

**ORIGINAL ARTICLE****Compounded medicines: tailored solution for rare diseases - the case of Urea Cycle Disorders and Primary Distal Tubular Acidosis**

Chahinez NEHAL<sup>1,2</sup>, Rania AKLI<sup>2</sup>, Ouardia Sofia AIT AISSA<sup>2</sup>, Kenza AIT HAMMOU<sup>3</sup>, Abdelhamid BOUDOUH<sup>3</sup>, Amira AYADI<sup>4</sup>, Sarah FIALA<sup>1</sup>, Fazia DJENNANE<sup>3</sup>

1. Laboratoire de Biologie Médicale Mère- Enfant, CHU Béni Messous – Laboratoire de Recherche de Pharmacie Galénique Industrielle, Alger – Algérie.
2. Faculté de Pharmacie d’Alger – Algérie.
3. Laboratoire de Biologie Médicale Mère- Enfant, CHU Beni Messous - Faculté de Médecine d’Alger – Algérie
4. Service d’Oncologie, CHU de Constantine- Faculté de Médecine de Constantine – Algérie

**ABSTRACT**

**Introduction:** Rare diseases are those with a prevalence of 1 in 2,000. These include urea cycle disorders (UCDs) and primary distal tubular metabolic acidosis (DTA). Their treatment relies on the use of oral sodium benzoate and sodium bicarbonate, respectively. The aim of this study was to formulate capsules of sodium benzoate and sodium bicarbonate of 250 mg and to demonstrate their role in the treatment of these rare diseases. **Materials and Methods:** A retrospective descriptive study was carried out over a 3-year period evaluating requests for compounded medicines. Formulation and quality control of sodium benzoate and sodium bicarbonate capsules dosed at 250 mg were performed according to Good Hospital Preparation Practices. Treatment efficacy and adverse effects were evaluated. **Results and Discussion:** A total of 10106 drugs were compounded during the study period, including 325 preparations based on drugs for metabolic disorders, i.e. 3.22% of all preparations. Sodium benzoate accounted for 12.31% and sodium bicarbonate for 10.15% of these preparations for metabolic disorders. The capsules were formulated with a consistent appearance, weight uniformity and drug content with a stability of 3 months. Treatment efficacy was followed in a population of 20 patients, 11 of whom completed the questionnaire. A male predominance was observed in patients with UCD and primary DTA, with the majority of patients with UCD and primary DTA having onset of symptoms before 1 year. Treatment efficacy was observed in 9 patients with no adverse events reported. **Conclusions:** The present study confirms the stability and efficacy of compounded medicines based on sodium benzoate and sodium bicarbonate in the treatment of UCD and DTA, making them an excellent alternative for their treatment.

**ARTICLE HISTORY**

Received 21 Mar 2024  
Accepted 15 May 2024

**KEYWORDS**

Urea cycle disorder, Primary Distal Tubular Acidosis, Sodium benzoate, Sodium bicarbonate, Magistral preparation

**CORRESPONDING AUTHOR**

Chahinez NEHAL  
ch.nehal@univ-alger.dz

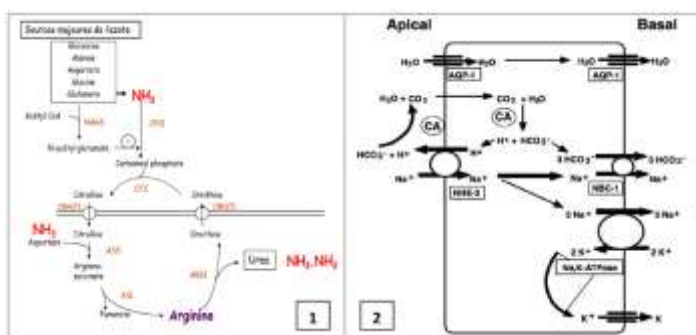
**1. INTRODUCTION**

Les maladies rares sont celles dont la prévalence est de 1 personne sur 2 000. Ces dernières demeurent un axe prioritaire dans le domaine de la santé en raison du manque d'intérêt qu'elles ont longtemps suscité. Leur prise en charge n'est pas toujours optimale du point de vue clinique et organisationnel vu

l'absence d'un registre national dédié à chaque pathologie et la difficulté d'accéder au traitement [1].

