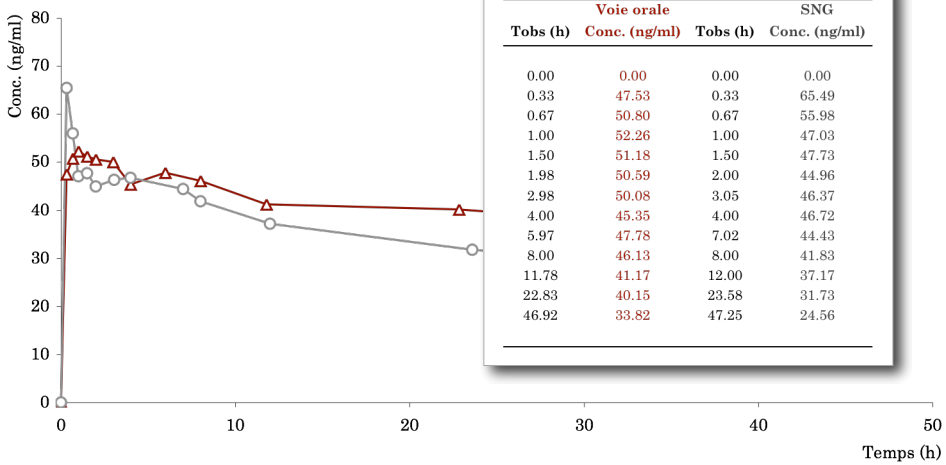
Volontaire 4



Voie orale		SNG	
Tobs (h)	Conc. (ng/ml)	Tobs (h)	Conc. (ng/ml)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.33	12.77	0.33	56.56
0.67	28.45	0.67	34.75
1.00	25.14	1.00	30.02
1.50	37.82	1.50	27.82
2.00	34.21	2.00	27.07
3.05	33.30	3.00	26.83
4.00	34.28	3.98	24.95
6.05	29.79	6.00	24.77
8.00	24.83	8.00	23.63
12.00	21.90	11.80	20.67
23.75	17.46	22.87	18.37
47.42	7.85	46.92	8.26

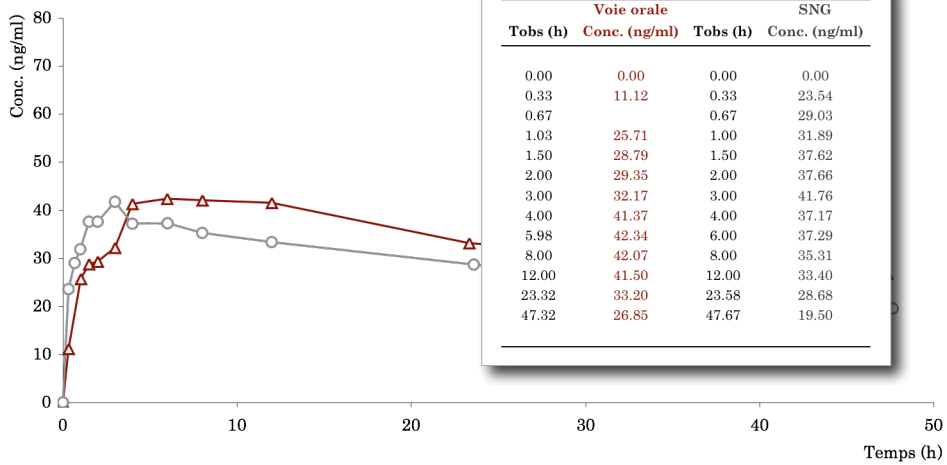
Concentrations plasmatiques de bromazépam observées chez les volontaires 1 *à* 4*, après l'administration d'une dose unique de* 3*mg, par voie orale* (△) *et par SNG* (○).

