

DOSES STANDARDS DE PENTOBARBITAL INTRA-RECTAL POUR LA SEDATION CONSCIENTE EN PEDIATRIE: FAISABILITE ET MISE EN PLACE

Sacha RABEUF<sup>1</sup>, Lucile BOURGUE<sup>1</sup>, Chamsia ANKIDINE<sup>1</sup>, Yves YEMI<sup>1</sup>, Clément DESBOUIS<sup>1</sup>, Makrem BEN REGUIGA<sup>1\*</sup>  
<sup>1</sup>Pharmacie, Centre Hospitalier de Mayotte, Rue de l’Hôpital, 97600 Mamoudzou; contact : m.ben-reguiga@chmayotte.fr

INTRODUCTION

Le pentobarbital (PB) administré par voie intra-rectale (PBIR) est utilisé en pédiatrie pour la sédation consciente en imagerie médicale. En l’absence de spécialité adaptée pour cette indication, notre PUI réalisait des préparations magistrales de solutions rectales de PB dosées à 5 mg/kg. En 2023, cette préparation a été réalisée 347 fois occasionnant une mobilisation importante de l’activité de pharmacotechnie. L’idée de mettre en place un système de "*dose banding*" permettant une préparation anticipée de doses standards prédéfinies (DS) sous statut de Préparations Hospitalières (PH) avec des posologies assurant efficacité pharmacologique et innocuité, nous paraissait pertinente. Ainsi, l’objectif de ce travail est d’étudier la faisabilité technique et les modalités d’une mise en place de doses standards de PBIR.

MATÉRIELS & MÉTHODE

- Une revue de la littérature a été réalisée pour déterminer l’intervalle de posologies usuellement prescrites. Une fois celles-ci définies, divers scénarii et différentes configurations de DS envisageables ont été proposées
- Deux niveaux de doses standards ont été retenus, puis utilisés pour établir un algorithme de combinaison de DS en fonction du poids du patient.
- Une fois cet algorithme validé avec les pédiatres, des lots témoins de ces DS ont été fabriqués à partir de Pentobarbital sodique en poudre (Fagron France) dans une solution NaCl 0,9% (Ecoflac, BBrun)
- Une étude de stabilité des lots produits a été conduite sur 90 jours selon 3 modalités de conservation température ambiante (TA), +2°-8°C ou -20°C.
- Les essais de teneurs ont été réalisés à J0, J10, J30, J60 et J90 par UPLC-MS/MS (Waters® Acquity-H, colonne BEH® C18, phase mobile en gradient ACN/Acétate d’ammonium 5mM, n=3 réplicats/échantillon, 3 échantillons par lot). Les résultats sont exprimés en m±ET. La comparaison intra- et intergroupes a été faite par un test ANOVA à un facteur (p < 0,05).

RÉSULTATS & DISCUSSION

- Les posologies de PBIR retrouvées dans la littérature pour la sédation consciente pédiatrique variaient de 3 à 6 mg/kg, plafonnées à 100mg/dose.
  - Après diverses simulations, 2 niveaux de doses standards ont été retenus : 20mg et 50mg sous forme de seringues préremplies (fig. 1), permettant par 5 combinaisons différentes de couvrir les besoins d’enfants dès 3 mois d’âge et 4kg de poids avec des posologies de 20mg à 100mg (Tab. 1).
  - Les lots témoins ont été produits à partir d’une solution mère de pentobarbital dosée à 10mg/mL dans du NaCl 0,9%. La solution mère a été répartie ensuite dans des seringues de polypropylène remplies de 2mL et 5mL.
  - La méthode d’analyse chromatographique a été validée selon le référentiel ICH Q2R (justesse, fidélité, linéarité) pour un intervalle 0-50µg/mL, avec une limite de quantification de 0,1µg/mL et un temps de rétention TR = 2,18min (Fig. 2)
  - L’étude de stabilité a montré que les PIBR étaient stables pendant au moins 90 jours quand elles sont conservées congelées à -20°C ou à froid à +2°C/+8°C, avec des teneurs respectivement à 103,8%±7,8% et 99,4%±5,0% vs 88,4%±9,9% à température ambiante.
- ⇒ Pour des raisons pratiques, nous avons opté à la conservation à +2°C/+8°C dont les résultats de stabilité à 90 jours diffèrent peu de ceux des lots congelés.
- Un support de prescription spécifique a été établi pour ces préparations intégrant l’algorithme définissant le nombre et le dosage des seringues en fonction du poids (Tab. 1)

