

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2015

THÈSE N°

Développement d'une forme pharmaceutique pédiatrique administrée par voies orale ou buccale : Réglementation et importance de la palatabilité.

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 04 Décembre 2015

par

Camille TOULISSE

née le 13/11/1991, à Romorantin-Lanthenay.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme VIANA Marylène Présidente et Directrice de thèse

Mme GIRY Karine Juge

Mme KHALEF Nawel..... Juge

Mme BOURNAZEL Wafae Juge

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2015

THÈSE N°

Développement d'une forme pharmaceutique pédiatrique administrée par voies orale ou buccale : Réglementation et importance de la palatabilité.

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 04 Décembre 2015

par

Camille TOULISSE

née le 13/11/1991, à Romorantin-Lanthenay.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme VIANA Marylène Présidente et Directrice de thèse
Mme GIRY Karine Juge
Mme KHALEF Nawel Juge
Mme BOURNAZEL Wafae Juge



Remerciements

A ma Présidente et Directrice de thèse,

**Madame le Professeur Marylène VIANA,
Professeur d'Université en Pharmacotechnie à l'UFR de Limoges**

Je tiens tout d'abord à vous remercier pour m'avoir fait l'honneur de présider et diriger cette thèse. Je suis reconnaissante de l'intérêt que vous avez porté à mon travail, de votre disponibilité ainsi que de vos judicieux conseils qui ont permis son aboutissement. Mes remerciements également pour votre encadrement et suivi durant ces six années d'études de Pharmacie.

A mes juges,

**Madame Karine GIRY,
Maître de Conférences en Pharmacotechnie à l'UFR de Limoges**

Je vous adresse mes sincères remerciements pour avoir aimablement accepté de participer à ce jury de thèse. J'ai beaucoup appris durant vos enseignements toujours associés à votre bonne humeur dont j'ai le souvenir. Je vous remercie pour la pédagogie dont vous avez fait preuve au cours de ces années communes.

**Madame Nawel KHALEF,
Maître de Conférences en Ingénierie Pharmaceutique à l'UFR de Grenoble**

Je vous remercie également d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Cela me fait particulièrement plaisir. J'ai apprécié au cours de cette année votre entière disponibilité, votre rigueur et cette volonté de partager votre expérience. Je suis reconnaissante pour ce que Monsieur le Professeur Aziz Bakri et vous-même avez pu m'apporter dans le cadre du Master 2 PIF2P.

**Madame Wafae BOURNAZEL,
Pharmacien d'Officine à Valencay**

Je t'adresse tous mes remerciements pour m'avoir permis de découvrir le métier de Pharmacien. Tu as su me transmettre l'envie d'exercer ces fonctions grâce à ta disponibilité, ton professionnalisme et ta convivialité. Je suis heureuse de pouvoir te compter parmi mon jury et je n'oublie pas le rôle que tu as joué dans le choix de mon cursus.

A ma famille et amis,

Je tiens également à adresser un grand merci à mes amis d'enfance et de promotion, qui ont fait de mes études un moment de vie inoubliable. Je veillerai à faire perdurer les liens que nous avons su créer.

Toutes mes pensées à ma sœur Julie, mes grand-mères Monique et Renée ainsi que le reste de ma famille pour m'avoir accompagnée dans ces études. Une pensée particulière à mes grands-pères, André et Paul.

Enfin, merci à Alex, pour sa patience et ses encouragements.

J'adresse cette thèse à mes parents pour leur aide, leurs encouragements et leur soutien tout au long de mon cursus. Vous avez su m'offrir toutes les chances de réussir. Trouvez dans la réalisation de ce travail l'expression de ma plus affectueuse gratitude.

Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

SOMMAIRE

Liste du corps enseignant.....	6
Liste des abréviations.....	8
Introduction	10
1. Réglementation relative aux médicaments pédiatriques	13
1.1. Historique	13
1.2. Objectifs du règlement européen N°1901/2006	15
1.3. Le comité pédiatrique	16
1.4. Le plan d'investigation pédiatrique.....	17
1.5. Procédures d'autorisation de mise sur le marché.....	19
1.6. Récompenses et incitations	19
1.7. Développement d'un réseau européen de recherche en pédiatrie	21
1.8. Essais cliniques sur la population pédiatrique.....	22
1.9. Règlement (CE) N°1901/2006 : le bilan	24
2. La Pharmacocinétique en pédiatrie.....	31
2.1. Définition et phases de croissance de l'enfant	31
2.2. Pharmacocinétique	32
2.3. Modélisation	40
3. Choix de formulation pédiatrique	41
3.1. Caractéristiques des voies orale et buccale.....	41
3.2. Formulations pédiatriques.....	42
3.3. Formes galéniques	48
3.4. Choix de la forme galénique selon l'âge de l'enfant	62
3.5. Les dispositifs médicaux d'administration par voie orale	67
4. Importance de la palatabilité	76
4.1. Définition et enjeux dans la thérapie	76
4.2. Physiologie du goût	76
4.3. Préférences gustatives	78
4.4. Procédés d'amélioration de la palatabilité	79
4.5. Méthodes d'évaluation de la saveur.....	96
Conclusion	103
Références bibliographiques	105
Table des figures.....	114
Table des tableaux	115
Table des matières.....	116
Serment de Galien	118

Liste du corps enseignant

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR DE LYCEE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël	ANGLAIS
--------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

CHEMIN Guillaume (01.09.2015 au 31.08.2016)	BIOCHIMIE FONDAMENTALE ET CLINIQUE, CANCEROLOGIE
FABRE Gabin (01.10.2015 au 31.08.2016)	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

LOUDART Nicole

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
FDA	Food and Drug Administration
FDAMA	Food and Drug Administration Modernization Act
PREA	Pediatric Research Equity Act
BPCA	Best Pharmaceuticals for Children Act
EMA	Agence Européenne du Médicament
CE	Commission Européenne
ICH	International Conference on Harmonization
DEMEB	Direction de l'Evaluation des Médicaments et des produits Biologiques
GT-PIP	Groupe de Travail Pédiatrique
COP	Comité d'Orientation Pédiatrique
PDCO	Comité Pédiatrique
PIP	Plan d'Investigation Pédiatrique
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
ANSM	Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
PUMA	Paediatric-Use Marketing Authorisation
RIPPS	Réseau d'Investigation Pédiatrique des Produits de Santé
CIC	Centres d'Investigations Cliniques
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
SFP	Société Française de Pédiatrie
LEEM	Les Entreprises du Médicament

Enpr	European Network of Paediatric Research
PmRN	Paediatric medicines Regulators Network
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PA	Principe actif
ADME	Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination
STEP	Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics
PFI	Paediatric Formulation Initiatives
EFSA	European Food Safety Agency
Vd	Volume de distribution
ODT	Orodispersible Tablet
GRAS	Generally Recognized As Safe
REI	Résine Echangeuse d'Ions
CD	Cyclodextrine
EC	Ethylcellulose
HEC	Hydroxyéthylcellulose
HPMC	Hydroxypropylméthylcellulose

Introduction

En pédiatrie, la prescription hors Autorisation de Mise sur le Marché (hors AMM) est très répandue en raison du manque de spécialités disponibles pour cette population. Longtemps considérés comme des « adultes miniatures », les enfants se sont vus mis de côté lors du développement de médicaments. Cette constatation leur a d'ailleurs valu le surnom d'« orphelins de la thérapeutique ». Plus de 50 % des médicaments prescrits en pédiatrie n'ont pas fait l'objet d'une évaluation chez l'enfant. L'adaptation de la posologie s'effectue de façon empirique par division de la dose préconisée pour l'adulte et l'administration est parfois permise chez l'enfant en agissant par exemple sur la forme par écrasement d'un comprimé ou ouverture d'une gélule.

La population pédiatrique regroupe les enfants de leur naissance jusqu'à 18 ans. La prescription hors AMM et l'absence de schémas posologiques adaptés à cette population hétérogène ne sont pas sans conséquence et peuvent accroître le risque d'effets secondaires. Des incidents médicaux ont en effet été observés en raison de différences physiologique ou anatomique franches entre les enfants et les adultes. Pour permettre un traitement sûr et efficace, un médicament à usage pédiatrique requiert une formulation ainsi qu'une présentation galénique adaptées à l'âge de l'enfant. Face au manque de médicaments développés spécifiquement pour cette population, des efforts réglementaires ont débuté afin de protéger les enfants de médicaments dangereuses. Plusieurs lois sont entrées en vigueur dans la première partie du XXe siècle jusqu'à la mise en place, en janvier 2007, du règlement européen (CE) n°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique.

Le règlement européen (CE) n°1901/2006 vise à faciliter le développement et l'accessibilité des médicaments à usage pédiatrique, à assurer que ces médicaments font l'objet de recherches éthiques d'une grande qualité et qu'ils sont dûment autorisés en vue d'un usage pédiatrique. Enfin, le règlement souhaite améliorer les informations disponibles sur l'usage des médicaments au sein des diverses sous-populations pédiatriques. Pour atteindre les objectifs décrits, il prévoit la mise en place de mesures incitatives à destination des industries pharmaceutiques et impose l'obligation de déposer auprès du comité européen pédiatrique un plan d'investigation pédiatrique avant toute demande d'AMM d'un médicament.

Les facteurs à prendre en considération lors du développement d'un médicament pédiatrique sont nombreux et font référence à la voie d'administration et à la forme galénique. Ces facteurs ont été décrits par l'Agence européenne du médicament. Ils

concernent la capacité de l'enfant à utiliser les formes galéniques, la facilité d'administration par les donneurs de soins, le type de pathologie aiguë ou chronique, les comportements liés à l'adolescence, les handicaps physiques ou mentaux ou encore le milieu culturel. C'est la voie orale qui reste la voie d'administration la plus utilisée. Aisée et bien acceptée par le patient car non invasive, elle concerne environ 80 % des médicaments. La voie orale permet aussi bien l'administration de formes galéniques liquides adaptées aux nouveaux-nés que l'administration de formes solides. Outre les choix de voie et forme galénique, le développement de médicaments à usage pédiatrique nécessite l'utilisation de formulations adaptées à l'âge du patient et acceptées par celui-ci. La sélection des excipients est une étape clé puisque certains excipients présents dans les formulations pour adultes peuvent être inappropriés chez l'enfant. Il est important de veiller à la bonne palatabilité du médicament en masquant si besoin les propriétés organoleptiques déplaisantes du principe actif. Dans le milieu pharmaceutique, la palatabilité est définie comme « l'appréciation globale d'un médicament par les propriétés organoleptiques telles que l'apparence, l'odorat, le goût, l'arrière-goût et la sensation en bouche ».

Une étude avec 800 pédiatres a révélé qu'un médicament présentant une saveur désagréable rendait impossible l'observance chez 90,8 % des enfants atteints d'une maladie aiguë et chez 83,9 % des patients atteints d'une maladie chronique. Nous comprenons alors l'importance de la palatabilité pour la réussite du traitement. Pour cela, les industries pharmaceutiques ont recours à des techniques de masquage de saveur. Certaines consistent à dissimuler la saveur à l'aide d'édulcorants et/ou d'arômes, à bloquer l'amertume ou à empêcher l'interaction du principe actif dissous avec les récepteurs du goût, etc... Toutefois afin de faciliter la prise des médicaments, une approche souvent utilisée par les patients ou les soignants vise à mélanger ou saupoudrer la forme galénique dans une boisson ou aliment. Dans ce cas, le médicament peut ne pas être entièrement administré, surtout si le volume de boisson ou la quantité de nourriture sont importants ou si la saveur n'est pas totalement masquée. Il est donc important de veiller à la bonne palatabilité du médicament lors de son développement tout en assurant l'adéquation de la forme aux besoins de l'enfant.

Cette thèse décrit les éléments essentiels du développement d'un médicament pédiatrique d'un point de vue réglementaire, physiologique, galénique. Dans cette optique, la première partie de la thèse aborde les objectifs du règlement européen (CE) n°1901/2006, les moyens déployés ainsi que le bilan établi depuis son entrée en vigueur. La seconde partie met en lumière les changements physiologiques et anatomiques au cours de l'enfance concernant les quatre étapes de la phase pharmacocinétique à savoir l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du principe actif. La troisième partie concerne les

critères à examiner lors du choix de la formulation pédiatrique. Seules les voies orale et buccale sont évoquées dans la thèse. Elles permettent d'introduire la notion de palatabilité, qui fait l'objet de la 4^{ème} partie, en abordant son importance dans le développement de médicaments pédiatriques, les procédés d'amélioration du goût ainsi que les méthodes d'évaluation.

1. Réglementation relative aux médicaments pédiatriques

Les préoccupations éthiques ont souvent freiné les études cliniques et la recherche en pédiatrie. Depuis le début du XXe siècle des mesures sont prises afin d'améliorer l'offre en médicaments pour les enfants. Plus récemment, une réglementation européenne relative aux médicaments à usage pédiatrique est entrée en vigueur le 26 janvier 2007 [1].

1.1. Historique

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

En 1902 aux Etats-Unis, la « *Biologics Control Act* » est instaurée après la contamination d'une antitoxine diphtérique par des spores de tétanos, responsable de la mort de 13 enfants dans le Missouri. En 1906, la « *Pure Food and Drug Act* » est à son tour adoptée et réprime la production, la vente et le transport de médicaments contrefaits. La « *Food, Drug and Cosmetic Act* » est mise en place en 1938 après la mort de 107 personnes suite à l'ingestion de l'Elixir Sulfanilamide. Il était utilisé dans le traitement des infections et contenait du diéthylène glycol, toxique pour le foie. Grâce à cette loi, l'innocuité de la nourriture, des médicaments ou des cosmétiques doit être approuvée par la *Food and Drug Administration* (FDA) avant toute commercialisation. L'amendement « Kefauver-Harris » de 1962 résulte quant à lui du scandale sanitaire causé par le thalidomide. Ce sédatif et anti-nauséeux utilisé dans les années 1950 et 1960 par les femmes enceintes a causé de nombreuses malformations congénitales. Avec cet amendement, la commercialisation d'un nouveau médicament nécessite la démonstration de son efficacité et de son innocuité [2].

Les incidents décrits ci-dessus ont inspiré de nouvelles législations majoritairement profitables aux adultes. Les informations sur l'utilisation de médicaments chez les enfants étaient limitées et sont restées insuffisantes pendant des années. Aux Etats-Unis, la première initiative spécialement adressée à la population pédiatrique date de 1994 et se nomme la « *Pediatric Labeling Rule* ». Elle prévoit que les industries pharmaceutiques soumettent les données de la littérature sur l'utilisation de leur médicament chez les enfants et déterminent si ces données sont suffisantes pour les indiquer sur la notice du médicament. A noter que des essais cliniques ne sont pas exigés. Cette loi s'est avérée peu efficace car elle fait appel à une démarche volontaire. En 1997, la « *Food and Drug Administration Modernization Act* » (FDAMA) est votée. Selon cette loi, dès lors qu'un médicament en développement chez l'adulte présente de potentielles indications pédiatriques, il doit être évalué par des études menées dans cette population. La FDAMA encourage les industries pharmaceutiques, par la mise en place de compensations. Lorsque

les études répondent aux attentes de la FDA, la protection par un brevet est prolongée de 6 mois. Cette réglementation est complétée en 2002 par la « *Best Pharmaceuticals for Children Act* » (BPCA) puis par la « *Pediatric Research Equity Act* » (PREA) un an plus tard. La PREA prévoit, en complément des récompenses proposées par le BPCA, l'obligation de fournir des données pédiatriques pour toute nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette obligation s'adresse :

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

Parallèlement sur le continent Européen, la médecine pédiatrique est au cœur des débats en 1997. Des experts se sont réunis à l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et ont conclu quant à la nécessité d'un renforcement de la législation encadrant le développement de médicaments à usage pédiatrique, avec introduction d'un système d'incitations [3]. En 1998, la Commission Européenne (CE) soutient la nécessité d'une discussion internationale sur la performance des essais cliniques chez les enfants. Une ICH Guideline est adoptée par l'*International Conference on Harmonization* (ICH), organisation travaillant sur l'harmonisation des réglementations pharmaceutiques entre l'Europe, le Japon et les Etats-Unis. Cette ICH Guideline devient une Guideline européenne en 2001, « *Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population* » [4].

Plus récemment, le règlement européen relatif aux médicaments à usage pédiatrique est entré en vigueur en janvier 2007 [1]. La France a joué un rôle important dans l'adoption de ce règlement. Elle a en effet pris l'initiative en juillet 2000 de présenter au Conseil des ministres de la santé de l'Union européenne un mémorandum exposant l'importance de développer des médicaments spécifiquement pour les enfants. C'est en novembre 2004 que la Commission dépose un projet de règlement transmis au Conseil de l'Union Européenne. Le 1^{er} juin 2006, le Parlement européen donne son accord définitif au règlement concernant les médicaments pédiatriques. Il entre en vigueur le 26 janvier 2007.