Les troubles du cycle de l'urée (UCDs) et l'acidose métabolique tubulaire distale primitive (ATDs primitive) font partie des maladies rares diagnostiquées chez l'enfant. Les UCDs sont des anomalies héréditaires qui affectent la voie de détoxification de

l'ammoniac et ou de la synthèse de l'arginine en raison de déficits en enzymes clés du cycle de l'urée notamment le carbamyl phosphate synthétase 1, l'ornitinetranscarbamylyase, argininosuccinatesynthétase, argininosuccinate lyase, ou l'arginase-1. La prévalence de ces troubles est estimée entre 1/35 000 et 1/69 000 naissances bien que ces chiffres puissent être sous-estimés en raison de limitations dans le dépistage néonatal et de la sous-déclaration des cas décédés. Les mécanismes sous-jacents des UCDs sont principalement liés à des atteintes neurologiques et psychiatriques qui demeurent partiellement élucidées. Divers mécanismes ont été suggérés, incluant une toxicité directe de l'ammoniac ainsi qu'une production accrue de glutamine, induisant des effets indirects (figure 1) [2].



**Figure 1.** (1) Représentation schématique du cycle de l'urée [2] ; (2) Réabsorption du bicarbonate par les cellules tubulaires proximales [6].

La clinique de ces troubles est caractérisée par diverses manifestations dépendant de l'âge du malade. Chez l'enfant, les premiers symptômes d'hyperammoniémie sont principalement d'ordre neurologique et non spécifiques, tels que des difficultés alimentaires, des problèmes de régulation de la température corporelle et de la somnolence. Ces symptômes évoluent progressivement par la suite en manifestations hépato-gastro-intestinales ou psychiatriques [3]. Dans certains cas, ils peuvent être discrets ou alors résolution des épisodes symptomatiques suite à des interventions médicales non spécifiques [2].

Par ailleurs, l'acidose métabolique tubulaire distale primitive (ATD primitive) est une tubulopathie héréditaire caractérisée par une altération des échanges d'ions hydrogène au niveau des cellules intercalaires Alpha du tubule collecteur. Cette altération conduit initialement à une diminution du bicarbonate sanguin, généralement associée à une compensation par une diminution de la pression partielle du dioxyde de carbone (figure 1) [4]. Le diagnostic est souvent établi durant la première année de vie pour les formes récessives, tandis qu'il peut être posé durant l'enfance, l'adolescence ou l'âge adulte pour les formes dominantes. Chez les enfants, les symptômes principaux incluent un retard de croissance, une déshydratation, des vomissements

et une hypotonie. Un diagnostic tardif peut entraîner des complications telles que des déformations osseuses de type rachitisme [5,6].

Le traitement symptomatique de première intention de ces maladies rares repose sur l'administration du benzoate de sodium pour les UCDs et du bicarbonate de sodium et de potassium pour les ATD primitives. L'apport du benzoate de sodium facilite l'élimination de l'azote par la production de l'acide hippurique qui est excrété dans l'urine après acylation de la glycine. En effet, 1 g de benzoate de sodium permet de purger une quantité d'azote équivalente à celle contenue dans 0,6 g de protéines [2]. Par ailleurs, l'apport du bicarbonate de sodium exerce un effet tampon et permet de limiter les effets délétères cardiovasculaires et respiratoires [7]. Comme ces principes actifs (PA) ne sont pas disponibles à une forme et dosage adaptés à la population pédiatrique, les prescripteurs font souvent appel aux préparations magistrales sous forme de gélules préparées en milieu hospitalier.

C'est pourquoi ce présent travail a été mené dont l'objectif principal consistait à évaluer l'intérêt des gélules à base du benzoate de sodium et de bicarbonate de sodium, dosées à 250 mg et préparées au niveau du CHU Beni Messous, dans la prise en charge thérapeutique des UCDs et des ATDs primitives respectivement. Ce travail présentait comme objectifs secondaires la collecte des données relatives aux demandes de ces préparations, le développement des gélules de benzoate de sodium et de bicarbonate de sodium dosés à 250mg ainsi que le suivi de leur efficacité chez les patients.