Volontaire 5



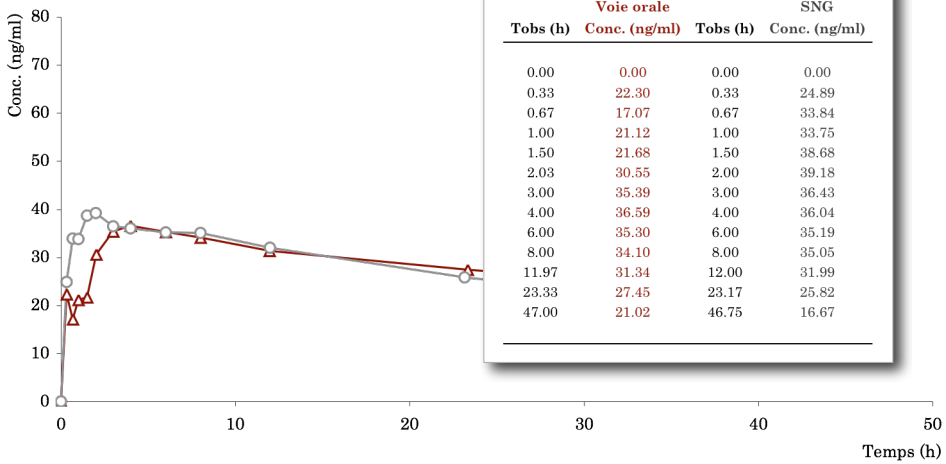
Voie orale		SNG	
Tobs (h)	Conc. (ng/ml)	Tobs (h)	Conc. (ng/ml)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.33	47.53	0.33	65.49
0.67	50.80	0.67	55.98
1.00	52.26	1.00	47.03
1.50	51.18	1.50	47.73
1.98	50.59	2.00	44.96
2.98	50.08	3.05	46.37
4.00	45.35	4.00	46.72
5.97	47.78	7.02	44.43
8.00	46.13	8.00	41.83
11.78	41.17	12.00	37.17
22.83	40.15	23.58	31.73
46.92	33.82	47.25	24.56

Volontaire 6



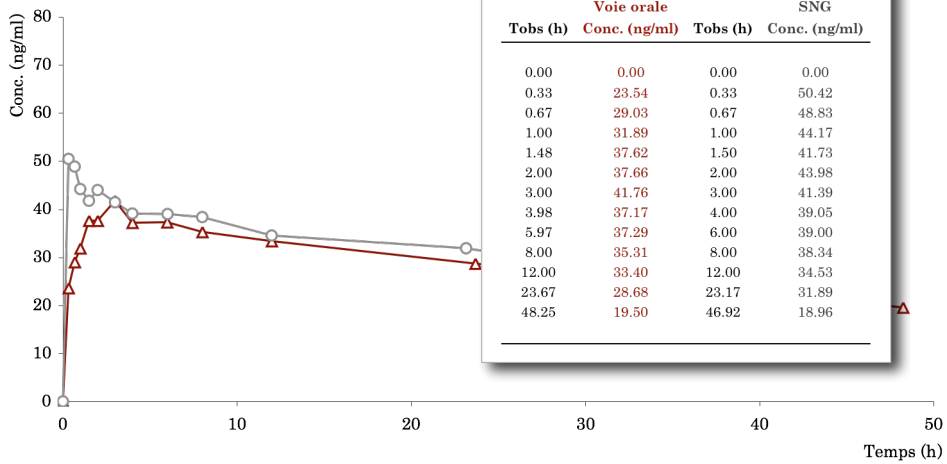
Voie orale		SNG	
Tobs (h)	Conc. (ng/ml)	Tobs (h)	Conc. (ng/ml)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.33	11.12	0.33	23.54
0.67		0.67	29.03
1.03	25.71	1.00	31.89
1.50	28.79	1.50	37.62
2.00	29.35	2.00	37.66
3.00	32.17	3.00	41.76
4.00	41.37	4.00	37.17
5.98	42.34	6.00	37.29
8.00	42.07	8.00	35.31
12.00	41.50	12.00	33.40
23.32	33.20	23.58	28.68
47.32	26.85	47.67	19.50

Volontaire 7



Voie orale		SNG	
Tobs (h)	Conc. (ng/ml)	Tobs (h)	Conc. (ng/ml)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.33	22.30	0.33	24.89
0.67	17.07	0.67	33.84
1.00	21.12	1.00	33.75
1.50	21.68	1.50	38.68
2.03	30.55	2.00	39.18
3.00	35.39	3.00	36.43
4.00	36.59	4.00	36.04
6.00	35.30	6.00	35.19
8.00	34.10	8.00	35.05
11.97	31.34	12.00	31.99
23.33	27.45	23.17	25.82
47.00	21.02	46.75	16.67