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

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

- un Comité d'Orientation Pédiatrique (COP).

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

1.2. Objectifs du règlement européen N°1901/2006

Les objectifs du règlement européen n°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique figurent dans le paragraphe 4 de ce même document. Le règlement a pour but de :

- faciliter le développement et l'accessibilité des médicaments à la population pédiatrique ;
- stimuler la recherche clinique pédiatrique en assurant que ces médicaments font l'objet de recherches éthiques d'une grande qualité ;
- contribuer à la diffusion des informations recueillies.

Les missions décrites doivent être accomplies sans soumettre les enfants à des études inutiles et sans retarder l'obtention des autorisations pour l'utilisation des produits dans la population adulte [5] [6]. Pour mener à bien ces missions et assurer leur conformité avec les attentes du règlement, différents outils et comités sont créés :

- l'institution d'un comité pédiatrique (*Paediatric Committee (PDCO)*), comité scientifique au sein de l'Agence européenne des médicaments chargé de l'évaluation scientifique et de l'approbation des études cliniques sur les enfants ;
- la rédaction d'un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) comprenant un calendrier détaillé et la description des mesures proposées ;
- l'instauration d'un système d'incitation et de récompenses pour les entreprises pharmaceutiques participantes ;
- le développement d'un réseau européen de recherche en pédiatrie ;
- le partage de données via des bases informatiques afin de faciliter la communication et l'accès aux informations concernant les thérapeutiques en pédiatrie : la base européenne des essais cliniques (EudraCT) ainsi que la base des médicaments autorisés en Europe (EudraPharm).

1.3. Le comité pédiatrique

Instauré en juillet 2007, le comité pédiatrique (COPD) de l'Agence européenne du médicament joue un rôle essentiel dans l'application de ce règlement pour répondre aux besoins de l'enfant.

1.3.1. Composition du comité pédiatrique

Le comité pédiatrique est composé de :

- cinq membres du comité des médicaments à usage humain (*Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP)) et leurs suppléants, nommés par le CHMP ;
- un membre et son suppléant nommés par chaque État membre non représenté parmi les 5 membres précédents ;
- trois représentants des professionnels de santé et leurs suppléants désignés par la Commission ;
- trois représentants des patients et leurs suppléants désignés par la Commission.

Le comité pédiatrique élit le président parmi ses membres pour un mandat de trois ans renouvelable une fois.

1.3.2. Missions du comité pédiatrique

Le comité pédiatrique est chargé de l'évaluation scientifique et de l'approbation des plans d'investigation pédiatriques (PIP). Il doit notamment délivrer à l'EMA son avis sur le contenu des PIP et sur les demandes de dérogation ou de report. Ce Comité est également chargé, à la demande de l'agence du médicament concernée par la demande d'AMM, de donner son avis sur la conformité des études fournies au PIP approuvé et de donner son avis sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament destiné à la population pédiatrique. Une des autres missions du COPD consiste à dresser un inventaire des besoins en médicaments pédiatriques ainsi qu'à animer un réseau européen de chercheurs spécialisés dans les études sur les enfants. Dans l'accomplissement de ses missions, le COPD doit se conformer aux exigences communautaires existantes telles que la directive 2001/20/CE et à la ligne directrice E11 de l'ICH.

Le comité pédiatrique doit donc faire respecter des priorités dans les besoins réels de l'enfant et garantir que les médicaments à indication pédiatrique apportent des progrès thérapeutiques tangibles.

1.4. Le plan d'investigation pédiatrique

1.4.1. Définition et objectifs

Le plan d'investigation pédiatrique est défini par le règlement N°1901/2006 comme « un programme de recherche et de développement visant à garantir que sont collectées les données nécessaires pour déterminer les conditions dans lesquelles un médicament peut être autorisé pour le traitement de la population pédiatrique » [1].

Le paragraphe 10 du règlement indique que l'introduction du PIP « vise à assurer que le développement de médicaments potentiellement destinés à un usage pédiatrique devienne partie intégrante du développement de médicaments en s'inscrivant dans le cadre du programme de développement de produits pour adultes » [1].

Le PIP doit comprendre un calendrier détaillé et décrire les mesures proposées afin de démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans les sous-ensembles concernés de la population pédiatrique.

1.4.2. Réglementation encadrant le plan d'investigation pédiatrique

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) mentionne que les PIP sont obligatoires [1] :

- avant toute nouvelle demande d'AMM, européenne ou nationale, pour une spécialité pharmaceutique (article 7 du règlement pédiatrique) ;
- avant toute demande de modification de l'AMM relative à une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique ou une nouvelle voie d'administration (article 8) pour des spécialités déjà autorisées mais protégées par des droits de brevet ou un Certificat Complémentaire de Protection ;
- lors d'une demande d'un *paediatric-use marketing authorisation* (PUMA), en vue d'un usage pédiatrique (indication, dosage, forme pharmaceutique ou voie d'administration appropriée). Le PUMA concerne les médicaments déjà autorisés mais n'étant plus couverts par des droits de brevet ou de Certificat Complémentaire de Protection (article 30).

Ne sont pas concernés par cette obligation : les médicaments génériques, "hybrides", biosimilaires, ceux contenant une ou plusieurs substances actives d'usage médical bien établi, les médicaments traditionnels à base de plantes et les médicaments homéopathiques (article 9) [1].

1.4.3. Reports et dérogations

Le PDCO peut dans certains cas octroyer des demandes de report pour permettre aux laboratoires pharmaceutiques de décaler le développement des médicaments en pédiatrie jusqu'à ce que la preuve de leur efficacité et sécurité d'utilisation chez l'adulte soit apportée.

Le PDCO peut également octroyer des dérogations lorsque le développement des médicaments en pédiatrie n'est pas nécessaire ou approprié, comme dans certaines maladies qui n'affectent que la population adulte (Alzheimer, Parkinson...).

Comme expliqué précédemment, c'est le comité pédiatrique qui se charge de vérifier le respect des études et mesures décidées dans le cadre du PIP. Ces vérifications sont indispensables pour que les firmes puissent soumettre leur demande d'AMM ou de modification d'AMM [1].

1.4.4. Demande d'approbation d'un plan d'investigation pédiatrique

Le demandeur ayant l'intention d'effectuer une demande d'autorisation de mise sur le marché, soumet le PIP élaboré à l'Agence européenne du médicament, accompagné d'une demande d'approbation. Un plan d'investigation pédiatrique doit être soumis à un stade précoce du développement du produit afin que les études pédiatriques puissent être conduites avant le dépôt de la demande d'AMM [7].

Dans les 30 jours suivant la réception de la demande, la validité de la demande est vérifiée et un rapport est rédigé à l'intention du comité pédiatrique. Si nécessaire, l'Agence peut demander des renseignements et des documents supplémentaires. Dans le cas où le plan d'investigation pédiatrique est valide, le comité pédiatrique nomme un rapporteur qui doit se prononcer en 60 jours sur les questions suivantes :

- les études envisagées permettent-elles de collecter les données nécessaires pour fixer les conditions dans lesquelles le médicament peut être utilisé dans la population pédiatrique?

- les bénéfices thérapeutiques escomptés justifient-ils les études envisagées ?

Au cours des 60 jours, le comité pédiatrique peut soumettre au demandeur des modifications du plan. L'Agence européenne du médicament transmet l'avis du comité pédiatrique au demandeur dans les 10 jours de sa réception. Le demandeur a alors 30 jours pour saisir l'Agence, par demande écrite, pour demander un nouvel examen de l'avis. Au-delà des 30 jours, l'avis devient définitif. Dans le cas contraire, le comité pédiatrique désigne un nouveau rapporteur. Le deuxième avis formulé est définitif. Dans les 10 jours suivant la réception de l'avis définitif par l'Agence, une décision est communiquée au demandeur par écrit avec

l'avis définitif du comité pédiatrique. Les décisions de l'Agence sont rendues publiques après suppression de toutes informations confidentielles [1].

1.5. Procédures d'autorisation de mise sur le marché

Les procédures d'autorisation de mise sur le marché diffèrent selon le statut du médicament. Une demande d'AMM pour un médicament non encore autorisé dans l'Union européenne est valable uniquement si les résultats de l'ensemble des études effectuées sont conformes à un PIP approuvé. Dans le cas contraire, l'EMA doit accorder une dérogation pour le médicament ou pour la classe thérapeutique, ou doit accorder un délai pour effectuer les études cliniques afin que la demande soit approuvée.

Pour les médicaments déjà autorisés dans l'Union européenne, on distingue 2 cas :

- La procédure d'AMM est la même que précédemment pour la demande d'une nouvelle indication, qu'elle soit pédiatrique ou non, d'une nouvelle forme pharmaceutique ou voie d'administration pour des médicaments couverts par un certificat complémentaire de protection ou par un brevet ;
- Le second cas concerne celui de l'AMM en vue d'un usage pédiatrique (*Paediatric Use Marketing Authorisation* : PUMA). Afin d'inciter les industries pharmaceutiques à effectuer des recherches sur l'usage pédiatrique potentiel de médicaments qui ne sont plus protégés par un brevet et ont été autorisés pour les adultes, le règlement a prévu 8 ans d'exclusivité des données et 10 ans d'exclusivité commerciale. Cela s'applique à tout nouveau médicament non protégé par un brevet qui a été élaboré exclusivement pour une utilisation dans la population pédiatrique.

En vue d'un usage pédiatrique, la demande d'AMM doit être accompagnée des documents nécessaires pour prouver la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit pour une utilisation chez la population pédiatrique. À noter que certaines données peuvent être requises pour justifier le dosage, la forme pharmaceutique ou la voie d'administration appropriée du médicament. La demande doit être accompagnée de la décision de l'Agence approuvant le PIP.

1.6. Récompenses et incitations

Le règlement de l'Union européenne relatif aux médicaments à usage pédiatrique comprend un système visant à inciter les industries pharmaceutiques à tester, par des essais cliniques, la sécurité et l'efficacité des médicaments en pédiatrie. Ce système garantit une transparence, propose des mesures de contrôle et prévient la réalisation d'études sans

apport d'un point de vue médical. Il est basé sur la prorogation de la durée des brevets. Ces mesures d'incitations sont classées par catégories ci-dessous [8] :

- Incitations financières :
 - Soutien financier aux études cliniques ;
 - Soutien financier à des études sur la PUMA pour encourager le développement de formes galéniques adaptées aux enfants ;
 - Soutien financier à des études quotidiennes visant à contrôler la sécurité des médicaments pédiatriques autorisés.
- Prorogation de la durée des brevets : la prorogation est de six mois ou bien de douze mois dans le cas d'indications pédiatriques ayant un bénéfice thérapeutique significatif. Cette récompense n'est pas la preuve de l'efficacité d'un médicament chez les enfants mais une contrepartie lorsqu'un PIP est approuvé et réalisé selon les attentes. La prorogation est accordée même si l'indication pédiatrique n'est pas autorisée. Tous les résultats des études qui entraînent une prorogation de brevet doivent être décrits dans le résumé des caractéristiques du produit.
- Période d'exclusivité commerciale des médicaments orphelins : cette exclusivité dure 10 à 12 ans. Durant cette période, la maladie concernée ne peut être traitée par aucun autre médicament.
- Autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA) : dans ce cas, seuls les médicaments non couverts par un brevet pourront bénéficier d'une nouvelle période d'exclusivité de 10 ans si le fabricant met en évidence un bénéfice thérapeutique pour les enfants. La PUMA permet en outre d'utiliser des médicaments connus déjà commercialisés depuis longtemps.
- Mise en place d'une base de données publique sur Internet : elle recense les études cliniques pédiatriques en cours et achevées afin de prévenir la répétition inutile d'études ainsi que toutes les données existantes sur les médicaments.
- Conseil scientifique gratuit : en vue de la planification et de la conduite d'études.
- Mise en place et actualisation régulière d'un inventaire des besoins thérapeutiques de la population pédiatrique.

1.7. Développement d'un réseau européen de recherche en pédiatrie

La création d'un réseau européen d'investigation clinique en pédiatrie a pour objectif la coordination des études portant sur les médicaments pédiatriques ainsi que le rassemblement des compétences scientifiques et administratives afin d'éviter toute étude inutile sur la population pédiatrique (article 44 du règlement).

A l'échelle nationale, le réseau d'Investigation Pédiatrique des Produits de Santé (RIPPS) est créé en 2005 sous l'égide de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et de la Société Française de Pédiatrie (SFP). Il sert à faciliter la réalisation d'essais cliniques au niveau national et à garantir la qualité des essais. Dans son organisation, le réseau RIPPS s'appuie sur les compétences et les structures existantes suivantes :

- le réseau des Centres d'Investigations Cliniques (CIC) et pédiatriques ;
- les réseaux spécialisés dans les différentes pathologies (comme la mucoviscidose ou la neurologie pédiatrique) ;
- les réseaux de ville [9].

Un comité d'orientation stratégique est acteur dans ce réseau. Il est composé de représentants des différentes structures du réseau, des organismes partenaires et de tutelle (Inserm, SFP, les entreprises du médicament (LEEM), ANSM...). Son rôle est de développer, d'animer le réseau, d'établir un plan stratégique et de vérifier la réalisation des objectifs. Un conseil scientifique international intervient aussi dans ce réseau pour donner son avis sur la stratégie et le bilan de l'activité du RIPPS.

Ce réseau fait partie du réseau européen Enpr-EMA (*European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency*), coordonné par l'EMA dans le cadre du règlement européen sur les médicaments. Les principaux objectifs du réseau Enpr-EMA sont de :

- favoriser une recherche éthique de haute qualité sur les médicaments à usage pédiatrique et permettre la collaboration entre les réseaux et intervenants ;
- coordonner les études relatives aux médicaments à usage pédiatrique et éviter les essais inutiles chez les enfants ;
- mettre en place des compétences scientifiques et administratives au niveau européen ;
- aider au recrutement de patients pour les essais cliniques ;

- promouvoir les applications du programme de recherche.

Le financement d'études ou la réalisation d'essais cliniques selon les domaines de recherches pédiatriques ne sont pas du ressort du réseau européen Enpr-EMA. Ceci est la responsabilité des Etats membres, de la Commission Européenne ou de chaque réseau individuel national.

En 2010, une réunion s'est tenue à l'EMA afin d'établir un accord sur les critères d'appartenance à l'Enpr-EMA [10], qui sont :

- l'expérience en recherche clinique,
- la structure et l'organisation du réseau,
- les compétences scientifiques,
- le management de la qualité mis en place,
- les programmes de formation offerts,
- la prise en compte des patients, parents et associations de malades.

L'Enpr-EMA travaille en collaboration avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) via le PmRN (*Paediatric medicines Regulators Network*) ainsi qu'avec la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats Unis. Le PmRN est le réseau des autorités pharmaceutiques en charge des médicaments pédiatriques, qui a été mis en place par l'OMS en 2010 et auquel appartient l'EMA. L'échange avec la FDA vise à favoriser les plans de développement mondiaux et concerne le partage d'informations sur les questions scientifiques et éthiques liées au développement de médicaments pédiatriques.

1.8. Essais cliniques sur la population pédiatrique

La Directive 2001/20/EC définit l'essai clinique comme « toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité » [11].

Le paragraphe 3 de cette directive indique que dans le but d'améliorer le traitement pour la population pédiatrique, il est indispensable de réaliser des essais cliniques impliquant

des enfants. Cette population est hétérogène ; les âges s'échelonnant de la naissance jusqu'à 18 ans. Les enfants présentent des différences de développement physiologique et psychologique par rapport aux adultes, ce qui rend important la recherche liée à l'âge et au développement. Les médicaments destinés aux enfants, y compris les vaccins, doivent être scientifiquement testés avant d'être diffusés. Les essais cliniques indispensables à cet effet sont réalisés en protégeant les sujets de manière optimale [11].

Les bonnes pratiques cliniques constituent un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, qui doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, l'enregistrement et la notification des essais cliniques auxquels des êtres humains participent. Le respect de ces bonnes pratiques garantit la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des participants à des essais cliniques, ainsi que la crédibilité des résultats des essais cliniques.