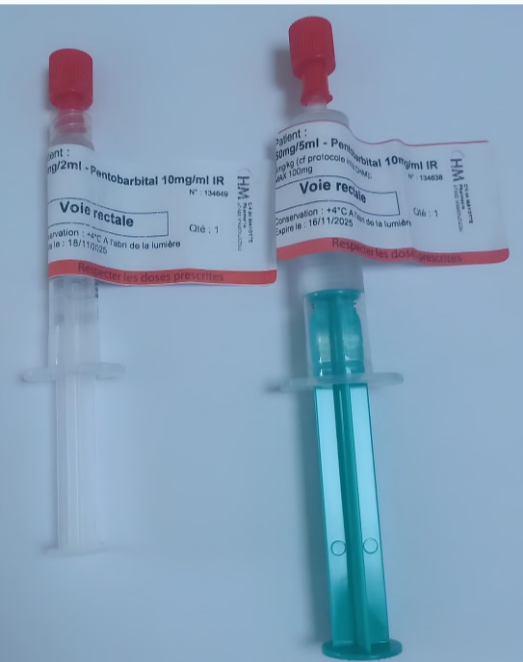


Figure 1 : seringues de PB dosées à 20mg et 50mg

Poids (kg)	Dose (mg)	N Seringues 20mg	N Seringues 50mg
4 – 6,9	20	1	0
7 – 8,9	40	2	0
9 – 12,9	50	0	1
13 – 16,9	70	1	1
> 17 kg	100	0	2

Tableau 1 : Doses standards de Pentobarbital et nombre de seringues de PBIR par dosage à utiliser par tranche de poids

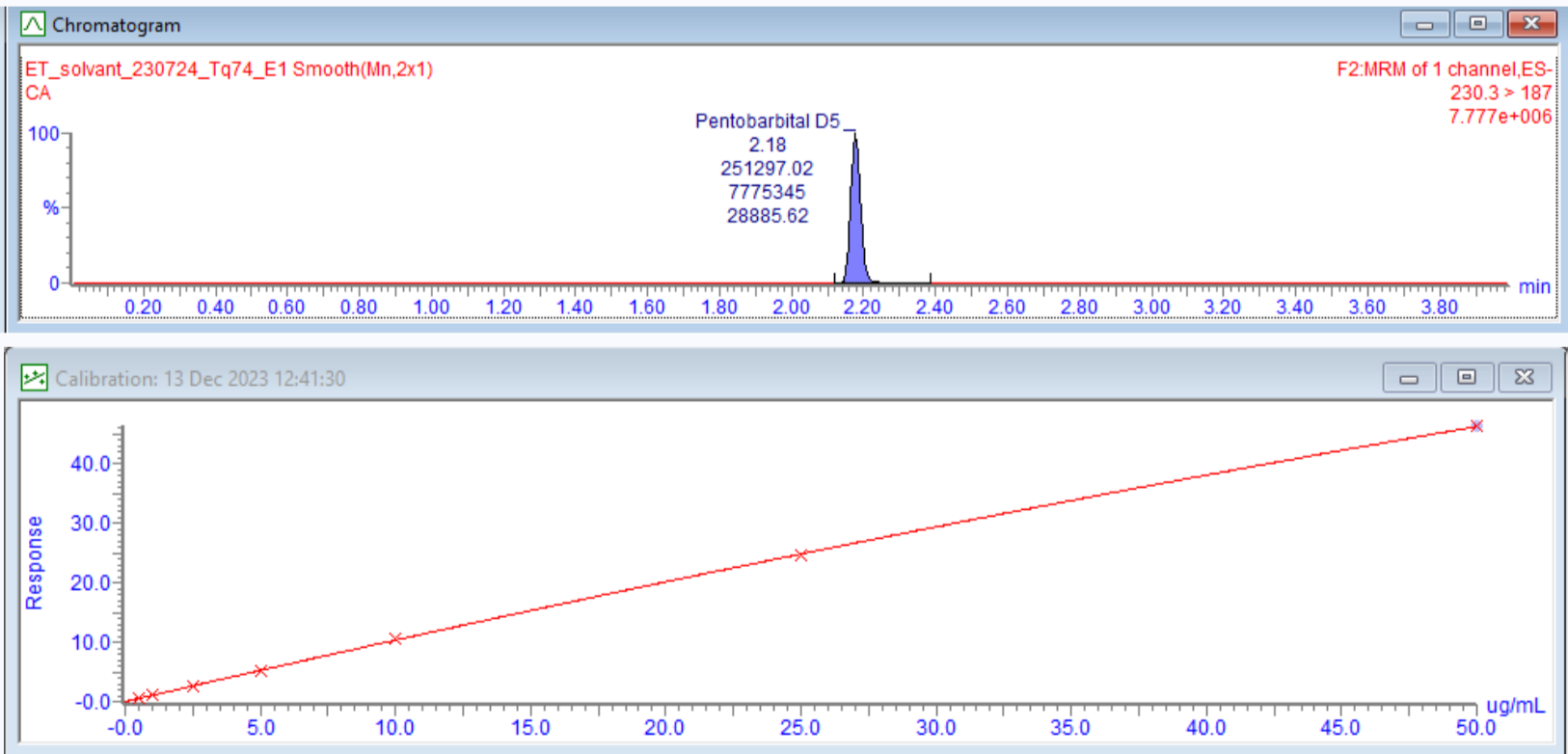


Figure 2 : Analyse des PIBR par UPLC-MS/MS (chromatogramme et linéarité)