## 2. METHODES

### Etude descriptive des demandes de préparations magistrales

Dans un premier temps, une étude descriptive rétrospective a été menée au sein du laboratoire Mère-Enfant du CHU Beni-Messous, sur une période de trois ans s'étendant du 1er janvier 2020 au 31 décembre 2022. L'objectif était de recueillir les informations suivantes : le nombre total des préparations magistrales réalisées dans le laboratoire ; le nombre total des préparations magistrales réalisées pour les maladies métaboliques ; le nombre total des préparations magistrales à base de benzoate de sodium et de bicarbonate de sodium ; les dosages les plus fréquemment prescrits de benzoate de sodium et de bicarbonate de sodium ; les établissements demandeurs de ces préparations.

La collecte des données s'est faite à partir du registre des préparations de l'unité. L'analyse et le traitement des données ont été assurés par Microsoft Office Excel 2019.

### Formulation des gélules de benzoate de sodium et de bicarbonate de sodium

Des gélules de de benzoate de sodium et de bicarbonate de sodium ont été développées selon les étapes suivantes [8] :

Pesée des substances actives, à savoir le benzoate de sodium et le bicarbonate de sodium, a été effectuée à des quantités de 25 g par molécule pour un lot de 100 gélules (équation 1). La pesée a été réalisée par une balance de marque « KERN EG ».

*Détermination du volume des PA* : au moyen d'une éprouvette graduée de 25 ml

*Calcul du volume du diluant ( amidon de maïs )* : selon l'équation 2 après avoir déterminé la taille des gélules à l'aide d'une table de remplissage (gélule n°3 pour le bicarbonate de sodium et gélule n°2 pour le benzoate de sodium).

$$\text{Masse de PA (100 gélules)} = 100 \times 250 / 1 = 25\,000 \text{ mg} = 25 \text{ g} \dots (1)$$

$$V \text{ excipient} = V \text{ Total} - VPA \dots (2)$$

*Homogénéisation*: homogénéisation du mélange (PA+ excipient) dans un mortier à travers des mouvements circulaires en S et en 8.

*Remplissage des gélules* : Répartir les mélanges obtenus en gélules par arasement à l'aide de gélulier manuel (Equipart®) et/ou semi automatiques (Feton®) [9].

Trois lots de chaque molécule ont été préparés, puis contrôlés du point de vue organoleptique et physico-chimique à savoir :

*Aspect des gélules* : couleur, forme, impression, verrouillage.

*Uniformité de masse* : par pesée individuelle de vingt gélules choisies au hasard. Les gélules sont ouvertes, vidées de leur contenu puis pesées. Le poids du contenu a été obtenu par différence. Les poids individuels doivent se situer dans une plage de variation de +/- 7,5 % par rapport au poids moyen. De plus, la masse individuelle de jusqu'à deux des vingt unités peut présenter un écart de +/- 7,5 %, à condition que la plage totale de variation n'excède pas +/- 15 % [10].

*Dosage du PA* : par méthode titrimétrique du contenu des gélules :

Dosage du benzoate de sodium : le contenu de la gélule est versé dans un mélange de 20ml d'acide acétique anhydre « SIGMA-ALDRICH » et 0,05 ml de l'indicateur coloré, le violé cristallisé puis titré par une solution d'acide perchlorique 0,1M. L'équilibre est apprécié par virage de la couleur violette au vert. La chute de burette est alors noté (n) et la teneur en PA est calculée sachant que 1ml d'acide perchlorique correspond à 14,41 mg de benzoate de sodium (Equation 4) [11].

$$MBZ = 14,41 n \dots (3)$$

$$\text{Teneur en \%} = (MBZ \times 100) / 250 \dots (4)$$

Dosage du bicarbonate de sodium : le contenu de la gélule est versé dans 50 ml d'eau exempte de CO<sub>2</sub> à laquelle sont ajoutées 0,2 ml de l'indicateur coloré « méthylorange », puis titré par l'acide chlorhydrique 0.1M « SIGMA-ALDRICH » [11]. L'équilibre est apprécié par virage de la couleur orange vers le rose. La chute de burette est notée (n) et la teneur en PA est calculée sachant que 1 ml d'acide chlorhydrique correspond à 84 mg de bicarbonate de sodium (Equation 6) [12].

$$MBC = 84 n \dots (5)$$

$$\text{Teneur en \%} = (MBC \times 100) / 250 \dots (6)$$

Des témoins du PA et du blanc ont été réalisés dans les mêmes conditions en vue d'un contrôle positif et négatif. Les limites du % pour les deux molécules ne doivent pas dépasser +/-5%.