L'article 4 de cette directive décrit plus particulièrement les essais cliniques sur mineurs qui ne peuvent être entrepris que si :

- « a) le consentement éclairé des parents ou du représentant légal a été obtenu [...] ;
- b) le mineur a reçu des informations, en fonction de sa capacité de compréhension, de la part d'un personnel pédagogiquement qualifié, au sujet de l'essai, des risques et des bénéfices ;
- c) le souhait explicite d'un mineur, capable de se former une opinion et d'évaluer ces informations, de refuser de participer à l'essai clinique ou d'en être retiré à tout moment est examiné par l'investigateur [...] ;
- d) aucun encouragement ni avantage financier n'est accordé ;
- e) certains avantages directs résultant de l'essai clinique sont obtenus pour le groupe de patients [...] en outre, cette recherche doit soit se rapporter directement à une condition clinique dont le mineur concerné souffre, soit être telle qu'elle ne puisse être conduite que sur des mineurs ;
- f) les orientations scientifiques correspondantes de l'Agence ont été suivies ;
- g) les essais cliniques ont été conçus pour minimiser la douleur, les désagréments, la peur et tout autre risque prévisible lié à la maladie et au niveau de développement; le seuil de risque et le degré d'atteinte doivent être expressément définis et constamment réexaminés ;
- h) le protocole est adopté par un comité d'éthique doté de compétences en pédiatrie, ou après consultation sur des problèmes cliniques, éthiques et psychosociaux liés à la pédiatrie;
- i) les intérêts du patient priment toujours sur ceux de la science et de la société » [11].

Le comité d'éthique est tenu d'émettre son avis avant le commencement de tout essai clinique au sujet duquel il a été sollicité. Il dispose d'un délai de 30 jours à compter de la date de réception de la demande.

1.9. Règlement européen (CE) N°1901/2006 : le bilan

Fin 2012, un état des lieux, quantitatif et qualitatif, évaluant l'impact de la réglementation pédiatrique européenne était publié par l'EMA [12], complété par un rapport plus récent sur les bénéfices du règlement [13]. Les indicateurs quantitatifs concernent le nombre de demandes de PIP et de dérogation par domaines thérapeutiques ainsi que le nombre d'essais cliniques. Les indicateurs qualitatifs mesurent le design des études, les types de sous-populations incluses, les formulations et les reports accordés.

Ce bilan dressé par la commission européenne est à considérer comme un bilan intermédiaire puisqu'une période de 10 ans est jugée nécessaire pour évaluer l'impact de la réglementation pédiatrique dans son intégralité. Le bilan est rédigé de façon à répondre aux trois principaux objectifs du règlement : faciliter le développement de médicaments adaptés aux enfants, s'assurer que ces médicaments font l'objet d'essais cliniques de qualité, améliorer les informations disponibles sur l'usage des médicaments pour les enfants.

1.9.1. Bilan quantitatif

Trois aspects quantitatifs de ce bilan seront considérés dans un premier temps : le nombre de demandes de PIP, le nombre d'essais cliniques réalisés et le nombre de dérogations accordées depuis la mise en place du règlement européen pédiatrique en 2007.

Nombre de demande de PIP :

Entre 2007 et 2012, le comité pédiatrique a reçu 1600 demandes de PIP. D'après le rapport du comité pédiatrique sur les PIP [14], plus de 50% de ces demandes progressent actuellement. Plus de 600 PIP ont été acceptés : 453 concernaient des nouveaux médicaments non commercialisés dans l'Union Européenne et 147 PIP proposaient une nouvelle formulation, indication ou voie d'administration pour des médicaments déjà commercialisés [15].

Depuis 2007 et jusqu'à 2014, 79 PIP ont été considérés comme finalisés et conformes à l'opinion du PDCO. Par ailleurs, depuis 2008, la quantification du nombre de médicaments issus du règlement pédiatrique est la suivante :

- 10 nouveaux médicaments autorisés en pédiatrie via une procédure centralisée dont un PUMA et 3 selon une procédure nationale ;

- 18 médicaments déjà autorisés selon une procédure centralisée et 12 suivant une procédure nationale présentent de nouvelles indications pédiatriques ;

- 3 nouvelles formulations pharmaceutiques adaptées aux enfants via la procédure centralisée et 6 via la procédure nationale.

La répartition des PIP par domaine thérapeutique est indiquée dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 : nombre de PIP acceptés au cours des années et selon les domaines thérapeutiques [13].

Therapeutic area addressed	2008	2009	2010	2011	Sum
Infectious Diseases	4	22	29	33	88
Endocrinology-Gynaecology-Fertility-Metabolism	4	23	21	32	80
Immunology-Rheumatology-Transplantation	4	19	26	28	77
Oncology	6	17	12	33	68
Vaccines	4	18	21	21	64
Pneumology-Allergology	3	10	108*	35*	156
Cardiovascular Diseases	7	16	11	20	54
Haematology-Haemostaseology	1	7	19	24	51
Dermatology	1	9	16	13	39
Neurology	3	6	11	15	35
Gastroenterology-Hepatology	5	4	14	10	33
Psychiatry	2	4	4	10	20
Pain	1	11	2	5	19
Uro-nephrology		3	7	8	18
Other	1	4	10	5	19
Oto-rhino-laryngology		2	1	10	13
Ophthalmology	1	4	4	3	12
"Neonatology"**- Paediatric Intensive Care		2	3	3	8
Diagnostic use		2			5

Source: EMA Paediatric Business database using query. * Including 118 allergen products (Eichler and Soriano 2011) ** Applications that specifically address a use in neonates or in paediatric intensive care, only; PIPs agreed for other therapeutic areas however may also include neonates in the development.

Les trois domaines thérapeutiques concernés par le plus de PIP sont l'endocrinologie/gynécologie/métabolisme, les maladies infectieuses ainsi que la pneumologie/allergologie.

Nombre d'essais cliniques :

De plus, selon la base de données EudraCT qui permet d'enregistrer les études cliniques en Europe, il apparaît que le nombre d'études cliniques pédiatriques nouvellement enregistrées est en constante augmentation avec environ 350 études par an depuis 2007 [13] (Tableau 2).

Tableau 2 : nombre d'essais cliniques autorisés entre 2007 et 2014 [13].

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre d'essais cliniques pédiatriques⁽¹⁾	362	342	406	392	372	401	337	432
Nombre total d'essais cliniques (adultes et/ou enfants)	4854	4641	4553	4138	3969	3866	3442	3484
Proportion d'essais cliniques pédiatriques sur tous les essais	7.5	7.4	8.9	9.5	9.4	10.4	9.8	12.4
Essais cliniques exclusivement pédiatriques⁽²⁾	188	185	241	231	217	257	211	278

Source : données EudraCT.

(1) Un essai Clinique pédiatrique inclut au moins un participant de moins de 18 ans.

(2) Un essai Clinique exclusivement pédiatrique inclut uniquement des patients de moins de 18 ans.

A partir de la figure 1 ci-dessous dont les données sont tirées de la base EudraCT, nous pouvons observer une augmentation de la proportion des essais cliniques pédiatriques parmi la totalité des essais cliniques, jusqu'à 12% en 2014 [13] [16].

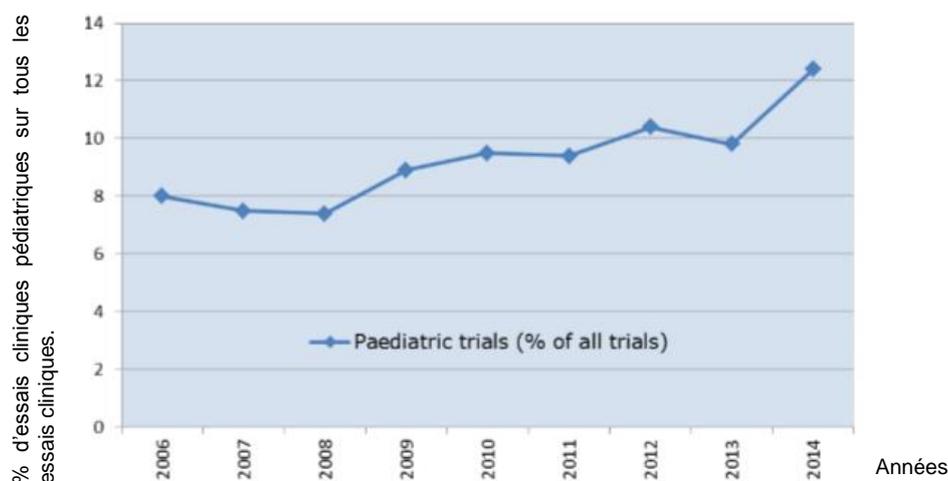


Figure 1 : proportion d'essais cliniques pédiatriques par an et parmi tous les essais cliniques entre 2006 et 2014 [13].

Nombre de dérogations accordées entre 2007 et 2012 : d'après le rapport sur les avis rendus par le comité pédiatrique en 2012 [14], 268 dérogations ont été accordées pendant une période de 5 ans.

La réglementation européenne requiert des études chez les enfants lorsque qu'un médicament a été développé pour une indication adulte et quand l'indication est la même pour ces deux populations. Elle requiert de plus le développement de médicaments pour des indications propres aux enfants. Cependant, il y a une faille. Lorsque le médicament est développé pour une certaine indication chez l'adulte mais pourrait être utilisé pour une autre

indication chez l'enfant, l'étude n'est pas obligatoire. Certains besoins cliniques ont été ignorés par l'attribution de dérogations, notamment les médicaments utilisés en oncologie chez les adultes, qui auraient pu être utilisés pour d'autres cancers chez l'enfant [17] [18]. L'EMA est en train de corriger cette faille de façon à prendre en compte toutes les applications chez l'enfant quelle que soit la substance active.

1.9.2. Bilan qualitatif

Le bilan qualitatif abordé ici indique les types de sous-populations incluses dans les études, les reports de PIP et les retards observés, les médicaments non couverts par un brevet, l'accès aux informations.

Types de sous-populations incluses :

Le tableau 3 ci-dessous recense, par âge et par année, le nombre de patients ayant participé à des études cliniques.

Tableau 3 : nombre de patients inclus dans les essais cliniques en fonction de leur catégorie d'âge et des années (EudraCT).

Nombre de sujets	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Nouveaux-nés prématurés	0	0	0	327	82	2522	1552	3724	4331
Nouveaux-nés	0	98	5	184	169	1348	2283	1496	1948
Nourrissons et tout-petits	530	119	20	54715	2212	13313	62224	13414	39615
Enfants	2683	706	270	5783	2721	21654	30826	23230	62979
Adolescents	435	36458	285	5801	4831	20206	22680	17300	42353
Total	3648	37381	580	66810	10015	59043	119565	59164	151226

Depuis la mise en place du règlement européen, le nombre de participants aux études cliniques a augmenté jusqu'à atteindre plus de 150000 participants en 2014 contre 37381 en 2007 et seulement 580 en 2008. En 2007 et 2008, très peu de nouveaux-nés ou pré-maturés participaient à ces études. En 2014, toutes les sous-populations sont représentées lors des études cliniques mais les nouveaux-nés sont encore trop peu inclus en comparaison des autres classes. L'EMA indique qu'il est difficile de décrire des tendances à partir de ces

données. En effet, celles-ci sont influencées par quelques essais cliniques incluant un très grand nombre de participants (par exemple pour les vaccins). De plus, le comité pédiatrique a récemment favorisé l'utilisation de la modélisation et de l'extrapolation de données pour éviter les essais cliniques inutiles.

Les types de reports et les retards :

Les reports autorisés ont eu pour but d'éviter le retard dans les AMM des médicaments pour adultes et ont concerné une grande majorité de médicaments [19]. Dans les prochaines années, davantage de médicaments devraient donc obtenir l'AMM pour un usage pédiatrique.

Fin 2011, l'EMA a reçu 91 rapports annuels. Parmi ces rapports, 21 témoignaient de retards causés par la sélection de patients pour les études, 11 expliquaient les retards à cause d'accords réglementaires et éthiques, 6 autres pour des raisons de sécurité et enfin, 3 rapports évoquaient l'efficacité du produit testé. La plupart de ces retards étaient évitables et révèlent un problème d'organisation. En effet, la sélection des patients peut être optimisée par le réseau de recherche clinique. Les problèmes éthiques et réglementaires découlent d'un manque de connaissance sur les procédures applicables. De précédentes expériences permettent de raccourcir le temps de préparation des études. Le réseau est donc nécessaire pour s'échanger l'expertise et utiliser des infrastructures semblables [14].

Les médicaments non couverts par un brevet :

L'Union européenne a soutenu la recherche pédiatrique en finançant les essais cliniques sur des substances actives non couvertes par un brevet. En 2014, 19 projets incluant 24 substances actives non protégées par un brevet ont été financés [17]. En Europe, l'EMA et le PDCO souhaitent favoriser en priorité la recherche pédiatrique vers ces molécules non protégées. Toutefois, l'incitation de l'exclusivité commerciale n'a que peu d'impact sur les industries pharmaceutiques qui ne souhaitent pas financer et s'engager dans ces essais. L'opportunité économique sur le développement de médicaments déjà sur le marché est faible. Les industries pensent que l'exclusivité commerciale n'empêchera pas les médecins de continuer à prescrire la même substance à un coût moindre, ou les pharmaciens à substituer les médicaments [9].

Communication et accès aux informations :

Le troisième objectif du règlement pédiatrique vise à augmenter les informations disponibles sur l'utilisation des produits pharmaceutiques dans la population pédiatrique.

Depuis 2008, les données pédiatriques soumises et mesurées concernent 205 substances actives. Il y a 73 rapports publics pour les demandes d'AMM nationales et 65

demandes de mise à jour des caractéristiques du produit avec de nouvelles informations pédiatriques. On compte 9 nouvelles indications, 39 révisions pour clarifier les données, 3 concernant la sécurité et 9 pour ajouter des informations sur des études cliniques [13].

L'augmentation des informations sur l'utilisation des médicaments pédiatriques est observée surtout par l'ajout de données sur les notices, le packaging et le résumé des caractéristiques du produit. Ces données sont basées sur les résultats d'études cliniques et sur d'autres informations telles que les résultats d'études non cliniques, de la pharmacovigilance ou des avis délivrés par le comité pédiatrique. Dans le passé, le manque d'informations avait conduit à des contre-indications injustifiées. Ce changement est une réussite de la guideline de la Commission Européenne sur le résumé des caractéristiques du produit [20].

Cependant, un manque de données est observé pour les médicaments utilisés hors indication pédiatrique. Des discussions ont été entreprises entre l'Enpr-EMA et les experts des autorités compétentes. Il est impossible de supprimer l'usage de ces médicaments hors indication pédiatrique mais une approche, définissant des priorités sur la recherche pédiatrique et sur l'élaboration des PIPs, vise à minimiser l'utilisation de ces médicaments dans le futur.

1.9.3. Les axes d'amélioration

La mise en place du règlement pédiatrique et l'expérience qui en a été tirée ces dernières années ont permis de mettre en lumière les difficultés et les challenges rencontrés d'un point de vue administratif, réglementaire, scientifique. A travers ce règlement, le comité pédiatrique et le réseau européen ont engagé de nombreux acteurs tels que les industries pharmaceutiques, les médecins, la communauté scientifique... En établissant le bilan, ces parties prenantes ont pu identifier les problèmes rencontrés lors de l'exécution du règlement dans le développement de médicaments à usage pédiatrique [17].

Bien que des progrès aient pu être observés dans la participation de nouveaux-nés aux études cliniques, leur nombre reste trop faible. Il y a un réel manque de motivation dans le développement de médicaments pour cette tranche d'âge. De plus, les domaines thérapeutiques couverts par les études cliniques reflètent davantage les besoins des adultes que ceux des enfants. Des efforts sont donc nécessaires pour identifier les besoins pédiatriques et veiller à les combler grâce aux nouvelles études. Dans cette optique, la réglementation pour accorder les dérogations est actuellement révisée. Enfin, comme précisé dans la précédente partie, le financement de projets visant à étudier les médicaments qui ne sont plus protégés par un brevet, chez les enfants, n'a pas permis de

conduire à de nouvelles AMM. Toutefois, la recherche sur les médicaments à usage pédiatrique va continuer d'être stimulée.

Certains PIP ont été plus faciles à conduire que d'autres. Les essais menés par exemple sur la migraine ou la douleur sont un succès grâce à la clarté et la compréhension des conditions d'études, grâce à la pertinence, la fiabilité des méthodes utilisées pour la réalisation de l'essai en prenant en compte l'hétérogénéité de la population pédiatrique et enfin, grâce aux critères de réponse et d'efficacité choisis. L'EMA souhaite faire connaître ces critères de succès. Dans d'autres PIP, des retards ont pu être observés, notamment en raison de la difficulté à sélectionner des participants pour l'étude, de la lourdeur des procédures réglementaires et plus rarement, à cause de l'efficacité ou la sécurité des médicaments. Ces remarques ont été prises en compte et des solutions seront proposées pour améliorer la réalisation des PIP. Des propositions de modélisation pour réduire le nombre d'essais inutiles et pour éviter les études d'établissement de posologie sont actuellement réfléchies. Il y a aussi une volonté de réduire l'aspect administratif et la lourdeur des procédures réglementaires [17].