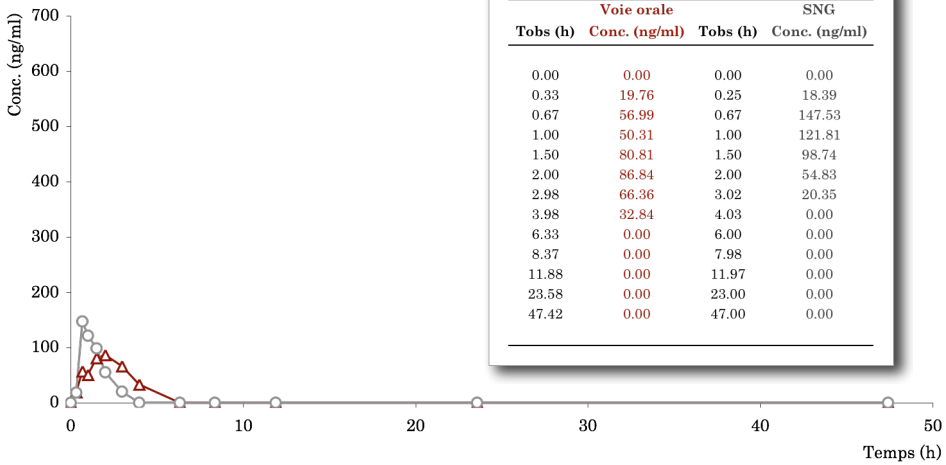
Volontaire 8



Voie orale		SNG	
Tobs (h)	Conc. (ng/ml)	Tobs (h)	Conc. (ng/ml)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.33	23.54	0.33	50.42
0.67	29.03	0.67	48.83
1.00	31.89	1.00	44.17
1.48	37.62	1.50	41.73
2.00	37.66	2.00	43.98
3.00	41.76	3.00	41.39
3.98	37.17	4.00	39.05
5.97	37.29	6.00	39.00
8.00	35.31	8.00	38.34
12.00	33.40	12.00	34.53
23.67	28.68	23.17	31.89
48.25	19.50	46.92	18.96

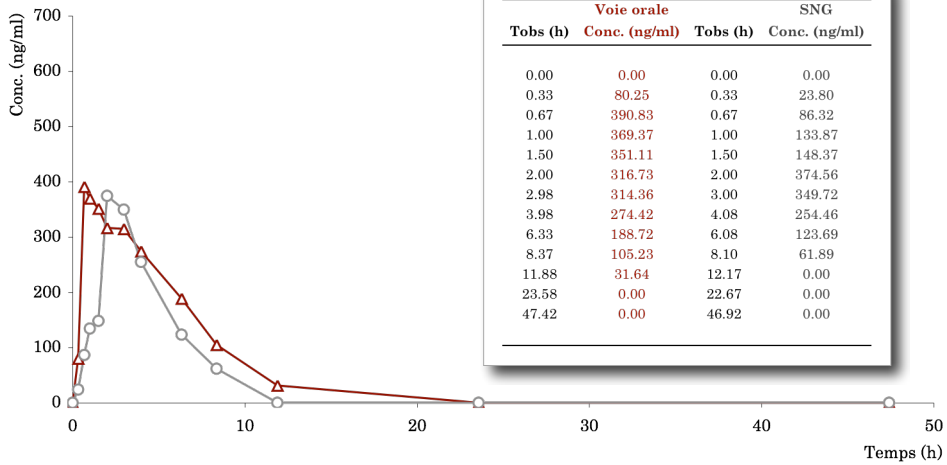
Concentrations plasmatiques de bromazépam observées chez les volontaires 5 *à* 8*, après l'administration d'une dose unique de* 3*mg, par voie orale* (△) *et par SNG* (○).