*Evaluation de la stabilité* : les préparations ont été conservées à température ambiante pendant une période de 3 mois. L'aspect et le dosage en PA ont été contrôlés à J0, J30, J60 et J90.

### Suivi de l'efficacité des gélules de benzoate de Na et de bicarbonate de Na

Une fois la qualité des gélules a été approuvée, le suivi de l'efficacité de ces préparations dans le traitement des UCDs et de l'ATD primitive a été réalisé en suivant des critères d'inclusion et d'exclusion rigoureusement définis :

*Critères d'inclusion* : cette étude concerne les patients de la population pédiatrique souffrant d'UCDs et d'ATD primitive traités respectivement par du benzoate de sodium et du bicarbonate de sodium au sein du laboratoire Mère -Enfant du CHU Béni Messous.

*Critères de non-inclusion* : sont exclus de l'étude : les patients adultes et/ou suivis en dehors du laboratoire Mère et enfants ; les patients atteints de l'une des deux pathologies et ne recevant aucun traitement ; les patients diagnostiqués avec l'une des deux pathologies et recevant un traitement autre que le benzoate de sodium et le bicarbonate de sodium ; et les patients souffrant de maladies métaboliques autres que les UCDs et l'ATD primitive et recevant du benzoate de sodium et/ ou du bicarbonate de sodium.

Dans cette perspective, une fiche de suivi du patient a été élaborée afin d'assurer une meilleure traçabilité des données. Cette fiche était renseignée à partir du registre du préparatoire et comportait les chapitres suivants : identification du patient, description des circonstances de découverte de la maladie, des interventions thérapeutiques et du suivi de l'efficacité du traitement par appréciation de la régression des symptômes ainsi que la survenue d'éventuels effets indésirables. Le traitement et l'analyse des données ont été effectués grâce à l'utilisation du Microsoft Office Excel 2019.

### 3. RESULTATS

Etude descriptive des demandes de préparations magistrales : les résultats obtenus sont représentés par les figures 2, 3 et 4.

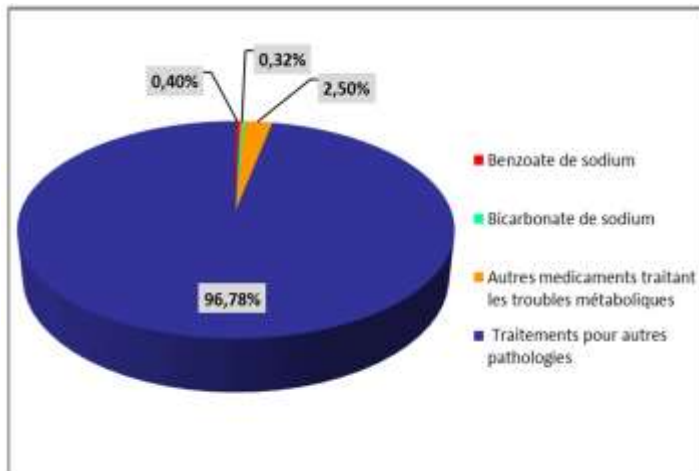


Figure 2. Pourcentage des préparations magistrales (2020-2022)

Contrôle qualité des gélules contenant du benzoate de Na et de bicarbonate de Na : les gélules de benzoate de sodium présentent une couleur blanchâtre sans aucune impression à la surface. Elles sont bien verrouillées, non collantes et ne montrent pas de signes de déformations. Il en est de même pour les gélules de bicarbonate de sodium sauf qu'elles possèdent une couleur blanchâtre du corps et jaunâtre de la coiffe. Les résultats de l'essai d'uniformité de masse, du dosage et de l'étude de stabilité sont présentés dans le tableau 1.

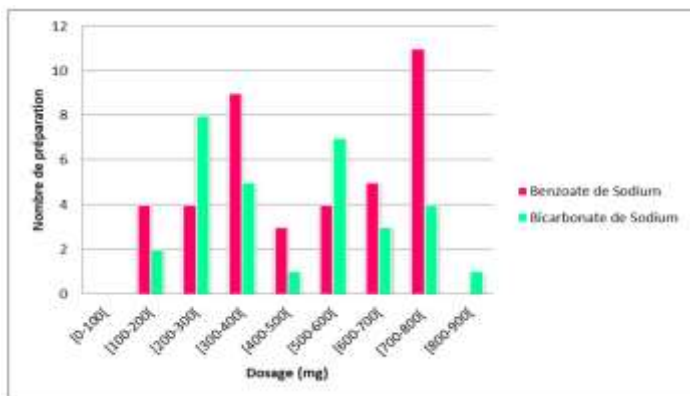


Figure 3. Nombre de préparations magistrales à base de benzoate de sodium et de bicarbonate de sodium selon le dosage prescrit.