En conclusion, même s'il est trop tôt pour statuer sur l'impact du règlement européen pédiatrique, le travail réalisé pour étudier les médicaments chez l'enfant a largement été amélioré. Le premier bilan dressé par l'EMA en 2012, soit 5 ans après l'entrée en vigueur du règlement, est positif. Toutefois, de nombreux points ont été soulevés pour améliorer ce règlement.

2. La Pharmacocinétique en pédiatrie

L'enfant est un organisme en développement dont les transformations physiologiques au cours de la croissance modifient les paramètres pharmacocinétique et pharmacodynamique de la molécule active. Précisons que la pharmacocinétique permet de mesurer le devenir du médicament au sein de l'organisme tandis que la pharmacodynamie décrit l'effet du médicament sur l'organisme.

2.1. Définition et phases de croissance de l'enfant

Après administration du médicament, l'étude pharmacocinétique correspond à l'évaluation dans le temps, de la concentration en principe actif (PA) ou en métabolites, dans le sang ou les tissus. Quatre étapes sont décrites au cours de cette étude : l'absorption de la molécule active, sa distribution dans l'organisme, son métabolisme et son élimination (ADME).

Des facteurs anatomiques et physiologiques déterminent le profil pharmacocinétique d'un PA, pouvant influencer sa concentration dans le sang ou les tissus, au sein de la population pédiatrique. Afin d'assurer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement chez l'enfant, les professionnels de santé ont besoin d'être informés des changements survenant au cours de cette période de la vie. Pour ces raisons, la population pédiatrique est divisée en plusieurs classes d'âge. Cette classification est communiquée dans l'ICH Topic E11 [4] :

- Les prématurés
- Période dite du nouveau-né : 0-28 jours
- Période dite du nourrisson : >28 jours à 23 mois
- Période de la 1^{ère} enfance : de 2 à 5 ans
- Période de la 2^{ème} enfance : de 6 à 11 ans
- Adolescence : entre 12 et 18 ans

Cette division en sous-populations est basée sur les changements biologiques tels que la capacité de métabolisation, la maturation des organes, la clairance d'un PA... Nous comprenons alors que les données collectées chez les adultes ne peuvent pas être si facilement appliquées aux enfants qui ne sont pas des adultes miniatures. Les aspects cognitif et psychologique liés à l'âge de l'enfant devront aussi être pris en compte, notamment lors du choix de la forme galénique et de la voie d'administration d'un médicament.

2.2. Pharmacocinétique

La majorité des médicaments prescrits aux enfants est administrée par voie orale [21]. La phase d'absorption de la molécule sera traitée dans cette partie uniquement pour les médicaments administrés par voie orale.

2.2.1. Phase d'absorption en voie orale

L'absorption d'un médicament, après administration orale, peut être impactée par des facteurs intrinsèques résultant de la nature physiologique de l'enfant tels que le pH gastrique, la motilité intestinale, le métabolisme enzymatique, ou bien par des facteurs extrinsèques, tels que la nourriture ou la formulation du médicament.

2.2.1.1. La déglutition

La déglutition se décompose en trois étapes contrôlées par des mécanismes neurologiques. La première phase, consistant à mâcher, est volontaire. Elle peut être évitée notamment avec des formes galéniques à avaler entièrement (comprimés pelliculés, gélules). Quand le médicament atteint l'arrière du pharynx, la seconde phase débute. Elle est involontaire. Le passage du médicament est forcé par la langue dans le pharynx. Enfin, la troisième phase, la phase œsophagienne, est aussi involontaire. Le médicament est déplacé vers l'œsophage grâce au péristaltisme et à la gravité, jusqu'à atteindre l'estomac.

Chez les jeunes enfants, des différences anatomiques sont responsables de la difficulté à déglutir. Cette capacité résulte d'interactions entre le système nerveux, le système physiologique et l'environnement de la période embryologique jusqu'à l'enfance. Avant 5 mois, les enfants peuvent ingérer seulement des liquides en raison d'un réflexe d'expulsion avec la langue, comme mécanisme de protection. De la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois, les médicaments sous forme liquide ou semi-solide semblent donc être les plus adaptés. L'âge souvent mentionné pour l'administration de forme solide monolithique est 6 ans [22]. D'après la figure 2, un peu moins de 40 % des prescriptions chez les enfants âgés de 6 ans étaient, en 2003, des comprimés ou des gélules.

Toutefois, le développement de mini-comprimé tend à réduire l'âge minimum auquel un enfant est reconnu capable d'avaler un comprimé. Une étude menée en 2012, par D. Van Riet-Nales, B. de Neef, A. Schobben, visait à comparer la facilité d'administration entre des poudres, suspensions, sirops et mini-comprimés chez des enfants âgés de 1 à 4 ans. D'après les parents, les mini-comprimés étaient la forme la mieux acceptée par les enfants. L'étude a révélé que les parents et enfants ont préféré les mini-comprimés et sirops aux suspensions et poudres [23].

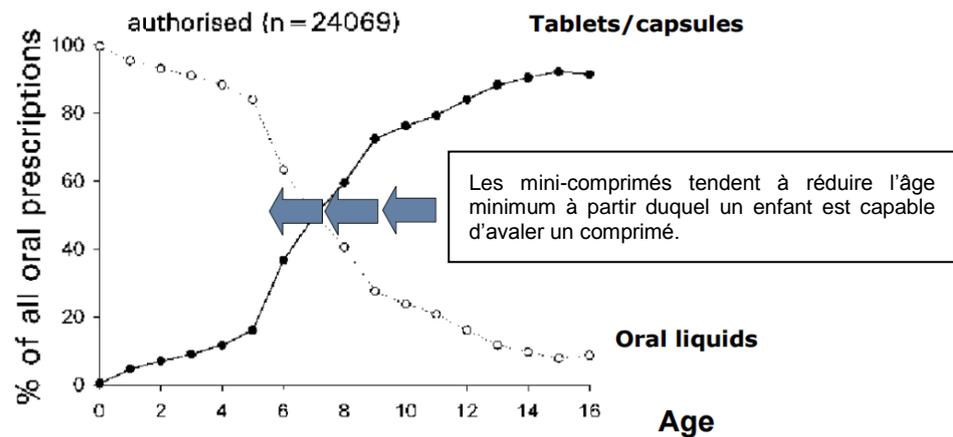


Figure 2 : pourcentages de prescriptions des formes liquides, comparé à celui des comprimés et gélules, en fonction de l'âge des enfants [21].

2.2.1.2. pH gastrique et temps de vidange gastrique

Après administration orale d'un médicament et si la forme galénique le permet, le principe actif va entrer en contact avec les fluides gastriques. Le pH gastrique est un facteur pouvant impacter la stabilité d'un principe actif qui passe par l'estomac. Les mesures de pH à ce niveau, sont souvent entreprises par aspiration ou par contrôle du pH intragastrique pendant 24H :

- l'aspiration du contenu de l'estomac se fait sous anesthésie avec introduction d'une sonde à l'intérieur de l'estomac ;
- la pH-métrie oesophagienne est réalisée après mise en place d'une sonde nasogastrique chez l'enfant. En cas de reflux, l'acidité du liquide gastrique abaisse le pH de l'œsophage. L'enregistrement s'effectue en continu sur 24 heures.

Le pH gastrique, quelques minutes après la naissance du nouveau-né, est neutre [22]. Toutefois, le pH va rapidement diminuer sur les 24 à 48H suivant la naissance pour atteindre un pH acide entre 2 et 3. Une nouvelle augmentation des valeurs de pH est observée après 72H, avant que le pH ne redevienne acide chez l'ensemble des enfants participant à ces études (pH compris entre 1,3 et 2,3) à partir de la 3^e semaine de vie [22]. Les variations du pH gastrique chez l'enfant en fonction de l'âge sont présentées en figure 3 :

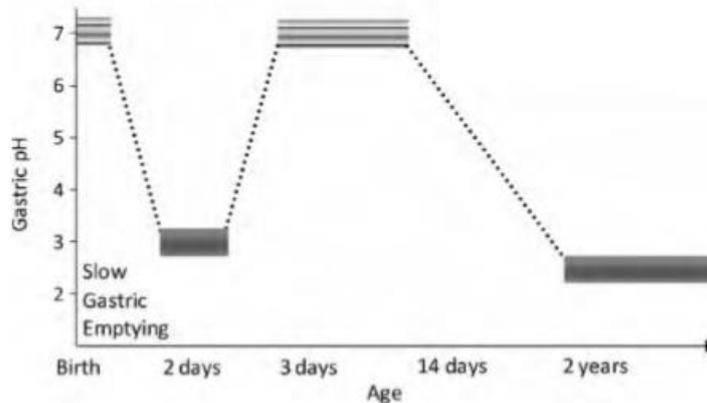


Figure 3 : variation du pH gastrique en fonction de l'âge de l'enfant [22].

D'un point de vue anatomique, l'estomac est complètement développé à la 14^{ème} semaine de gestation, tandis que la motilité et le processus de sécrétion se mettent en place à la 20^e semaine de gestation. Après la naissance le volume de l'estomac va augmenter, passant de 5 - 7 mL le jour de la naissance à 22 - 27 mL au 3^{ème} jour jusqu'à 45 - 60 mL une semaine après la naissance [24]. Au premier mois, le volume de l'estomac atteint environ 80 - 120 mL. Ce volume augmentera jusqu'à atteindre celui de l'adulte, soit en moyenne 900 mL.

L'estomac comporte plusieurs zones fonctionnelles : région proximale, région distale et le pylore. Chacune joue un rôle dans l'évacuation d'un repas standard ou de la prise d'un médicament.

L'estomac proximal joue le rôle de réservoir. Cette zone a la capacité de se relaxer activement sous l'effet de stimulations comme les déglutitions afin de stocker ce qui a été ingéré. Dans un second temps, une contraction tonique va assurer une migration progressive vers la région distale. L'estomac distal génère des contractions de forte amplitude assurant le broyage progressif de la phase solide en particules de taille inférieure à 3 mm. La réduction de la taille des solides avant leur évacuation explique la phase de latence observée entre l'ingestion et le début d'évacuation des solides. Enfin, la partie basse de l'intestin, le pylore est un sphincter qui entraîne l'évacuation des liquides et des particules solides vers l'intestin [25]. Précisons qu'il n'y a pas de contraction de l'estomac durant les premiers jours d'un nouveau-né [26] [27].

Une fois la vidange gastrique réalisée, la forme pharmaceutique se retrouve au niveau intestinal.

2.2.1.3. Le transit et pH intestinal

En 1990, une étude [28] a été menée avec une gélule radio-émettrice administrée chez des enfants. L'objectif était de mesurer le pH intestinal en différents points. En raison de la taille de la gélule (24 mm x 7 mm), l'étude était réalisée seulement sur des enfants sains âgés de 8 à 14 ans. Le pH gastrique moyen était mesuré à 1,5 puis devenait plus alcalin (pH 6,5) dans le duodénum, allant jusqu'à pH 7,4 dans la région distale de l'intestin. Le pH atteignait 5,9 au niveau du caecum [28]. Ces valeurs de pH sont similaires à celles de l'adulte. Précisons que toutes ces valeurs ont pu être confirmées au cours d'une autre étude réalisée dans une population pédiatrique allant des nourrissons aux adolescents [29].

La libération d'un PA à partir d'une formulation peut être différente chez les enfants puisque le temps de transit intestinal et la composition des fluides intestinaux varient et peuvent ainsi impacter la dissolution du PA. La solubilité et la perméabilité du PA sont des facteurs déterminants qui influencent l'impact du process gastro-intestinal sur l'absorption. Il existe une classification qui tient compte des caractéristiques de solubilité et perméabilité de principes actifs administrés par voie orale. C'est la *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), établie par Amidon en 1995 [30], qui a intégré chaque principe actif au sein d'une des quatre classes biopharmaceutiques en fonction de leur solubilité aqueuse et de leur perméabilité (Figure 4).

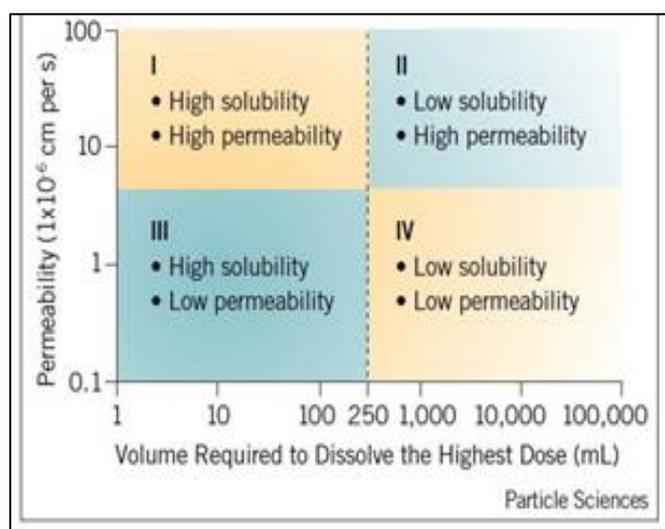


Figure 4 : système de classification biopharmaceutique des PA (BCS) [31].

Dans cette classification, la solubilité d'un principe actif est considérée comme « haute » quand la plus forte dose thérapeutique est soluble dans 250 mL, ou moins, de tampon à pH 1-7,5, à 37°C. De même, la perméabilité d'un principe actif est « importante » si son passage transmembranaire *in vitro* est supérieur ou égal à 85 % de la dose administrée.

Un manque d'informations sur le transit intestinal est observé. Ces informations seraient pourtant importantes pour le développement de formulations appropriées à l'enfant. Le tableau 4 ci-dessous fournit des informations sur les caractéristiques de l'intestin chez les enfants, comparées à celles chez l'adulte.

Tableau 4 : variation des facteurs gastro-intestinaux selon l'âge de l'enfant et en comparaison à l'adulte [22] [32] [33].

Physiological factors	New born (full-term)	Neonate	Infant
Volume stomach (fasted)		2.5 ml	2.5 ml
Acid/pepsin output		Relatively low	~Adult (/BW)
Gastric pH	Neutral at birth then 1-3	>5	~Adult
Gastric-emptying time	Reduced (variable)	Reduced (variable)	Increased
Gastric motility	Low in first days of life		~Adult (6-8 months)
Intestinal surface area	Reduced	Reduced	~Adult
Intestinal transit time	Reduced	Reduced	Increased
Pancreatic/biliary function	Very immature	Immature	~Adult
Bacterial flora	Very immature	Immature	Immature
Enzymes/transporter activities	Very immature	Immature	Approaching adult

BW: body weight.

D'après certaines études [34] [35], le temps de transit intestinal est plus court chez les jeunes enfants, ce qui peut réduire le taux de PA absorbé et particulièrement les PA faiblement solubles ou les produits à libération prolongée.

La sécrétion biliaire est connue pour être faible dans les 2-3 premières semaines de la vie, en comparaison aux adultes (respectivement des concentrations de 2-4 mM contre 3-5 mM). Or, la solubilité d'un PA augmente avec la concentration en sels biliaires. Par conséquent, la différence de concentration peut impacter l'absorption chez les jeunes patients et particulièrement l'absorption de PA avec une faible solubilité [36] [37].

De plus, la perméabilité intestinale semble plus importante à la naissance avant de diminuer pendant la première semaine de vie [38]. Des études de biodisponibilités sur des PA (phénobarbital, sulfonamides et digoxine) ou sur des macromolécules nutritives (arabinose, xylose) ont permis de conclure quant à la maturité des systèmes de transport passif et actif chez les enfants à partir de 4 mois [39] [40].

Une fois le PA absorbé dans la circulation générale, il va être distribué à travers l'organisme.

2.2.2. Phase de distribution

La distribution correspond au processus de répartition du principe actif dans l'ensemble des tissus et organes. Elle est fonction de la liaison du PA aux protéines, de la dimension des différents compartiments de l'organisme, du débit sanguin. Ces facteurs, en impactant la distribution, peuvent à leur tour affecter l'efficacité et la durée d'action du PA. Le paramètre choisi pour quantifier ce phénomène est le volume de distribution (Vd).

Le volume de distribution correspond au ratio entre la quantité de PA dans l'organisme et la concentration plasmatique. Ginsberg et al ont comparé les paramètres pharmacocinétiques de 45 PA chez les enfants et adultes et ont conclu que les volumes de distribution tendaient à être plus grands dans la population pédiatrique [41]. Cliniquement, le Vd est important car il détermine la dose de PA à administrer. Un grand volume de distribution indique une concentration plasmatique plus faible, pour une même dose de PA administré, ainsi qu'une distribution plus grande vers les tissus. En revanche, la distribution sera plus faible pour un petit volume de distribution (concentration plasmatique plus grande pour une dose donnée), ce qui peut suggérer une liaison importante aux protéines plasmatiques. Le Vd d'un PA sera donc déterminé par sa liaison aux tissus, sa liaison aux protéines plasmatiques ainsi que les propriétés physico-chimiques du PA [42].