Volontaire 1



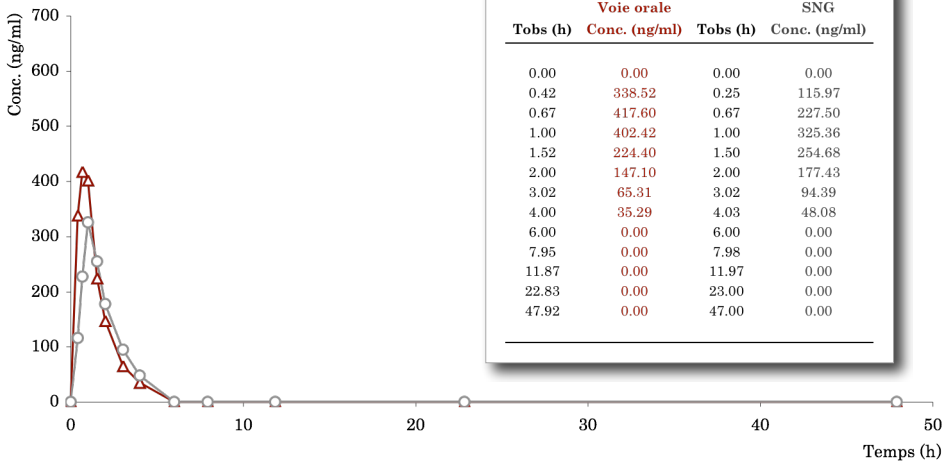
Voie orale		SNG	
Tobs (h)	Conc. (ng/ml)	Tobs (h)	Conc. (ng/ml)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.33	19.76	0.25	18.39
0.67	56.99	0.67	147.53
1.00	50.31	1.00	121.81
1.50	80.81	1.50	98.74
2.00	86.84	2.00	54.83
2.98	66.36	3.02	20.35
3.98	32.84	4.03	0.00
6.33	0.00	6.00	0.00
8.37	0.00	7.98	0.00
11.88	0.00	11.97	0.00
23.58	0.00	23.00	0.00
47.42	0.00	47.00	0.00

Volontaire 2



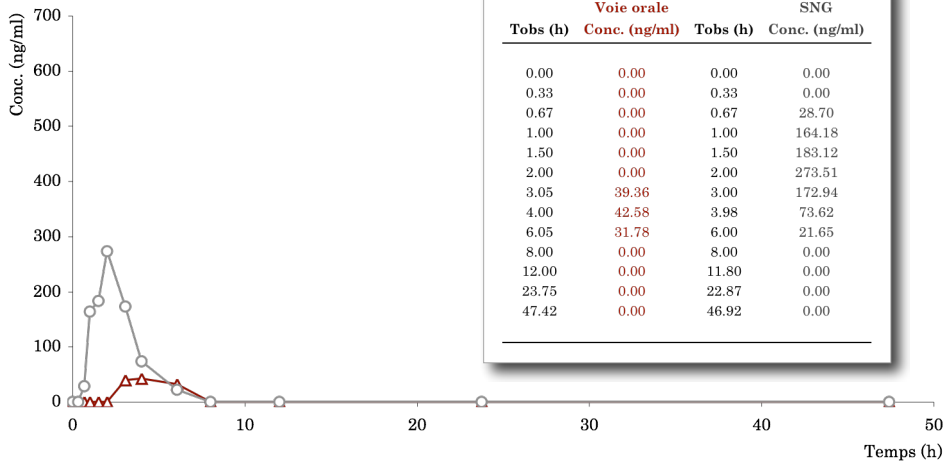
Voie orale		SNG	
Tobs (h)	Conc. (ng/ml)	Tobs (h)	Conc. (ng/ml)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.33	80.25	0.33	23.80
0.67	390.83	0.67	86.32
1.00	369.37	1.00	133.87
1.50	351.11	1.50	148.37
2.00	316.73	2.00	374.56
2.98	314.36	3.00	349.72
3.98	274.42	4.08	254.46
6.33	188.72	6.08	123.69
8.37	105.23	8.10	61.89
11.88	31.64	12.17	0.00
23.58	0.00	22.67	0.00
47.42	0.00	46.92	0.00

Volontaire 3



Voie orale		SNG	
Tobs (h)	Conc. (ng/ml)	Tobs (h)	Conc. (ng/ml)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.42	338.52	0.25	115.97
0.67	417.60	0.67	227.50
1.00	402.42	1.00	325.36
1.52	224.40	1.50	254.68
2.00	147.10	2.00	177.43
3.02	65.31	3.02	94.39
4.00	35.29	4.03	48.08
6.00	0.00	6.00	0.00
7.95	0.00	7.98	0.00
11.87	0.00	11.97	0.00
22.83	0.00	23.00	0.00
47.92	0.00	47.00	0.00