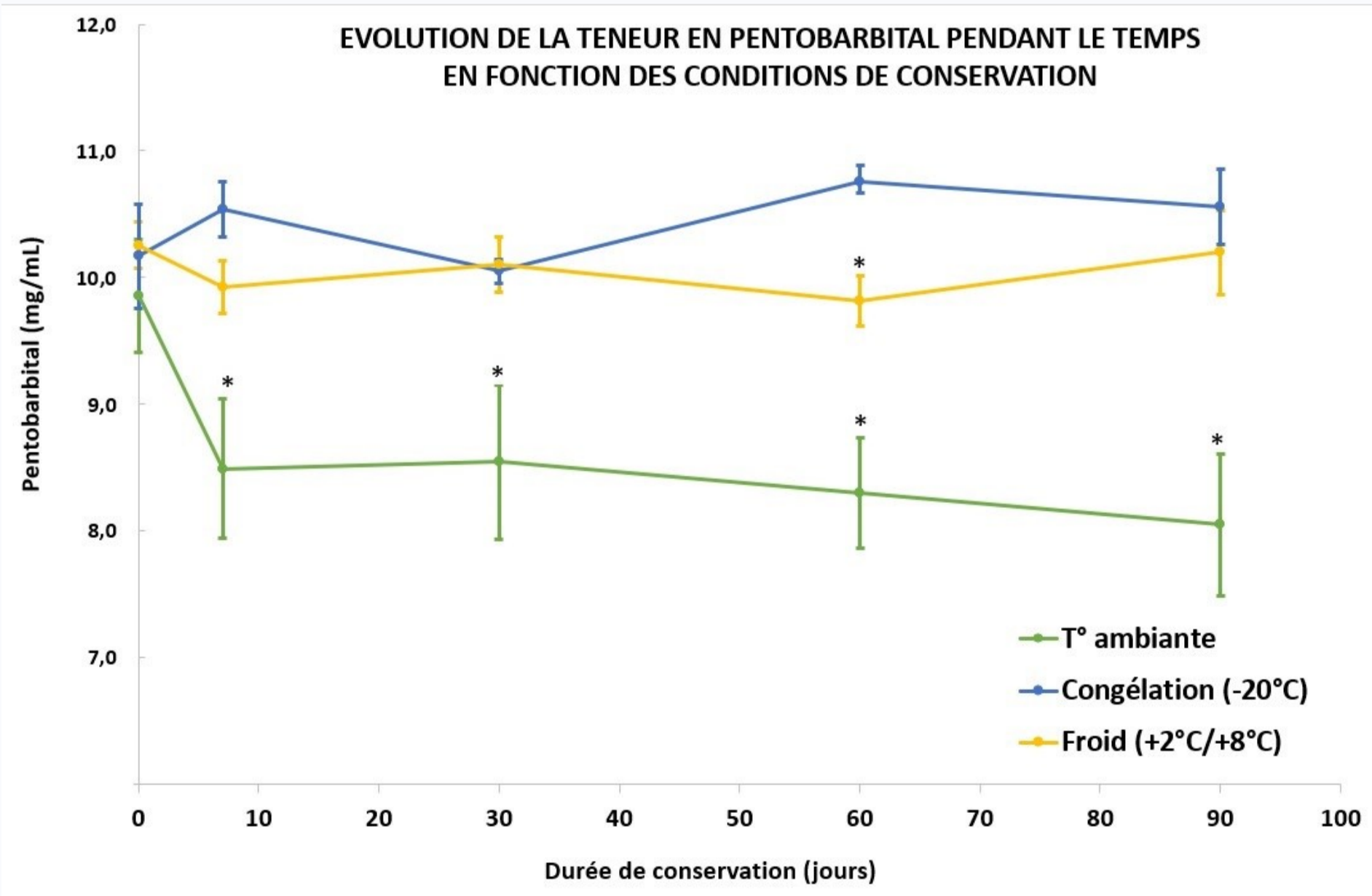


Figure 3 : Etude de stabilité du pentobarbital dans les PIBR en fonction des conditions de conservation

CONCLUSION

- Notre étude a permis d’introduire la notion de standardisation de doses ou *dose banding* dans une activité autre que la préparation de cytotoxiques. Elle a permis d’initier pour une première fois une mise en place dans une PUI des doses standards de pentobarbital administré par voie intra-rectale, pour un usage pédiatrique, dans le respect des posologies maximales établies dans la littérature.
- La mise en place de ce procédé a permis de s’affranchir des délais de fabrication, améliore la réactivité de la PUI aux demandes des services et limite la sollicitation de ses effectifs. Ceci été fortement apprécié par les pédiatres et les soignants en pédiatrie, et a amélioré considérablement la prise en charge sécurisée des patients nécessitant une sédation consciente, notamment en situation d’urgence.
- La prochaine étape sera l’évaluation des données d’efficacité ou d’iatrogénie de cette nouvelle procédure mise en place.