Suivi de l'efficacité des gélules à base de benzoate de sodium et de bicarbonate de sodium : ces préparations prescrites dans le cadre du traitement des maladies rares UCD et l'ATDP, a été effectué chez une population de 20 patients dont seulement 11 ont répondu au formulaire. Les résultats sont représentés dans le tableau 2.

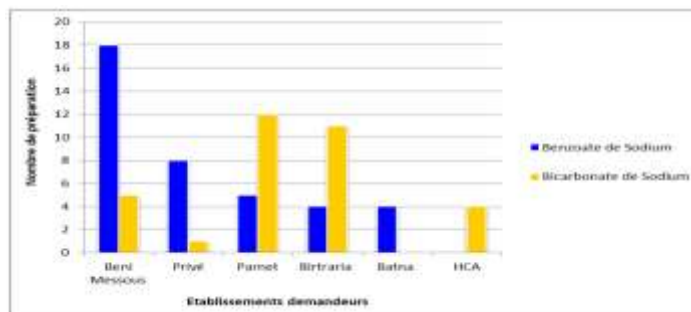


Figure 4. Nombre de préparations magistrales à base de benzoate de sodium et de bicarbonate de sodium selon les établissements demandeurs (2020-2022).

### 4. DISCUSSION

L'étude descriptive rétrospective menée montre que le nombre total des préparations magistrales réalisées durant cette période est de 10106 préparations dont 252 préparations, soit 2,50%, sont représentées par des médicaments prescrits pour résoudre des troubles métaboliques autres que l'UCD et l'ATDP. En revanche, dans la population pédiatrique, les préparations à base de benzoate de sodium et de bicarbonate de sodium représentent 73 cas, soit 0,72 % du total des prescriptions, dont 0,40 % pour le benzoate de sodium et 0,32 % pour le bicarbonate de sodium (figure 2), pour toutes les indications confondues.

Tableau 1. Résultats des contrôles physicochimiques réalisés sur les gélules de benzoate de Na et de bicarbonate de Na.

N° lot	Benzoate de Na			Bicarbonate de Na		
	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 1	Lot 2	Lot 3
Poids moyen (g)	0,354	0,352	0,357	0,325	0,334	0,320
Dosage J1	101,79 % CV= 0,33	101,25% CV= 0,65	101,70% CV= 0,98	101,92 % CV= 3,80	101,41% CV= 1,42	101,75% CV= 1,59
Dosage J30	100,76% CV= 1,15	103,24% CV = 2,31	103,55% CV = 1,78	97,21% CV = 1,39	101,92% CV = 0	100,8% CV = 0
Dosage J60	103,52% CV = 1,19	103,17% CV = 0,96	100,85% CV = 3,73	99,12% CV = 1,69	100,8% CV = 0	100,8% CV = 0
Dosage J90	102,98% CV = 0,85	102,98% CV = 0,85	102,98% CV = 0,8	100,8% CV = 0	100,8% CV = 0	100,8% CV = 0

Les dosages de benzoate de sodium prescrits chez la population pédiatrique pour le traitement de l'UCD varient de 125mg à

750mg dont les plus prescrits appartiennent à l'intervalle [700mg-800mg [avec une dose moyenne de 466,12mg. Conformément au protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour les déficits du cycle de l'urée, l'utilisation de fortes doses de benzoate de sodium est évitée en raison de ses effets secondaires (convulsions, encombrement bronchique) ce qui justifie le choix de la dose de 250 mg des gélules formulées [2]. Pour le bicarbonate de sodium, les dosages prescrits pour neutraliser l'acidose varient de 125mg à 840mg avec une dose moyenne de 433,58mg. Les dosages les plus prescrits appartiennent à l'intervalle [200mg-300mg [(figure 3), ce qui justifie le choix de la dose de 250 mg pour l'étape de formulation. Les résultats obtenus montrent l'intérêt croissant quant à l'utilisation du bicarbonate de sodium dans le traitement des ATDP, ce qui concorde avec les données rapportées par K. Yagi et al en 2021[13].