En effet, la taille des compartiments hydriques et lipidiques influence la distribution des PA en fonction de leur plus ou moins grande hydrosolubilité ou liposolubilité. Chez l'enfant, les compartiments hydriques et adipeux sont grands et les volumes de distribution des médicaments sont plus élevés que chez l'adulte. L'eau totale de l'organisme représente 80% du poids du corps du nouveau-né avant de diminuer avec l'âge et d'atteindre la valeur de l'adulte (60 %) à 1 an. La graisse représente 15 % du poids du corps du nouveau-né, augmente jusqu'à 25 % vers 1 an, pour diminuer ensuite à 18 % vers 10 ans (Figure 5).

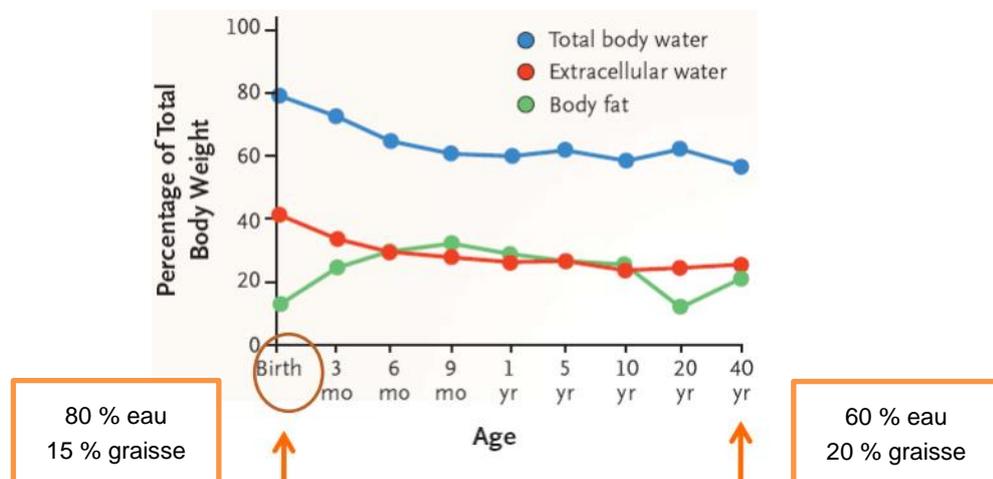


Figure 5 : pourcentages des sites de distribution par rapport à la masse totale du corps et en fonction de l'âge [43].

Le volume de distribution (rapporté au poids) de certains médicaments est donc plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte expliquant la nécessité d'utilisation de doses de charge et/ou de doses unitaires (rapportées au poids) plus élevées que chez l'adulte. L'impact sur le Vd dépend dans ce cas des propriétés physico-chimiques du PA. Par exemple la gentamycine,

molécule hydrosoluble, présente un Vd plus important chez les nouveaux-nés (0,5 L/kg) que chez l'adulte (0,25 à 0,30 L/kg). La dose à administrer devra donc être plus grande chez les nouveaux-nés pour obtenir la concentration plasmatique thérapeutique souhaitée. En revanche, les PA lipophiles ont des plus petits Vd chez les jeunes enfants comparativement aux adolescents ou adultes [44].

2.2.3. Phase de métabolisme

Le métabolisme d'un PA correspond à sa transformation par une réaction enzymatique en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs. Bien que de nombreux tissus puissent réaliser cette biotransformation tels que l'intestin, les poumons ou le rein, le principal site de métabolisme reste le foie. Certaines voies métaboliques sont matures dès la naissance, d'autres sont plus importantes ou diminuées par rapport à l'adulte. La maturation des voies métabolique aura un impact sur l'élimination de certains principes actifs.

Le métabolisme hépatique est immature chez les prématurés et les nouveaux-nés. La maturation a lieu au cours de la période dite de 1^{ère} enfance [4]. Le métabolisme hépatique peut être divisé en 2 phases selon les processus de transformation induits par des enzymes. Les hépatocytes contiennent des enzymes impliquées dans la transformation des médicaments par les réactions d'hydroxylations, d'oxydoréduction ou par la rupture oxydative des liaisons N-C et O-C. Ces trois biotransformations appartiennent à la phase I du métabolisme et conduisent à des dérivés dont les groupements fonctionnels sont le plus souvent des hydroxyles (-OH), des amines (-NH₂) ou des carboxyles (-COOH). L'objectif de cette phase est de diminuer le caractère lipophile de la molécule et de favoriser son excrétion rénale. L'élément fondamental de cette première phase de métabolisme est le cytochrome P450 comprenant des isoenzymes. L'activité de ces enzymes augmente au cours du temps mais de façon non linéaire avec l'âge. A partir de l'âge de 1 à 2 ans, ces isoenzymes ont une activité similaire à celles présentes chez l'adulte [45]. Il a été démontré que la concentration en protéines microsomales présentes dans le foie augmentait avec l'âge de 26 mg/g chez le nouveau-né à 40mg/g chez un adulte de 30 ans [46].

Les groupements fonctionnels issus des réactions de phase I peuvent ensuite être conjugués. C'est la réaction de phase II avec le phénomène de glucuroconjugaison. Elle concerne les molécules possédant un groupement hydroxylé, carboxylé ou aminé. Les glucuronides sont très hydrosolubles ce qui explique la facilité avec laquelle ils sont éliminés dans l'urine et la bile. L'activité de certaines voies métaboliques accrues chez le nourrisson se traduit par une clairance plus élevée et une demi-vie plus courte que chez l'adulte en raison du plus grand ratio masse du foie sur celle du corps [47]. Les clairances de plusieurs molécules (théophylline, caféine, carbamazépine ou acide valproïque) en fonction de l'âge,

semblent montrer des différences dans les ratios entre la masse du foie sur celle du corps plutôt que des différences seulement en fonction de la masse du foie [48]. Ceci nécessite d'ajuster la dose de médicament.

Comme nous l'avons écrit précédemment, le métabolisme du médicament peut aussi avoir lieu dans d'autres organes que le foie, comme l'intestin. Selon l'âge de l'enfant et le régime alimentaire, la composition bactérienne au niveau intestinal varie [49]. Ces différences ont un impact sur la métabolisation des molécules et peuvent diminuer la biodisponibilité et les effets pharmacologiques du PA [50] [51].

2.2.4. Phase d'élimination

Le rein est le principal organe d'excrétion des PA et de leurs métabolites. Cette phase est dépendante de trois mécanismes : la filtration glomérulaire, l'excrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire. La clairance rénale (Cl(r)) prend donc en compte ces trois notions :

$$Cl(r) = Cl(\text{filtration glomérulaire}) + Cl(\text{sécrétion tubulaire}) - \text{réabsorption tubulaire.}$$

Les mécanismes d'excrétion rénale ne sont pas matures à la naissance. L'élimination par filtration glomérulaire atteint le niveau adulte au cours des trois à cinq premiers mois de la vie. A la naissance, la filtration glomérulaire est d'environ 10 à 20 mL/min/m² puis elle augmente à 20-30 mL/min/m² durant les premières semaines de vie jusqu'à atteindre les valeurs adultes entre le 3^e et 5^e mois (70 mL/min/m²) [42]. Pour les médicaments qui sont principalement excrétés via la filtration glomérulaire, tels que les aminoglycosides par exemple, et où il y a une diminution de l'excrétion selon l'âge, cela implique souvent une dose moindre que chez l'adulte et une augmentation des intervalles entre les doses.

La sécrétion tubulaire chez le nouveau-né correspond à 20-30 % des capacités chez l'adulte. Cette fonction devient mature à l'âge de 15 mois [52]. La réabsorption tubulaire est la dernière fonction rénale à devenir mature puisqu'elle n'atteint les valeurs adultes qu'à l'âge de 2 ans. Le pH de l'urine peut influencer la réabsorption des acides et bases faibles ce qui aura un impact sur l'excrétion rénale. Ce pH est plus faible chez les enfants que chez les adultes, ce qui peut donc augmenter la réabsorption des acides faibles [53].

En conclusion, l'immaturation de l'excrétion rénale chez l'enfant peut entraîner, pour les PA éliminés à ce niveau, une inefficacité d'élimination et une prolongation de leur demi-vie dans l'organisme [54].

2.3. Modélisation

Les modèles pharmacocinétiques basés sur la physiologie combinent les informations sur le développement physiologique de l'enfant et les données pharmacocinétiques de l'adulte. Ces modèles permettent une meilleure compréhension de l'ADME d'une molécule dans l'organisme. Ils sont utiles lors du premier dosage chez l'enfant [42] [55] ainsi que pour l'extrapolation des données aux sous-populations pédiatriques [56]. Les différences biologiques propres à l'âge de l'enfant sont renseignées dans le modèle et permettent de simuler les paramètres pharmacocinétiques d'une molécule dans toutes les catégories d'âge de la population pédiatrique. Les informations relatives aux différents composés actifs sont aussi prises en compte. Elles aident à prédire la performance des formulations chez l'enfant ainsi que la bioéquivalence des produits quelle que soit la dose ou la voie d'administration [57] [58]. Ces outils sont donc utiles lors de la conception des études cliniques pédiatriques et peuvent permettre de diminuer le nombre de prélèvements au cours de l'étude ou encore le nombre de participants. L'EMA soutient les modèles pharmacocinétiques et la FDA souhaiterait que dans le futur, les études pédiatriques soient réalisées entièrement à partir de simulation.

Toutefois, ces modèles pharmacocinétiques présentent des limites. Leur développement est dépendant des connaissances actuelles sur la physiologie des enfants. Or, ces données sont limitées chez les nouveaux-nés et les nourrissons [59]. D'autres données sur la composition des tissus en lipide, protéine et eau sont faibles dans la population pédiatrique. Ce manque d'informations est un frein à l'extrapolation.

L'un de ces modèles, PK-Sim®, a été présenté par Edginton et al [60]. Il s'appliquait à l'acetaminophen, l'alfentanil, la morphine, la theophylline et la levofloxacin. D'autres programmes existent comme Simcyp® ou GastroPlus®. Tous ces modèles simulent le devenir d'un PA dans l'organisme, après administration, et peuvent guider lors du choix de la posologie adaptée à l'enfant.

En conclusion, la recherche a permis d'augmenter les connaissances sur le développement physiologique de l'enfant. Le rôle joué par la croissance et la maturation des organes sur l'absorption, la biodisponibilité et l'action des médicaments est mieux compris, permettant d'adapter les traitements. Ces informations sont importantes lors du design d'une étude clinique. De plus, l'utilisation des modèles pharmacocinétiques est recommandée pour aider aux premiers dosages chez l'enfant et pour concevoir des études cliniques. La recherche est plus que tout nécessaire pour combler les lacunes et continuer les études sur des populations plus vulnérables telles que les pré-maturés et nourrissons.

3. Choix de formulation pédiatrique

Nous venons d'évoquer la réglementation encadrant le développement d'un médicament pédiatrique ainsi que les changements physiologiques au cours de l'enfance. Ces informations sont à prendre en considération lors de la conception d'un médicament. Les services de développement galénique ont pour objectif la formulation de médicaments répondant de la meilleure façon aux besoins de la population visée. Parmi les diverses voies d'administration des médicaments, seules les voies orale et buccale seront abordées dans cette partie. Le souhait d'axer la thèse sur l'importance de la palatabilité ainsi que sur les différentes méthodes de masquage de goût explique ce choix.

3.1. Caractéristiques des voies orale et buccale

3.1.1. Voie orale : intérêts et inconvénients

Les facteurs à considérer lors du développement d'une forme orale destinée à l'administration pédiatrique sont décrits par l'EMA. Ils concernent la capacité de l'enfant à ingérer les formes galéniques, la facilité d'administration par les donneurs de soins, le type de pathologie (aigüe ou chronique), les comportements liés à l'adolescence, les handicaps physiques ou mentaux ou encore le milieu culturel [61]. L'administration par la voie orale, aussi appelée per os, reste la voie la plus utilisée [62] – elle concerne 70 à 80 % des médicaments toutes populations confondues – notamment en raison des avantages détaillés ci-dessous.

L'administration de médicaments par la voie orale est aisée et bien acceptée par le patient car elle est non invasive. Les formes liquides sont adaptées aux nouveaux-nés et leur dose est ajustable en fonction des caractéristiques du patient. Les formes solides ont un dosage précis et une bonne conservation. L'administration per os permet, de plus, l'administration de doses élevées en une seule prise.

Cependant, la voie orale présente des inconvénients. L'odeur et/ou la saveur de certains principes actifs sont désagréables. Leurs caractéristiques organoleptiques sont à prendre en considération lors de la formulation car elles peuvent empêcher la bonne observance du traitement. Chez l'enfant, les cas de fausse route sont possibles et cette voie n'est pas conseillée en cas de nausées et vomissements. L'absorption des principes actifs par la voie orale peut aussi être incomplète ou nulle. Une fois absorbés, les PA empruntent la veine porte et passent par le foie où ils peuvent être dégradés par des enzymes ou excrétés par voie biliaire. Si le passage par le foie est important, l'activité du principe actif peut être considérablement diminuée comme avec l'aspirine, le propranolol ou la trinitrine. De plus, certaines classes thérapeutiques telles que les anti-inflammatoires peuvent irriter le tube digestif et seront donc contre-indiquées chez les patients en cas d'ulcère gastroduodéal ou

de gastrite. Les peptides ou les protéines comme l'insuline, ne pourront pas être administrés par voie orale car ils sont dégradés dans le tube digestif. Enfin, l'effet thérapeutique n'apparaît qu'après un temps de latence correspondant au temps de libération du PA, à sa dissolution puis à son absorption (dans le cas d'une forme liquide les étapes de libération et dissolution sont déjà réalisées).

3.1.2. Voie buccale : intérêts et inconvénients

L'administration par la voie buccale présente des avantages par rapport à l'administration orale. Les formes destinées à cette voie d'administration restent en contact avec la langue et la muqueuse buccale sans être avalées. Ces formes permettent un traitement local mais la muqueuse buccale étant très vascularisée, une action systémique peut être obtenue avec l'avantage d'éviter l'effet de premier passage hépatique. Les formes galéniques ainsi administrées ne sont pas mélangées avec les aliments et n'entrent pas en contact avec les enzymes digestives. Il n'y a donc pas d'impact sur la résorption ni de dégradation du PA au niveau digestif. Du fait du temps de séjour prolongé dans la cavité buccale, la saveur de ces formes est par contre déterminante pour l'acceptabilité du traitement.

Les limites associées à ce mode d'administration sont le manque de coopération de l'enfant pour conserver la forme galénique dans la bouche sans l'avalier. La population pédiatrique peut aussi présenter des difficultés de coordination avec un risque d'étouffement. Enfin, la précision des doses peut être remise en doute, notamment si le médicament est recraché ou avalé rapidement, empêchant l'absorption totale du PA au niveau buccal.

3.2. Formulations pédiatriques

3.2.1. Formulation pédiatrique idéale

L'Agence européenne du médicament a présenté en 2005 les caractéristiques idéales d'une formulation pédiatrique [61] :

- Fréquence de prise minimale ;
- Forme adaptée à tous les âges de la sous-population pédiatrique ;
- Impact minimal sur le quotidien ;
- Minimum d'excipients possibles et non toxiques ;
- Efficacité, facilité et sécurité lors de l'administration ;
- Facilité de production et stabilité ;
- Viabilité commerciale et faible coût.

3.2.2. Excipients à effet notoire

Dans la formulation d'un médicament, les excipients sont des substances pharmaceutiques inactives. Ils sont utilisés pour pallier certaines propriétés du principe actif en améliorant par exemple son écoulement, sa stabilité, son goût...et ainsi faciliter sa fabrication et son administration. Bien que les excipients soient considérés comme thérapeutiquement inactifs, ils peuvent provoquer des effets indésirables. Le développement de médicaments à usage pédiatrique nécessite l'utilisation de formulations adaptées à l'âge de l'enfant. La sélection des excipients est une étape clé puisque certains excipients présents dans les formulations pour adultes peuvent être inappropriés chez l'enfant. Par exemple l'éthanol doit être évité dans les formes orales liquides. En effet, la physiologie des nouveaux-nés et des enfants variant par rapport à celle de l'adulte, la métabolisation et l'élimination des excipients diffèrent.