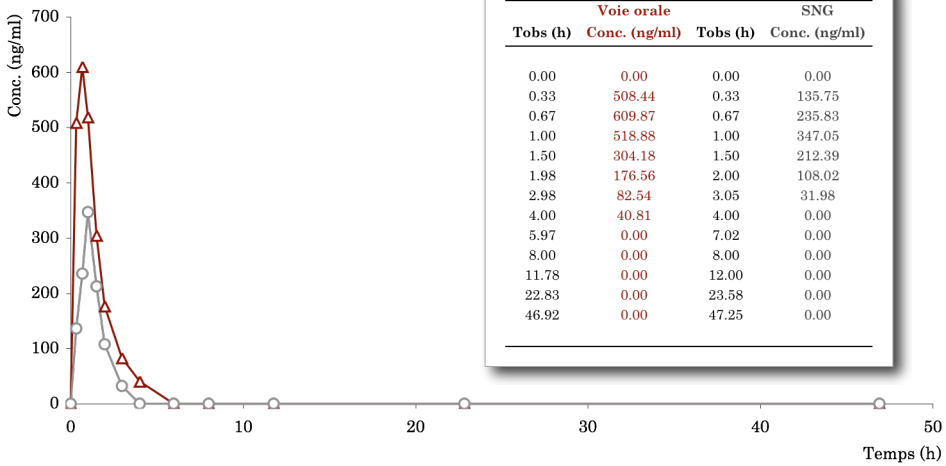
Volontaire 4



Voie orale		SNG	
Tobs (h)	Conc. (ng/ml)	Tobs (h)	Conc. (ng/ml)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.33	0.00	0.33	0.00
0.67	0.00	0.67	28.70
1.00	0.00	1.00	164.18
1.50	0.00	1.50	183.12
2.00	0.00	2.00	273.51
3.05	39.36	3.00	172.94
4.00	42.58	3.98	73.62
6.05	31.78	6.00	21.65
8.00	0.00	8.00	0.00
12.00	0.00	11.80	0.00
23.75	0.00	22.87	0.00
47.42	0.00	46.92	0.00

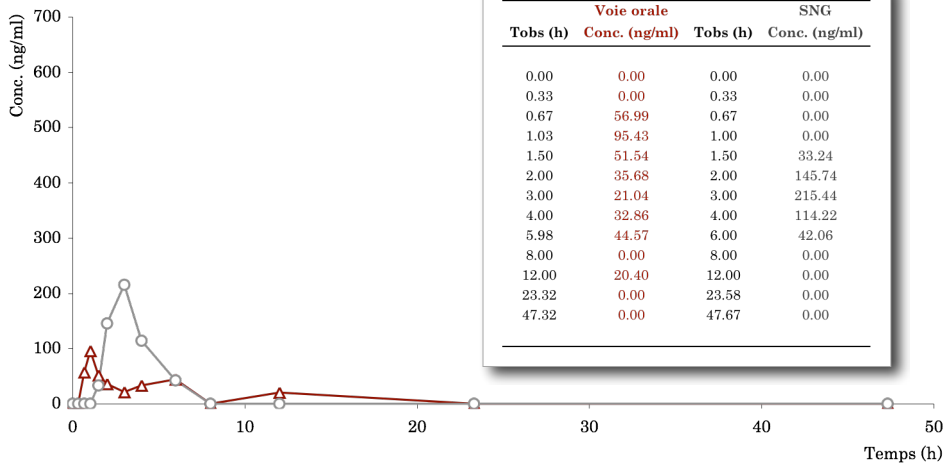
Concentrations plasmatiques d'oméprazole observées chez les volontaires 1 *à* 4*, après l'administration d'une dose unique de* 20*mg, par voie orale* (△) *et par SNG* (○).

Volontaire 5



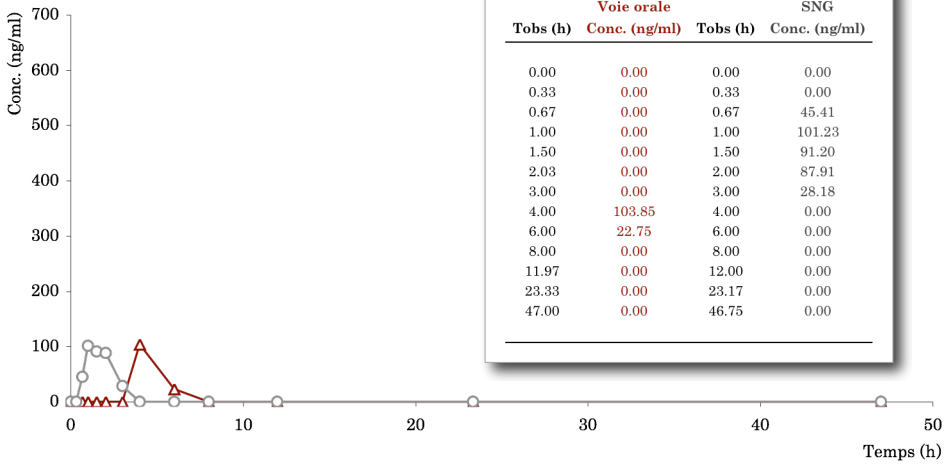
Voie orale		SNG	
Tobs (h)	Conc. (ng/ml)	Tobs (h)	Conc. (ng/ml)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.33	508.44	0.33	135.75
0.67	609.87	0.67	235.83
1.00	518.88	1.00	347.05
1.50	304.18	1.50	212.39
1.98	176.56	2.00	108.02
2.98	82.54	3.05	31.98
4.00	40.81	4.00	0.00
5.97	0.00	7.02	0.00
8.00	0.00	8.00	0.00
11.78	0.00	12.00	0.00
22.83	0.00	23.58	0.00
46.92	0.00	47.25	0.00