**Tableau 2.** Suivi de la population d'enfants atteints d'UCD et d'ATD primitive et traités par du benzoate de Na et du bicarbonate de Na respectivement.

Paramètre	UCDs	ATD primitive
<b>Sexe (n=20)</b>		
Féminin	04	04
Masculin	07	05
<b>Age d'apparition des symptômes (n =11)</b>		
Avant 1 an	05	04
Après 1 an	01	01
<b>Symptômes (n=11)</b>		
Vomissements	05	00
Pâleur	01	00
Douleurs abdominales	02	00
Hématémèse	01	00
Ralentissement de la croissance	00	01
Evanouissement	02	00
Retard de l'acquisition de la marche	01	00
<b>Antécédents familiaux (n=11)</b>		
	03	01
<b>Initiation du traitement (n=11)</b>		
Avant 1 an	05	04
Après 1 an	01	01
<b>Efficacité du traitement (n=11)</b>		
Amélioration	05	04
Etat stationnaire	01	01
Aggravation	00	00
<b>Effets indésirables</b>		
Somnolence	00	00
Vertiges	00	00
Problèmes digestifs	00	00
Convulsion	00	00
Encombrement bronchique	00	00
Aucun	06	05

Le total des établissements demandeurs des préparations de benzoate de sodium et de bicarbonate de sodium est au nombre de 6 provenant de différentes régions du territoire national en raison de l'absence d'une telle activité dans la majorité des structures sanitaires (figure 4). En effet, les services de Pédiatrie des CHU Beni Messous, CHU Parnet et EHS Bir Traria étaient les services les plus demandeurs de ce type de préparations magistrales étant donné qu'ils sont reconnus comme des centres de référence pour le traitement des UCDs et des ATDPs.

Les résultats du contrôle qualité des gélules formulées montrent la conformité du test d'uniformité de masse aux spécifications de la Pharmacopée européenne 6ème édition partie 2.9.5 pour l'ensemble des 3 lots [14], ce qui concorde avec les résultats de l'ANSM française (Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments) [12]. En outre, ce test permet de confirmer l'uniformité de remplissage des gélules et donc garantir la qualité du produit fini [15]. Le dosage titrimétrique du benzoate de Na et du bicarbonate de Na était conforme avec un coefficient de variation inférieur à 5% ce qui valide leur bonne qualité physico-chimique [11].

A l'issue de l'étude de stabilité menée sur une période de 3 mois, les gélules ont bien conservé leurs propriétés organoleptiques à savoir la couleur, l'aspect non collant, la forme ainsi que le bon verrouillage. La teneur en PA au bout de 90 jours de conservation était dans les limites d'acceptation [95% - 105%] avec un coefficient de variabilité inférieur à 5%, cela signifie que les lots formulés satisfont aux recommandations de stabilité des préparations uni doses définies par l'EMA [16]. Ce résultat permettrait de prolonger la validité des gélules préparées à 3 mois ce qui soulagerait les patients notamment ceux venant de loin.

Par ailleurs, le suivi de l'efficacité de ces préparations a été effectué chez 11 patients ayant répondu au formulaire sur un ensemble de 20 patients, soit 6 patients recevant du benzoate de sodium et 5 patients recevant du bicarbonate de sodium. Selon les résultats obtenus, les UCDs présentent une prédominance masculine car le ratio G/F est supérieur à 1 (ratio G/F=1,75). La maladie a été diagnostiquée durant les premiers mois de vie, avant l'âge d'un an, chez cinq patients, tandis qu'elle a été découverte après l'âge d'un an chez un seul patient. Ces malades présentent majoritairement des vomissements soit 5 patients sur 6, ce qui fait de cette manifestation le symptôme le plus fréquent. Cela concorde avec l'étude de El Hasbaoui et al (2018) [17]. D'autres symptômes non communs ont été rapportés au cours de cette étude avec des pourcentages moindres à savoir : pâleur, douleurs abdominales, hématémèse, retard de l'acquisition de la marche. A noter que les patients ayant des antécédents familiaux ont été identifiés et qui sont au nombre de 3 sur 6. De ce fait, les UCDs sont considérées comme maladies héréditaires autosomiques récessives ce qui concorde avec les données de la littérature [3]. L'âge d'initiation du