Des guidelines sur l'utilisation des excipients dans les formulations pédiatriques ont été publiées et des informations complémentaires sont fournies dans des documents de la Commission Européenne et de la FDA. De plus, un site regroupant les données sur l'innocuité des excipients ou au contraire sur les effets nocifs chez l'enfant a été développé. Cette base de données se nomme: « *Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics* » (STEP) et a été créée par les équipes européennes et américaines de la « *Paediatric Formulation Initiatives* » (PFIs) [63]. La recherche via le site internet débute à partir du nom de l'excipient, de sa spécialité, de son numéro CAS ou bien de sa fonction. Sont ensuite renseignés dans la base STEP :

- les pharmacopées dans lesquelles l'excipient figure ;
- le statut réglementaire en fonction du type d'utilisation ;
- les doses journalières acceptées chez les adultes ou enfants ;
- l'ensemble des données cliniques, non cliniques ainsi que les données *in vitro*.

L'objectif de ce projet est de rassembler toutes les informations connues sur un excipient pour permettre un choix rapide lors de la formulation et pour informer les professionnels de la santé. Actuellement, cette base compte 29 excipients : Ethanol, Aspartame, Chlorure de benzalkonium, Acide benzoïque, Benzyl alcool, Cyclodextrine (Alpha, Beta, Gamma), Lactose, Mannitol, Parabènes (butyl, propyl, methyl, ethyl), Polysorbate (80, 20, 40, 60, 65), Propylène glycol, Polyéthylène glycol, Saccharine, Benzoate de sodium, Métabisulphite de sodium, Sorbitol, Saccharose, Acide sorbique, Vitamine E et Xylitol.

De manière générale, le nombre d'excipients et leur proportion au sein de la formulation d'un médicament doivent être le plus faible possible tout en remplissant le cahier

des charges par rapport à la qualité du produit. Lors du choix des excipients, l'Organisation Mondiale de la Santé conseille de prendre en compte les points suivants [64] :

- l'innocuité de l'excipient pour la catégorie d'enfants ciblée ;
- la voie d'administration ;
- la dose unitaire et journalière de l'excipient ;
- la durée du traitement ;
- l'adéquation avec la population concernée ;
- les alternatives potentielles ;
- le statut réglementaire sur le marché visé.

Dans la partie suivante quelques excipients à effet notoire connus et utilisés dans l'administration orale et/ou buccale vont être décrits. Cette liste n'est pas exhaustive mais elle permet d'évoquer les excipients dont les effets indésirables ont été décrits.

3.2.2.1. Les conservateurs

Les sulfites :

Les sulfites sont largement utilisés comme conservateurs. Des effets indésirables ont toutefois pu être observés chez les patients tels qu'une respiration sifflante, dyspnée, oppression thoracique jusqu'à des réactions anaphylactoïdes. Ces réactions se produisent le plus souvent chez des patients atteints de maladies respiratoires [65]. Du disulfite de sodium est retrouvé par exemple dans la spécialité Oracilline® 500000 UI/5mL. C'est un antioxydant efficace dont il est difficile de se passer dans certaines formules. Oracilline® est présentée en suspension buvable et indiquée dans le traitement curatif des angines à streptocoque A bêta-hémolytique.

3.2.2.2. Les édulcorants

Saccharose :

Le saccharose est le plus commun des édulcorants. C'est un disaccharide qui est rapidement hydrolysé dans l'intestin en mono-saccharides absorbables : le fructose et le glucose. Par conséquent, il doit être évité chez les enfants souffrant d'intolérance au fructose. Les formulations avec une grande proportion de saccharose devraient être évitées chez les patients diabétiques. Les préparations destinées aux thérapies de longues durées et contenant de fortes proportions en saccharose devraient être remplacées par des formulations sans sucre. Cet édulcorant étant responsable d'une diminution du pH de la plaque dentaire, il dissout l'émail des dents et favorise les caries [61]. On le retrouve dans

les sirops tel que le theralène® 0,05% indiqué en cas d'insomnies ou dans le traitement symptomatique de manifestations allergiques ou des toux (traitement ponctuel).

Fructose :

Le fructose est responsable d'une élévation de la glycémie et devrait donc être évité chez les patients diabétiques. Cet édulcorant est aussi contre-indiqué chez les patients présentant une hypoglycémie ou une intolérance au fructose [66]. Un effet laxatif a également pu être observé pour des administrations orales à haute dose [61]. La spécialité Carbocistéine biogaran® 2% sans sucre enfant, solution buvable, est indiquée dans le traitement de la toux grasse en tant que fluidifiant bronchique.

Sorbitol et Xylitol :

Le sorbitol et le xylitol sont des mono-saccharides qui ne sont pas facilement absorbés au niveau intestinal. Cette propriété les rend administrables chez des patients diabétiques [67]. Puisque le sorbitol est métabolisé en fructose, il est contre-indiqué chez les enfants intolérants au fructose et hypoglycémiques. Les cas les plus graves, après administration de doses importantes, ont décrit une atteinte hépatique accompagnée d'un coma pouvant conduire à la mort de jeunes patients. Du sorbitol est par exemple retrouvé dans la formulation de la solution buvable Toclose®, indiquée dans le traitement symptomatique des toux non productives gênantes.

Aspartame :

L'aspartame est un dipeptide d'acide aspartique et d'un méthyl ester de phénylalanine. Son pouvoir sucrant est 150 à 200 fois plus important que celui du saccharose. La phénylalanine peut être dangereuse chez les patients atteints de phénylcétonurie [67]. Quelques rares réactions d'hypersensibilité ont été décrites. Des réactions croisées avec les sulfonamides peuvent se produire. La spécialité Transilane sans sucre® sous la forme de poudre pour suspension buvable contient de l'aspartame. Elle est indiquée dans le traitement de la constipation.

3.2.2.3. Les diluants et les solvants

Lactose :

Le lactose est un disaccharide composé d'une molécule de β -D-galactose et d'une molécule de β -D-glucose. Il est hydrolysé dans l'intestin par des enzymes, les lactases, avant d'être absorbé. L'intolérance à ce diluant s'explique donc par une diminution d'activité de ces enzymes digestives ou de leur nombre. Chez les nourrissons et les jeunes enfants, le lactose peut provoquer des diarrhées, des déshydratations et des acidoses métaboliques. Selon les enfants, la sensibilité au lactose varie énormément. Ces symptômes ont pu être

observés à partir de quelques grammes ingérés. Les gélules de Mopral® contiennent du lactose. Cette spécialité est indiquée chez l'enfant dans le traitement de l'oesophagite par reflux ou dans le traitement symptomatique de reflux gastro-oesophagien.

Ethanol :

L'éthanol est un solvant utilisé dans les préparations orales liquides lorsque la solubilité aqueuse du principe actif est insuffisante. Il peut interagir avec des principes actifs en altérant leur absorption, leur métabolisme...ou bien causer des somnations d'effets sur le système nerveux central et un risque d'effet antabuse. Les effets de concentrations élevées en éthanol sur le foie et le rein n'ont jamais été étudiés dans le cadre d'intoxications chroniques chez la population pédiatrique.

En décembre 2006, la Commission d'AMM a approuvé un rapport concernant le seuil d'éthanol acceptable dans les préparations pédiatriques [68]. Par principe, l'éthanol ne devrait pas être inclus dans les médicaments administrés chez l'enfant. Néanmoins, si l'éthanol est indispensable pour solubiliser le principe actif, les recommandations suivantes sont faites :

- « Les médicaments de prescription médicale facultative à visée pédiatrique doivent avoir une concentration d'éthanol limitée à 5 % vol et/ou la quantité d'éthanol dans tous les médicaments administrés ne devrait pas produire une concentration sanguine en éthanol supérieure à 0,125 g/L.
- Le volume total en éthanol doit être adapté de façon à ce que, lors d'une intoxication accidentelle chez l'enfant impliquant la totalité du contenu, une dose potentiellement létale (3 g/kg) ne puisse être atteinte. Pourra être proposée, une quantité maximale par conditionnement équivalente à 2 g/kg pour un enfant de 12 – 18 mois (10 kg environ), âge usuel des intoxications accidentelles. Ceci équivaut à une quantité de 20 g au maximum par flacon, ce qui représente par exemple 100mL d'une solution à 25°.
- Un intervalle d'au moins 4 heures entre deux prises doit être respecté et la durée du traitement doit être limitée à 4 – 5 jours afin d'éviter une imprégnation prolongée.
- Un bouchon de sécurité est obligatoire pour les médicaments ayant un titre alcoolique supérieur à 5 % vol.
- Il est souhaitable que l'administration chez l'enfant de médicaments à prescription médicale facultative contenant de l'alcool puisse faire l'objet d'un avis médical préalable notamment pour vérifier l'absence d'éventuelle contre-

indication/interaction ou que d'autres produits contenant de l'alcool ne soient pas utilisés de façon concomitante.

- L'information sur le contenu en alcool doit figurer de façon apparente et explicite pour tous les médicaments incluant cet excipient. La notice doit en tenir compte dans les précautions d'emploi » [68].

L'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) Belge et basée à Bruxelles s'est aussi positionnée en 2010 sur la teneur en éthanol acceptée dans les médicaments pédiatriques et approuve les recommandations précédentes [69].

De nombreuses spécialités orales liquides contiennent de l'éthanol : Tussipax® en sirop (titre alcoolique : 4,5 % v/v), Néo-codion® sirop enfant (titre alcoolique : 1,57 % v/v), Solupred® 1mg/mL solution buvable (titre alcoolique : 4,00 % v/v)...

Propylène Glycol :

Le propylène glycol est utilisé, avec des PA peu solubles dans l'eau, en tant que solvant ou co-solvant. Avant 4 ans, les enfants ont un système métabolique immature et il est possible que le propylène glycol s'accumule dans leur organisme. Par exemple, cet excipient a une demi-vie plus longue chez les nouveaux-nés (16,9 heures) par rapport à l'adulte (5 heures). Les médicaments avec de fortes concentrations en propylèneglycol ne devront pas être administrés aux patients dont l'âge est inférieur à 4 ans. Les effets observés sont une dépression du système nerveux central et une pression osmotique élevée causant des effets laxatifs [65] [61]. On le retrouve par exemple dans la spécialité Valium roche® 1% solution buvable à base de diazépam indiquée en prévention des convulsions fébriles chez l'enfant.

3.2.2.4. Les colorants

D'un point de vue réglementaire, le nombre de colorants autorisés est limité. Même si les enfants aiment les couleurs vives et si la couleur est importante dans la palatabilité, les colorants doivent être évités dans les formulations pédiatriques. Les colorants ont été associés à des réactions d'hypersensibilité et d'hyperréactivité avec déficit de l'attention chez l'enfant [70]. Ils sont néanmoins parfois nécessaires pour masquer une couleur désagréable dans une forme liquide par exemple.

La majorité des colorants utilisés dans le domaine pharmaceutique appartiennent aux groupes suivants : colorants azo (tartrazine, jaune), colorants quinoline (quinoline, jaune), colorants triphénylméthane (bleu) et colorants xanthène (érythrosine, rouge) [67]. La *European Food Safety Agency* (EFSA) a publié un rapport en 2005 sur la toxicité des colorants utilisés dans la nourriture [71]. Les doses journalières administrables chez les

enfants figurent dans le rapport sur la prise d'additifs alimentaires publié par la Commission Européenne en 2001 [72]. Le sirop Clarix® utilisé comme expectorant chez l'enfant, est coloré avec du jaune orangé S. On retrouve ce même colorant dans le sirop Maxilase® indiqué dans le traitement des maux de gorge. Les poudres pour suspension buvable peuvent aussi être colorées comme par exemple l'antibiotique Oroken®, avec du rouge cochenille A.

3.2.2.5. Les agents d'enrobage

Les agents d'enrobage servent à protéger le PA physiquement et chimiquement, à masquer une saveur désagréable, à moduler la libération du PA selon le type de polymère, à faciliter la déglutition ou bien sont utilisés pour l'esthétisme de la forme galénique. Ce sont des polymères, des lipides, des édulcorants utilisés seuls ou en association, en une couche unique ou en multicouche. Des cas de fibroses du colon chez l'enfant ont été rapportés pour des formulations enrobées avec un copolymère d'acide méthacrylique et d'éthylacrylate [73].

3.3. Formes galéniques

3.3.1. Formes administrées par voie orale

La voie d'administration la plus fréquente pour la population pédiatrique est la voie orale. Comme dit précédemment, la palatabilité est un paramètre critique qui va conditionner la bonne observance du traitement et l'acceptabilité chez l'enfant. Les définitions données pour chaque forme galénique sont extraites de la Pharmacopée Européenne 8.5 [74].

3.3.1.1. Formes liquides

Les formes liquides sont les plus adaptées chez les nouveaux-nés et les jeunes enfants qui présentent des difficultés à avaler une forme solide [75]. L'avantage supplémentaire des formes liquides est de permettre la mesure et l'ajustement de la dose en fonction des caractéristiques du patient. La saveur de la préparation ainsi que le volume administré par unité de prise sont des paramètres clés dans l'acceptabilité du médicament. De gros volumes peuvent conduire à une ingestion incomplète et donc à un sous-dosage. Généralement le volume cible est de 5 mL ou moins pour les enfants de moins de 5 ans et 10 mL ou moins pour les enfants de 5 ans ou plus [76]. A noter que plus la palatabilité de la formulation est bonne, plus de grands volumes seront tolérés.

Cependant ces formes galéniques liquides peuvent se montrer instables à cause de la dégradation du PA ou de contaminations microbiennes. Elles nécessitent souvent l'ajout d'agents stabilisants tels que des conservateurs, des antioxydants ou des systèmes tampons [75] [77].

Le conditionnement de ces formes peut être unidose, si la précision du dosage est critique, ou bien multidose. Les préparations multidoses sont parfois associées avec un dispositif d'administration. La graduation et la précision des volumes sont ainsi mieux contrôlées. Généralement les seringues orales sont privilégiées plutôt que des pipettes graduées ou des cuillères en plastiques, moins précises.

Plusieurs catégories de formes liquides peuvent être distinguées :

▪ **Les solutions**

Définition : les solutions sont obtenues par dissolution du ou des PA dans de l'eau, dans un autre solvant ou mélange de solvants (Ex : Uvestérol D® 5000 UI/mL indiqué dans le traitement de la carence en vitamine D).

Intérêts : le principe actif étant déjà dissous dans la solution, la phase biopharmaceutique est plus courte que pour les formes sèches de type comprimé et leur biodisponibilité est plus élevée [78].

Limites : le PA doit être soluble dans le solvant. Il est également nécessaire que ses caractéristiques organoleptiques soient agréables.

▪ **Suspensions**

Définition : les suspensions sont des préparations généralement liquides constituées par un ou plusieurs solides dispersés sous forme de fines particules dans un milieu de dispersion appelé phase externe. Elles sont préparées lorsque le PA est insoluble en milieu aqueux ou lorsqu'il est nécessaire de trouver un compromis entre la dose et le volume à administrer (Ex : Advilmed® (Anti-inflammatoire), Gaviscon® (antiacide), Motilium® (antinauséieux, antivomissement)...))

Intérêts : les suspensions permettent de concentrer le PA et donc de réduire le volume de préparation à administrer. Cette forme galénique peut aussi être choisie lorsque le PA présente des caractéristiques organoleptiques déplaisantes. Une libération modifiée, après enrobage des particules ou par complexation avec des résines échangeuses d'ions, est également envisageable pour ajuster la biodisponibilité.

Limites : les suspensions sont moins bien acceptées par l'enfant que les solutions buvables et elles présentent un risque d'instabilité lié à son caractère biphasique. Une contrainte de cette forme consiste ainsi à agiter les suspensions orales avant leur utilisation pour assurer l'homogénéité de la préparation. En effet, il peut y avoir des variations de doses à cause des phénomènes de sédimentation ou d'agglomération pendant la durée de stockage. La remise en suspension est un des critères d'homogénéité de prise [61].

Les suspensions sont instables thermodynamiquement. Cela se manifeste par la sédimentation. Si le précipité est cotonneux et occupe une place importante dans le flacon avec un surnageant limpide, la suspension est dite floculée. Le potentiel zêta favorise cette instabilité. Une agitation du flacon permet d'obtenir une suspension homogène. En revanche, si le précipité a un aspect compact au fond du flacon, avec un surnageant trouble, la suspension est dite défloculée. La remise en suspension ne sera alors que partielle après agitation et le volume administré ne contiendra pas la dose de principe actif attendue.

Le potentiel zêta explique les instabilités. Il représente la charge qu'une particule acquiert grâce aux ions qui l'entourent quand elle est en milieu liquide. C'est un bon indicateur des interactions entre particules et donc de la stabilité des colloïdes. Plus le potentiel zêta est élevé, plus les forces de répulsions entre particules augmentent. La stabilité de la suspension diminue alors. L'ajout d'électrolytes permet de réduire ce potentiel en contrariant les excédents de charges (ex : ajout du chlorure de sodium).