Volontaire 6



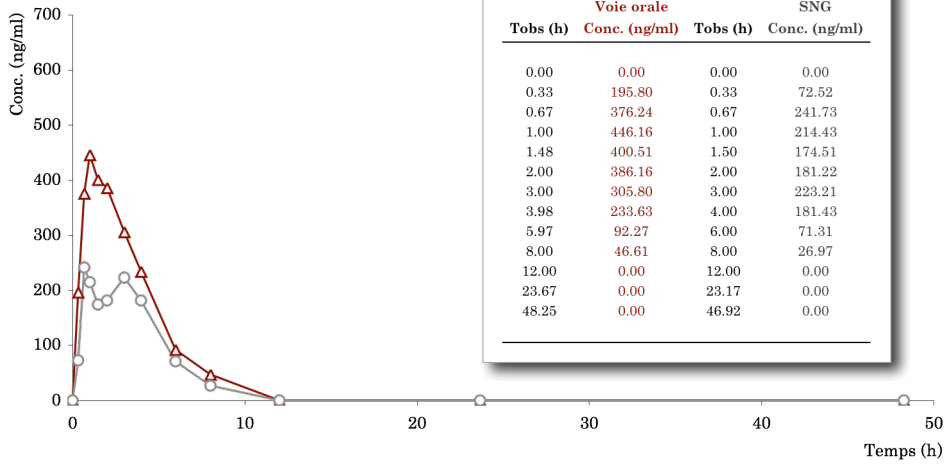
Voie orale		SNG	
Tobs (h)	Conc. (ng/ml)	Tobs (h)	Conc. (ng/ml)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.33	0.00	0.33	0.00
0.67	56.99	0.67	0.00
1.03	95.43	1.00	0.00
1.50	51.54	1.50	33.24
2.00	35.68	2.00	145.74
3.00	21.04	3.00	215.44
4.00	32.86	4.00	114.22
5.98	44.57	6.00	42.06
8.00	0.00	8.00	0.00
12.00	20.40	12.00	0.00
23.32	0.00	23.58	0.00
47.32	0.00	47.67	0.00

Volontaire 7



Voie orale		SNG	
Tobs (h)	Conc. (ng/ml)	Tobs (h)	Conc. (ng/ml)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.33	0.00	0.33	0.00
0.67	0.00	0.67	45.41
1.00	0.00	1.00	101.23
1.50	0.00	1.50	91.20
2.03	0.00	2.00	87.91
3.00	0.00	3.00	28.18
4.00	103.85	4.00	0.00
6.00	22.75	6.00	0.00
8.00	0.00	8.00	0.00
11.97	0.00	12.00	0.00
23.33	0.00	23.17	0.00
47.00	0.00	46.75	0.00

Volontaire 8



Voie orale		SNG	
Tobs (h)	Conc. (ng/ml)	Tobs (h)	Conc. (ng/ml)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.33	195.80	0.33	72.52
0.67	376.24	0.67	241.73
1.00	446.16	1.00	214.43
1.48	400.51	1.50	174.51
2.00	386.16	2.00	181.22
3.00	305.80	3.00	223.21
3.98	233.63	4.00	181.43
5.97	92.27	6.00	71.31
8.00	46.61	8.00	26.97
12.00	0.00	12.00	0.00
23.67	0.00	23.17	0.00
48.25	0.00	46.92	0.00

Concentrations plasmatiques d'oméprazole observées chez les volontaires 5 *à* 8*, après l'administration d'une dose unique de* 20*mg, par voie orale* (△) *et par SNG* (○)