traitement chez ces patients a été documenté. Les résultats ont relevé un intervalle de 2 à 8 mois pour 5 patients et un âge de 19 mois pour un seul patient. Cela montre que la prise en charge était tardive du moment que les symptômes débutaient 24h après la naissance [2], cela peut être attribué à l'ignorance des parents ainsi qu'au manque de centres spécialisés de dépistage des maladies rares, ce qui constitue un véritable obstacle pour les patients provenant des régions éloignées du pays.

En contrepartie, l'ATDP présente elle aussi une prédominance masculine, avec un sexe ratio égale à 1,25. La découverte de la maladie a eu lieu durant les premiers mois de vie chez 4 patients et après l'âge de 1 an chez 1 patient. Les malades atteints ne présentent pas forcément de symptômes. Un cas seulement de ralentissement de croissance a été notifié chez un patient. Dans le cadre d'antécédents familiaux, un seul cas possède un terrain héréditaire. En outre, l'ATDP est une maladie rare qui peut être héréditaire observée dès l'enfance comme le souligne l'étude de la commission française de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) [18, 19]. L'âge d'initiation du traitement chez ces malades a été dévoilé : 3 patients avant l'âge de 1an et 2 patients après l'âge de 1 an témoignant ainsi d'une prise en charge tardive.

En ce qui concerne le suivi de l'efficacité du traitement, cinq patients sur six atteints d'UCDs ont signalé une amélioration de leur état de santé, avec une réduction des symptômes et une amélioration du taux d'ammoniémie. En parallèle, une amélioration de l'état général avec augmentation du taux de bicarbonate sanguin ont été constatées chez quatre patients sur cinq atteints d'ATDP. Néanmoins, un état stationnaire pour chaque maladie a été marqué (absence d'amélioration ou d'aggravation) avec aucun cas d'aggravation. La présente étude confirme l'utilité et l'efficacité du benzoate de sodium et du bicarbonate de sodium dans le traitement des UCDs et des ATDPs respectivement tout comme le rapporte la littérature [2,18]. En effet, les gélules ainsi préparées constituent une bonne alternative pour le traitement symptomatique de première intention.

Selon la littérature, les effets indésirables potentiels du benzoate de sodium sont représentés par les nausées, vomissements, diarrhées, gastrites, saignements gastriques et dysgueusie [20]. Ces derniers n'ont été rapportés chez aucun patient faisant partie de l'étude. Parallèlement, le bicarbonate de sodium présente moins d'effets indésirables car il est rapidement métabolisé par le foie. Dans les cas de surdosage, la rétention hydrosodée est la plus rencontrée [21]. Cet effet indésirable n'a pas été notifié chez les patients suivis.

## 5. CONCLUSION

A l'issue de cette étude, le contrôle physicochimique des gélules contenant du benzoate de sodium et du bicarbonate de sodium

dosées à 250mg, formulées pour traiter les UCDs et les ATDPs respectivement, a pu être mis en place en faisant appel à une méthode de dosage titrimétrique simple, rapide, reproductible et non couteuse. De plus, la stabilité des gélules contenant du benzoate de sodium et du bicarbonate de sodium dosées à 250 mg a été démontrée sur une période de 3 mois, offrant ainsi un soulagement aux patients, en particulier à ceux venant de loin. Néanmoins, ce présent travail mérite d'être complété par l'étude de la qualité microbiologique des gélules préparées.

L'utilisation de ces préparations semble être très bénéfique, étant donné les résultats satisfaisants obtenus en termes d'efficacité et de stabilité. Cela permet de pallier le manque de formes galéniques adaptées à la population pédiatrique pour le traitement de ces deux maladies rares en Algérie. Toutefois, la réussite du traitement implique une bonne collaboration entre les médecins et les pharmaciens hospitaliers mais aussi bonne complaisance de la part des patients.