▪ Emulsions

Définition : les émulsions, en figure 6, sont des préparations généralement liquides constituées par la dispersion d'un liquide sous forme de globules dans un autre liquide non miscible. Par exemple une émulsion peut être composée de globules huileux dispersés dans une phase aqueuse (émulsion huile dans eau). Lorsque deux liquides non miscibles sont mélangés, la tension superficielle qui règne entre ces deux liquides tend à réduire leur surface de contact. Afin de conserver la dispersion dans son état initial, des agents émulsifiants tels que les Polysorbates, sont ajoutés à la préparation. Les agents émulsifiants les plus souvent utilisés sont les tensioactifs. Ils sont constitués de substances amphiphiles dont la structure chimique comporte à la fois des fonctions hydrophiles et hydrophobes. Se plaçant à l'interface huile/eau, ces molécules contribuent à augmenter la stabilité d'un système thermodynamiquement instable en réduisant considérablement la tension interfaciale, permettant ainsi la division d'un liquide dans l'autre [79].

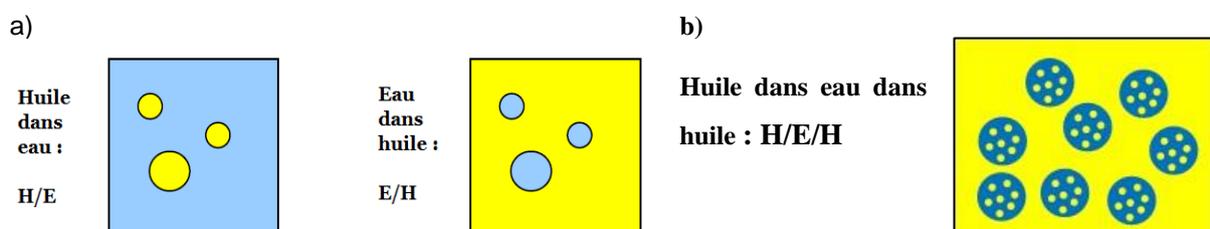


Figure 6 : a) émulsions simples H/E et E/H ; b) émulsion multiple H/E/H.

Intérêts : l'huile ou l'émulsion peuvent être utilisées comme vecteurs pour l'administration de principes actifs, offrant ainsi la possibilité d'augmenter la biodisponibilité orale de principes actifs faiblement absorbés. De plus, l'huile peut avoir un effet sur l'appareil gastro-intestinal tel que le traitement de la constipation par exemple. Des études menées par Cournaire et al [80] en 2002 ont également montré l'intérêt des émulsions multiples E/H/E pour protéger le PA introduit en phase interne, modifiant ainsi sa libération et favorisant son absorption. La libération du principe actif *in vivo* résulte d'une combinaison de la diffusion à travers la membrane huileuse et de la digestion de cette membrane [79]. Le mécanisme est similaire à celui des liposomes. Les liposomes sont des vésicules sphériques de quelques dizaines à quelques milliers de nm de diamètre. Ces vésicules sont composées d'une ou de plusieurs bicouches lipidiques qui permettent de séparer un milieu intravésiculaire d'un milieu extérieur (Figure 7). Au sein de ces bicouches, tout comme dans les membranes biologiques, les mouvements des phospholipides sont observés. Les liposomes sont employés dans l'industrie pharmaceutique comme vecteurs de substances actives. Ils sont aussi parfois utilisés comme vecteurs de thérapie génique ou encore comme supports de vaccins.

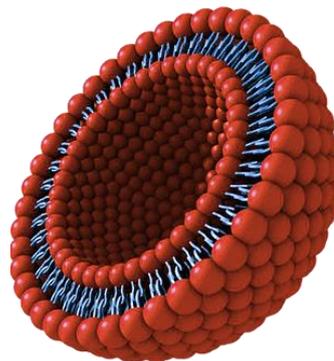


Figure 7 : moitié de structure de liposome présentant une bicouche lipidique [81].

Limites : l'émulsion est naturellement instable. Les phases se séparent plus ou moins vite au repos. Certaines instabilités physiques sont réversibles par agitation de l'émulsion alors que d'autres sont irréversibles (Figure 8).

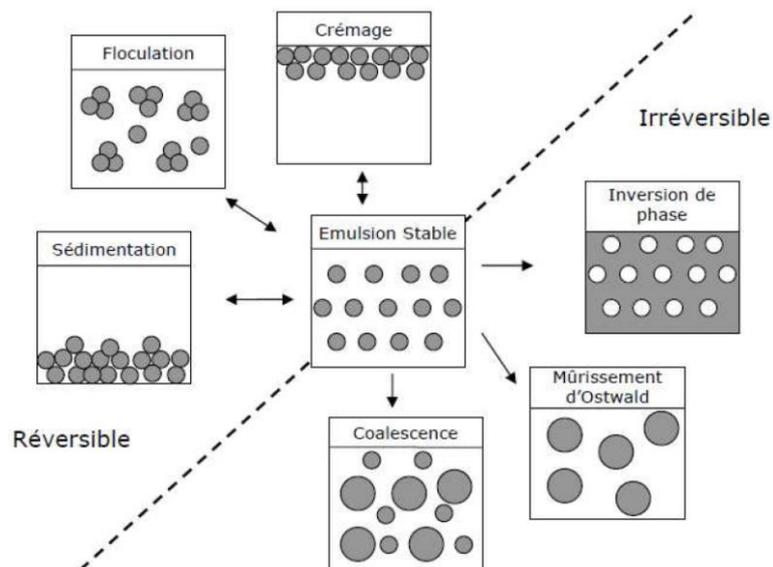


Figure 8 : les différents types d'instabilité d'une émulsion [82].

Les instabilités réversibles sont le crémage, la floculation et la sédimentation. La floculation est une agrégation des globules qui se touchent mais conservent leur individualité. Lorsque les globules flottent en surface on parle de « crémage » tandis que lorsque les globules se déposent au fond du conditionnement, on parle de « sédimentation ».

Les instabilités irréversibles sont la coalescence, l'inversion de phase et le mûrissement d'Ostwald. Le mécanisme de la coalescence résulte de la rupture du film interfacial entre les globules de la phase dispersée. Deux ou plusieurs globules fusionnent pour former un globule plus gros. Le processus se répétant, l'aire interfaciale devient de plus en plus petite et la phase dispersée démixte. A terme on revient au système diphasique de départ.

L'inversion de phase a lieu en rajoutant par exemple trop d'huile dans l'eau puisqu'on obtient non plus des globules d'huile dans l'eau, mais des globules d'eau dans l'huile.

Enfin, le mûrissement d'Ostwald correspond à un flux de matière des petits globules vers les gros globules, au travers de la phase continue. Les petites gouttes se vident au profit des grosses, et la granulométrie se modifie puisque les classes de faible taille disparaissent. Cette instabilité peut s'observer à l'issue de l'étape d'émulsification lorsque la population de gouttelettes n'est pas homogène en taille.

▪ Sirops

Définition : la Pharmacopée Européenne 8.5 (PE 8.5) décrit les sirops comme des préparations aqueuses sucrées et de consistance visqueuse. Ils peuvent contenir du

saccharose, à concentration au moins égale à 45% m/m, qui leur confère leur viscosité, ou d'autres édulcorants. Ils contiennent généralement des aromatisants ou autres agents de sapidité. Chaque dose d'une préparation multidose est administrée à l'aide d'un dispositif permettant de mesurer la quantité prescrite. Ce dispositif est généralement une cuillère ou un godet, pour les volumes de 5 mL ou multiples de 5 mL. A titre d'exemple : Rhinathiol® (expectorant) 5 % avec sucre contient 6 g de saccharose par godet doseur tandis que le Rhinathiol® 5 % sans sucre est édulcoré avec du glycérol et de la saccharine sodique (0,020 kcal/godet doseur. Ils sont administrés à l'aide d'un godet doseur de 15 mL. Le Bronchokod® 2 % (expectorant) contient 3,5 g de saccharose par cuillère mesureuse et est aromatisé au caramel. Le dispositif d'administration est une cuillère-mesure de 5 mL graduée à 2,5 mL. Atarax® (Antihistaminique) présente une teneur en saccharose de 700 mg/mL et un arôme noisette. Son administration est réalisée avec une seringue graduée de 0,25 mL en 0,25 mL.

Intérêt : cette forme très sucrée et souvent aromatisée plait aux enfants.

Limites : le saccharose fait partie des excipients à effet notoire. Il peut être substitué par d'autres sucres (glucose), des polyols (sorbitol, xylitol) ou des édulcorants intenses (saccharine). Des épaississants sont alors ajoutés pour obtenir une viscosité proche de celle du sirop à base de saccharose. Leur rôle est de modifier les propriétés rhéologiques du milieu en augmentant la viscosité de la formulation. Les agents épaississants sont des gommes (acacia, guar, adragante), des polyoses (alginates, carraghénates, dérivés cellulosiques), ou des composés synthétiques (carbopol).

▪ **Poudres et granulés pour solutions ou suspensions buvables**

Définition : les poudres et granulés pour solutions ou suspensions buvables sont dissouts ou dispersés en milieu liquide. Ces préparations sont reconstituées avant administration. On parle de reconstitution extemporanée. Elles peuvent contenir des excipients, notamment pour faciliter la dispersion ou la formation d'une solution et empêcher l'agrégation des particules. Après dissolution ou mise en suspension, la préparation doit satisfaire, selon le cas, aux exigences concernant les solutions ou les suspensions buvables. (Ex : Josacine® (antibiotique), Gaviscon® (antiacide), Orelox® (antibiotique), Spagulax® (laxatif), Toxicarb® (adsorbant intestinal)...).

Intérêt : ces formes sont développées lorsque les PA présentent des instabilités chimiques, physiques ou microbiologiques. Les poudres et granulés sont conditionnés en sachet unidose, facilement transportable, ou dans un conditionnement multidoses.

Limite : un liquide doit être utilisé pour reconstituer la préparation. Celui-ci est parfois fourni notamment dans les pays où l'accès à l'eau potable est difficile.

3.3.1.2. Les formes solides

Les formes solides peuvent être avalées directement (voie orale) ou être maintenues dans la cavité buccale (voie buccale). Les formes solides destinées à d'autres voies d'administration (implant, comprimé vaginal, suppositoire...) ne seront pas évoquées dans la thèse. Sur le plan galénique, les formes solides sont homogènes avec une concentration déterminée par unité de prise. Généralement unidoses, elles présentent une longue conservation du fait de l'absence d'eau. Une saveur ou une odeur désagréable peuvent être masquées par enrobage ou mise en gélule. Il est de plus possible de développer des formulations à libération modifiée, techniquement plus difficiles à mettre en œuvre pour les formes liquides [21].

Un des inconvénients lorsqu'une forme solide est administrée est le délai d'apparition de l'effet thérapeutique. Il est plus long qu'après administration d'une forme liquide en raison du temps nécessaire à la désagrégation de la forme et à la dissolution du PA. La différence est toutefois moindre entre une suspension et un comprimé soluble par exemple. L'inconvénient majeur des formes solides orales réside dans l'acceptabilité chez l'enfant en bas âge en raison des difficultés à avaler les formes solides [83].

▪ Poudres orales et préparations multiparticulaires orales

Définition : d'après la Pharmacopée Européenne 8.5, les poudres orales sont des préparations constituées de particules solides sèches, libres et plus ou moins fines. Elles contiennent une ou plusieurs substances actives additionnées ou non d'excipients et, si nécessaire, de colorants autorisés par l'Autorité compétente et d'aromatisants. Elles sont généralement administrées dans ou avec de l'eau ou un autre liquide approprié. Dans certains cas, elles peuvent être avalées telles quelles. Des poudres orales effervescentes existent et sont destinées à être dissoutes ou dispersées dans l'eau avant administration. Les poudres se présentent soit sous forme de préparations unidoses, soit sous forme de préparations multidoses. Les poudres orales multidoses nécessitent l'emploi d'un dispositif de mesure permettant de délivrer la quantité prescrite. Chaque dose des poudres orales unidoses est présentée en récipient individuel, par exemple un sachet ou un flacon. Par exemple, des spécialités sous forme de poudre pour suspension orale sont : Smecta 3g® (traitement symptomatique de la diarrhée), Augmentin 100 mg/12,5 mg® (traitement infection bactérienne), Triflucan® 50 mg/5 ml (traitement infection fongique)...

Les préparations multiparticulaires ne sont pas inscrites à la Pharmacopée Européenne. Elles sont constituées de sphéroïdes (minigranules de taille uniforme ronde dont le diamètre est compris entre 0,5 et 3 mm) ou bien de mini-comprimés. Ces granules sont souvent produits par extrusion/sphéronisation tandis que les mini-comprimés sont

obtenus par compression, avec un diamètre ne dépassant pas 4 mm. Ces formes sont présentées sous sachets ou dans des gélules qui permettent une administration directe ou après manipulation, en préparant une forme orale liquide ou en parsemant la poudre dans la nourriture.

Avantages : les poudres et préparations multiparticulaires sont développées pour des PA instables en milieu liquide ou lorsque la saveur ne pouvait pas y être masquée. Elles offrent les mêmes avantages que des comprimés ou des gélules conventionnels en permettant le masquage de saveur par enrobage, l'amélioration de la stabilité du principe actif ou encore la possibilité de modifier le profil de libération du PA. Ces formes sont faciles à administrer à la population pédiatrique. De plus, elles permettent, selon l'âge de l'enfant, de prendre la dose appropriée en fonction du nombre de granules ou de mini-comprimés à administrer. Un système pour compter et délivrer ces formes est parfois nécessaire [61] [77] [84].

Limites : en cas de mélange avec la nourriture, il est parfois nécessaire d'éviter certains aliments pour éviter des interactions ou des problèmes de saveur. Ces informations sont notées sur la notice. Il est vrai que certains aliments ralentissent, diminuent ou, plus rarement, augmentent l'action des médicaments ou leurs effets secondaires. Les explications suivantes s'appliquent aussi aux autres formes évoquées.

Certains aliments augmentent le temps d'absorption des médicaments. Cela n'a généralement pas de conséquences importantes, sauf si l'action thérapeutique attendue doit être rapide. D'autres abaissent les concentrations sanguines du produit dans les organes, et donc son efficacité. Par exemple, le millepertuis (consommé pour ses propriétés anxiolytiques) diminue fortement l'efficacité de la ciclosporine, la théophylline, les contraceptifs, les antirétroviraux et les anticoagulants oraux.

Certaines associations fréquemment répétées peuvent avoir des conséquences indésirables, voire dangereuses. La liste suivante non exhaustive énumère des aliments que les enfants peuvent potentiellement consommer et les combinaisons à éviter :

- Le jus de pamplemousse

Il peut augmenter de façon importante l'absorption du PA dans l'organisme. Deux classes de médicaments sont particulièrement concernées : les anticholestérolémiants (la simvastatine ou l'atorvastatine) et les immunosuppresseurs préconisés contre les rejets de greffes (tacrolimus, ciclosporine...). Un jus de pamplemousse pris en même temps que la simvastatine peut multiplier par 15 l'absorption du médicament et provoquer des atteintes musculaires graves. L'ANSM conseille d'éviter de prendre un jus de pamplemousse dans les deux heures qui précèdent la prise de ces médicaments, et de limiter la consommation à

moins d'un quart de litre par jour. En revanche, il faut savoir que jus de pomme et d'orange ne provoquent pas d'interactions connues.

- Les agrumes (citron, pamplemousse, orange)

Ils doivent être évités avec les anti-inflammatoires ou l'aspirine, sous peine de majorer voire de déclencher des brûlures d'estomac ou des reflux acides. Il est ainsi conseillé de prendre les anti-inflammatoires au milieu du repas pour limiter ces effets.

- La réglisse

Elle est à l'origine d'une augmentation de la pression artérielle. Il convient de limiter, ou mieux, d'abandonner la consommation de réglisse (bonbon ou boisson anisée sans alcool) en cas d'hypertension.

- Le lait

Il diminue l'absorption des tétracyclines (antibiotique) par un mécanisme de compétition entre les ions calcium, contenus en grande quantité dans l'aliment, et l'antibiotique.

- Le thon

Le thon peut provoquer des manifestations aiguës de type allergique chez les personnes traitées par isoniazide (antibiotique utilisé dans le traitement de la tuberculose).

▪ **Comprimés**

Définition : les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par d'autres procédés tels que l'extrusion ou la lyophilisation. Plusieurs catégories de comprimés pour administration par voie orale peuvent être distinguées : les comprimés non enrobés, les comprimés enrobés, les comprimés gastro-résistants, les comprimés à libération modifiée, les comprimés effervescents, les comprimés solubles, les comprimés dispersibles, les comprimés orodispersibles, les comprimés à croquer. Citons quelques comprimés commercialisés en exemple : Dafalgan® comprimé (antalgique), Voltarene® comprimé gastrorésistant (anti-inflammatoire), Spasmine® comprimé enrobé (sédatif), Dépakine Chrono® comprimé pelliculé sécable à libération prolongée (antiépileptique)...