**Déclaration d'intérêts :** les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer.

## REFERENCES

1. Lannoy N, Vincent M.F, Lohest F, Hermans C. Maladies rares. Louvain Med 2019;138 (2):p95-106. Disponible sur: [https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/lme-d-02-2019-05-maladie\\_rares.pdf](https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/lme-d-02-2019-05-maladie_rares.pdf)
2. Protocole National de Diagnostic et de Soins. Déficits du cycle de l'urée. Filière de santé Maladies Rares G2M. Avril 2021. p1-91. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/pnds\\_ucd\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/pnds_ucd_vf.pdf)
3. J. Häberle et al., « Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders », Orphanet J. Rare Dis., vol. 7, no 1, p. 32, 2012, doi: 10.1186/1750-1172-7-32.
4. Kamoun T, Sfaïhi L, Kamoun F, Chabchoub I, Aloulou H, Hachicha M. L'acidose tubulaire distale primitive de l' enfant : etude de 15 observations [Primary distal renal tubular acidosis in children in the South of Tunisia: study of 15 cases]. Tunis Med. 2013 Apr;91(4):258-62. French.
5. Bertocchio J.P, Vargas Poussou R, Hôpital Européen Pampidou G, publié en Juin 2015, Acidose tubulaire distale, Filière ORKID, Consulté le 15/05/2023, <https://www.filiereorkid.com/wp-content/uploads/2019/02/Acidose.pdf>.
6. Martin, P., Stucker, F., Saudan, P., Feraille, E., L'acidose métabolique rénale : physiopathologie, diagnostic et traitement, Rev Med Suisse, 2007/101 (Vol.3), p. 612-617. DOI: 10.53738/REVMED.2007.3.101.0612.
7. Jung B, Martinez M, Claessens Y.E, Darmon M, Klouche K, Lautrette A, Levrant J, Maury E, Oberlin M, Terzi N, Viglino D, Yordanov Y, Claret P.G, Bigé N. Diagnostic et prise en charge de l'acidose métabolique. SRLF, SFMU. 2019 p1-50.
8. Bensalem S, Bekkal Briki S, Recueil des préparations magistrales et officinales- initiation aux adaptations de doses. Université Abou Bekr Belkaïd; 2017. 214p.
9. Frogerais A. Histoire de la fabrication industrielle des gélules. 2016. hal-01490875v1.
10. Olsson S. Sécabilité des comprimés et impact sur l'uniformité de masse.

- Université de Genève; 2013, 55p.
11. British pharmacopoeia Volume I & II, Sodium benzoate - Sodium bicarbonate, Medicinal and Pharmaceutical Substances, 2009, p 5434-5439.
  12. ANSM. Gélules de bicarbonate de sodium (0,125g - 0,25g - 0,5g - 1g). Formulaire National 2007. 2p.
  13. K. Yagi et T. Fujii, « Management of acute metabolic acidosis in the ICU: sodium bicarbonate and renal replacement therapy », *Crit. Care*, vol. 25, no 1, p. 314, déc. 2021, doi: 10.1186/s13054-021-03677-4.
  14. European pharmacopoeia 6.0. Uniformity of masse of single dose préparations. 2.9.5 / 2.9.6 / 2.9.7; 2008.
  15. Guerin C. Validation d'une méthode de fabrication de gélules (Diplôme d'état en docteur en pharmacie). Université Claude Bernard- Lyon1; 2014. 118p.
  16. European Medicines Agency. Stability testing of new drug substances and products. ICH Topic Q 1 A (R2). 2006. CPMP/ICH/2736/99.
  17. B. El Hasbaoui, S. Boujrad, R. Abilkacem, et A. Agadr, « Vomissements associés à une stagnation pondérale et convulsions: penser à une anomalie du cycle d'urée », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 31, 2018, doi: 10.11604/pamj.2018.31.103.11403.
  18. Haute autorité de santé. Acidose tubulaire rénale distale. Commission de la transparence (2021) 29p.
  19. M. M. Adeva-Andany, C. Fernández-Fernández, D. Mouriño-Bayolo, E. Castro-Quintela, et A. Domínguez-Montero, « Sodium Bicarbonate Therapy in Patients with Metabolic Acidosis », *Sci. World J.*, vol. 2014, p. 1-13, 2014, doi: 10.1155/2014/627673.
  20. Omedit Normandie, publié en décembre 2016, Benzoate de sodium, Consulté le 17/06/2023, <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/19059/prohippur-fiche-conseil-professionnel.pdf>.
  21. James L. Lewis III. Acidose métabolique. Edition professionnelle du Manuel MSD; 2023.