Intérêts : par rapport aux liquides, les comprimés présentent une meilleure stabilité, précision dans le dosage et facilité de transport. Afin d'améliorer la palatabilité, la saveur désagréable peut être masquée par enrobage, par complexation du PA avec des résines échangeuses d'ions.... La forme comprimé offre également la possibilité de prolonger ou retarder la libération du PA.

Limites : cette forme ne convient pas aux enfants qui ont des difficultés à déglutir. L'âge admis à partir duquel un enfant est capable d'avaler un comprimé est 6 ans mais cela va dépendre de chaque patient, selon son entraînement et les conseils de son entourage. La taille du comprimé devra être la plus petite possible. L'administration de plusieurs mini-comprimés sera préférée à la prise d'un seul comprimé [61].

○ **Comprimés orodispersibles**

Définition : le comprimé orodispersible (ODT) est défini comme étant un comprimé non pelliculé destiné à être placé dans la bouche où il va se disperser rapidement avant d'être dégluti. Il y a donc une rapide désintégration du comprimé au contact de la salive (moins de 3 min selon la PE 8.5), sans la nécessité d'eau. Une fois dissous dans le liquide gastrique, le PA est absorbé à travers la muqueuse gastro-intestinale pour atteindre sa cible et produire l'effet thérapeutique (Ex : Dolipraneoro® (antalgique), Oproperidys® (anti nauséux, antivomitif), Solupredoro® (anti-inflammatoire)...).

Intérêts : les ODT présentent un avantage d'administration et d'utilisation. Ces comprimés se placent dans la cavité buccale et s'y désagrègent très rapidement sans nécessité d'eau, à la différence des comprimés conventionnels et des gélules. Les comprimés ODT représentent de plus une alternative pour les patients ayant des difficultés de déglutition, tels que les patients gériatriques et pédiatriques [85]. Cette facilité d'administration permet d'améliorer l'observance des patients [86].

En fonction de la solubilité du principe actif et de sa capacité d'absorption, certains comprimés ODT peuvent augmenter la biodisponibilité, par rapport à leurs comprimés conventionnels. Ceci s'explique par une absorption pré-gastrique, au niveau des zones buccales, pharyngées et œsophagienne évitant ainsi un premier passage hépatique [86].

Contraintes :

Certaines contraintes sont à prendre en considération lors du développement d'un ODT telles que la sensation en bouche, les caractéristiques physiques de la forme, la quantité limitée de PA ainsi que la sensibilité du comprimé orodispersible à l'humidité ou à la température :

- Sensation en bouche : les comprimés orodispersibles se désagrègent dans la bouche, le principe actif entre rapidement en contact avec les papilles gustatives ce qui peut être problématique dans le cas des PA amers, piquants, anesthésiants, etc... Cet inconvénient impacte l'observance des patients. L'ajout d'édulcorants et d'aromatisants ne suffit pas toujours à masquer la saveur désagréable du principe actif. Il faut alors recourir à des méthodes telles que les techniques de masquage de goût par enrobage du principe

actif. Ces techniques peuvent néanmoins ralentir la dissolution du PA. Un compromis devra alors être trouvé entre la dissolution et le masquage de goût. La granulométrie des grains est également une caractéristique à prendre en considération afin d'éviter la sensation granuleuse en bouche.

- Caractéristiques physiques des comprimés : les comprimés orodispersibles doivent se désagréger rapidement dans la bouche mais également résister aux divers chocs de mise en conditionnement et de manipulation.

- Quantité de principe actif : la quantité de PA à incorporer est un facteur limitant. Généralement, la dose maximale est de 500 mg de principe actif par comprimé.

- Sensibilité à l'humidité et à la température : les comprimés orodispersibles sont des formes galéniques présentant une sensibilité à l'humidité et à la température (désagrégation du comprimé). L'humidité relative ne doit pas excéder 65%. Il faut alors avoir un matériau de conditionnement imperméable et un conditionnement étanche.

▪ Capsules

Définition : selon la définition donnée par la Ph. Eur. 8.5, les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de substance(s) active(s). L'enveloppe est à base de gélatine ou d'autres substances dont la consistance peut être adaptée par addition, par exemple, de glycérol ou de sorbitol. D'autres excipients tels que des agents tensioactifs, des opacifiants, des conservateurs antimicrobiens, des édulcorants, des colorants autorisés par l'Autorité compétente et des aromatisants peuvent également être ajoutés. Les capsules peuvent porter des indications imprimées. Le contenu des capsules peut être solide, liquide ou de consistance pâteuse. Il est constitué d'une ou plusieurs substances actives additionnées ou non d'excipients tels que solvants, diluants, lubrifiants et désagrégants. Le contenu ne doit pas provoquer de détérioration de l'enveloppe. En revanche, celle-ci est profondément altérée par les sucs digestifs ; il en résulte la libération du contenu. Plusieurs catégories de capsules peuvent être distinguées : les capsules à enveloppe dure ou gélules, les capsules à enveloppe molle, les capsules gastrorésistantes et les capsules à libération modifiée.

Les capsules à enveloppe dure ou gélules comportent une enveloppe préfabriquée constituée de 2 parties cylindriques ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique. La ou les substances actives, généralement sous forme solide (poudre ou granulés), sont introduites dans l'une des 2 parties, puis la seconde est emboîtée sur la première. La fermeture peut être renforcée par des moyens appropriés. Les spécialités

Doliprane® (antalgique), Hydrea® (antinéoplasique), Orbenine® (antibiotique)...se présentent sous la forme de gélules.

A la différence des capsules dures, les capsules à enveloppe molle sont constituées d'une enveloppe plus épaisse et en une seule partie. Ces capsules sont formées, remplies et fermées au cours du même cycle de production. A noter que l'enveloppe peut contenir une substance active. Les liquides peuvent être inclus directement ; les solides sont normalement dissous ou dispersés dans un excipient approprié pour obtenir une solution ou une dispersion de consistance pâteuse. Du fait de la nature des matériaux et des surfaces en contact, il peut se produire une migration partielle d'un élément du contenant dans le contenu et vice versa. Cette forme permet de préparer des formulations dont la biodisponibilité du PA est améliorée, par dissolution de ce dernier dans les excipients liquides du contenu. A titre d'exemple, les médicaments suivants existent sous la forme de capsule molle : Contracne® (antiacnéique), Advilcaps® (anti-inflammatoire), Toco® (préparation vitaminique)...

Des capsules gastro-résistantes, pour les PA sensibles au pH acide, ou à libération modifiée peuvent être produites.

Intérêts : les gélules non gastro-résistantes présentent l'avantage de pouvoir être ouvertes et mélangées à l'alimentation ou à un liquide pour faciliter la prise.

Limites : comme les comprimés, cette forme ne convient pas aux enfants qui ont des difficultés à déglutir. L'âge admis à partir duquel un enfant est capable d'avaler une gélule est 6 ans mais cela va dépendre de chaque patient, selon son entraînement et les conseils donnés par son entourage.

▪ **Formes effervescentes**

Définition : les formes effervescentes peuvent concerner les comprimés, les granules ou les poudres. Elles sont destinées à être dissoutes dans de l'eau avant administration. Ces formes contiennent des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent en présence d'eau en libérant du dioxyde de carbone. La spécialité Dafalgan® (antalgique, antipyrétique) est commercialisée entre autre sous la forme de poudre effervescente pour solution buvable et de comprimés effervescents. Cacit vitamine D3® (apport vitamino-calcique) se présente sous la forme de granulés effervescents pour solution buvable.

Intérêts : l'administration est plus facile car ces formes sont dissoutes dans l'eau et l'absorption du PA est plus rapide car les étapes de libération du PA et de dissolution sont déjà réalisées. Les formes effervescentes sont une alternative aux formes liquides pour des substances instables en milieu aqueux.

Limites : l'utilisation de ces formes nécessite souvent un grand volume d'eau qui peut être problématique pour l'enfant. Il est utile que la notice mentionne le volume minimal d'eau à utiliser et rappelle la nécessité d'attendre la fin de l'effervescence pour éviter l'ingestion de carbonate d'hydrogène. A noter que ces formes requièrent un contrôle sur les taux d'humidité aussi bien lors de la production que lors du conditionnement et du stockage. Enfin, l'eau est indispensable pour l'administration de ces formes et l'ingestion de potassium ou de sodium peut entraîner des effets secondaires chez les patients présentant une insuffisance rénale.

3.3.2. Formes administrées par voie buccale

Ces voies d'administration nécessitent de maintenir la forme galénique pendant un temps donné dans la cavité buccale sans l'avaler. Le contact prolongé du produit avec la muqueuse buccale met en lumière l'importance de la palatabilité. La saveur est déterminante dans l'acceptabilité des formes galéniques administrées par cette voie. La voie buccale présente l'avantage d'éviter l'effet de premier passage hépatique et donc la métabolisation du PA. La sécurité d'administration ainsi que l'observance des traitements au sein de la population pédiatrique vont dépendre de l'âge des patients [61].

3.3.2.1. Comprimés à sucer, sublinguaux et gingivaux

Définition : les comprimés à sucer sont des préparations unidoses solides destinées à être sucées afin d'exercer une action locale ou systémique. Ils sont obtenus par compression et sont souvent de forme rhomboïdale. Les comprimés sublinguaux et les comprimés gingivaux sont des préparations unidoses solides respectivement destinées à être appliquées sous la langue et dans l'espace gingivo-jugal, en vue d'une action systémique. Ils sont fabriqués par compression de mélanges de poudres ou de granulés de façon à obtenir des comprimés de forme adaptée à l'usage qui en est prévu. Les comprimés à sucer, sublinguaux et gingivaux satisfont à la définition générale des comprimés. Glossithiase® et Lyso 6 ® (antiseptiques locaux) sont deux exemples de spécialités sous forme de comprimés sublinguaux.

Limites : un nombre limité de PA peut être formulé sous ces formes avec succès. La saveur des PA peut être trop désagréable ou entraîner une irritation locale. Une des autres limites tient compte de la taille restreinte de la cavité buccale des enfants et de la surface de leur langue. Pour des raisons de sécurité et de coopération incertaine, ce type de forme ne convient pas aux jeunes enfants. La nécessité de maintenir la forme suffisamment longtemps dans la bouche sans l'avaler peut aussi s'avérer problématique.

3.3.2.2. Préparations muco-adhésives

Définition : Les préparations muco-adhésives sont destinées à être maintenues dans la cavité buccale par adhésion à la muqueuse. Elles peuvent être produites sous la forme de comprimés muco-adhésifs ou sous la forme d'autres préparations solides ou semi-solides. Ces formes peuvent convenir aux jeunes enfants de 4 à 6 ans. La spécialité Actiq® est un antalgique opioïde morphinique, commercialisé sous sa forme comprimé avec un applicateur buccal. La fixation se fait à l'aide de colle alimentaire. Ce médicament peut être utilisé chez les enfants de plus de 16 ans. La sécurité et l'efficacité chez les patients âgés de moins de 16 ans n'ont pas été établies.

Limites : l'enfant peut compromettre l'adhésion de ces formes avec sa langue.

3.3.2.3. Pastilles et pâtes à sucer

Définition : les pastilles sont des formes orales solides destinées à être sucées avant de se dissoudre ou se désagréger dans la cavité buccale. Elles permettent aussi bien l'administration de substances actives avec une action locale dans la bouche ou le pharynx (exemple de pastilles pour un traitement local d'appoint des affections de la muqueuse buccale et de l'oropharynx : Drill®, Euphon®, Solutricine®...) que de substances à action systémique (exemple de spécialité autorisée chez les enfants à partir de 15 ans : Nicopass®). Cette pastille à sucer est indiquée dans le traitement de la dépendance à la nicotine.

Intérêt : elles constituent une forme attractive pour les enfants de 6 ans et plus [87] et ne nécessitent pas la présence d'eau. Elles peuvent être prises n'importe où.

Limites : en raison du risque de fausse route, ces formes ne sont adaptées que pour les enfants de plus de 6 ans.

3.3.2.4. Gommages à mâcher

Définition : les gommages à mâcher sont des formes solides destinées à être mâchées sans être avalées. Elles libèrent la substance active dans la salive pendant la mastication et peuvent être utilisées pour une action locale ou systémique. Il est possible de masquer une saveur désagréable avec des édulcorants ou des aromatisants.

Intérêt : elles constituent une forme attractive pour les enfants de 6 ans et plus [87] et ne nécessitent pas la présence d'eau. Elles peuvent être prises n'importe où.

Limites : afin d'assurer la libération totale du PA, la mastication doit durer suffisamment longtemps (environ 10 à 20 min) avant de retirer la gomme de la cavité buccale. De plus, l'accès à cette forme doit parfois être restreinte car confondue avec une friandise par les

enfants [61]. Les gommes à mâcher peuvent être utilisées dans le traitement du sevrage tabagique (à partir de 15 ans) : gommes Nicorette®.

3.3.2.5. Préparations liquides

Définition : les préparations liquides telles que les gouttes ou les sprays sont des solutions, émulsions ou suspensions indiquées dans le traitement local d'affections buccales. Elles sont administrées dans la cavité buccale par instillation, spray ou à l'aide d'une seringue. Par exemple : Fervex®(spray pour traitement des maux de gorge), GumAftamed® (spray pour traitement des aphtes et lésions buccales), Glyco-thymoline 55® (solution antiseptique)...

3.4. Choix de la forme galénique selon l'âge de l'enfant

Sélectionner et concevoir une forme pharmaceutique appropriée à la population pédiatrique est un challenge. Il est nécessaire de tenir compte de la diversité de la population pédiatrique en termes de maturation anatomique et physiologique. Les enfants présentent de plus une tolérance variable face aux saveurs désagréables. Leur capacité à avaler une forme solide est aussi variable. Enfin, cette population est vulnérable et la sécurité attendue est haute, notamment lors du choix des excipients [22]. La sélection d'une forme pédiatrique doit donc prendre en compte ces différents aspects et trouver le compromis entre la qualité attendue du produit, le challenge technique et la faisabilité industrielle.

T. Sam et al. [82] ont mesuré le bénéfice/risque de différentes formes galéniques orales en prenant comme critères l'efficacité/facilité d'utilisation, la sécurité et l'accès à ces médicaments :

- Le premier critère inclut **la flexibilité dans l'ajustement de dose ainsi que l'acceptabilité de la taille du médicament ou du volume de la dose**. En effet, une forme pharmaceutique doit être conçue en assurant son acceptabilité par le patient. Elle doit impacter au minimum le style de vie de l'enfant, avoir une apparence appropriée et une saveur/ une odeur agréables. La palatabilité est en effet un point déterminant sur l'acceptabilité du traitement, surtout pour les formes orales liquides et les poudres [88].
- Le deuxième critère concerne **la sécurité** du jeune patient. Ce critère inclut la biodisponibilité régulière du PA ainsi que l'innocuité des excipients présents dans la formule. L'ajout de chaque excipient doit être justifié et le risque mesuré en fonction de la voie d'administration, de la fréquence des prises et la durée du traitement. Les excipients peuvent causer des effets indésirables. Des

références et listes concernant l'utilisation des excipients dans la population pédiatrique ont été publiées par différents organismes : *The World Health Organization* (WHO) [64], *l'European Medicines Agency* (EMA) [61] [89]. La stabilité du produit et les risques dans les erreurs de dosage doivent aussi être considérés.

- Enfin, le troisième critère regroupe la **faisabilité industrielle, l'accessibilité financière et la rapidité d'approvisionnement** due à une facilité de développement et de production.

Dans cette étude, chaque médicament est évalué en fonction des trois critères précédents. Les stratégies pour diminuer les risques associés à l'utilisation du produit sont aussi prises en compte. Pour cette évaluation un système de point est adopté.

Un des cas décrit dans la publication [90] fait référence à un produit pharmaceutique pédiatrique nécessaire dans la tranche d'âge des 2-6 ans. Comme dit précédemment, les formes liquides tendent à être davantage adaptées aux jeunes enfants. Il a donc été proposé de développer une forme liquide orale. Les critères de développement de ce produit pharmaceutique sont : l'âge des patients âgés de 2 à 6 ans, la posologie de deux prises par jour, le volume par dose de 5mL et la durée du traitement de 14 jours. Les options dans le développement de ce produit sont une forme liquide orale multidose contenant un conservateur pour maintenir la qualité microbiologique ou une forme liquide orale à dose unique dans des sachets de 5 mL. Les critères de ce cas sont détaillés dans le tableau 5.

Afin d'évaluer quantitativement cette étude, un système de point a été mis en place en appliquant le même coefficient à chaque critère (Tableau 6). Pour mener cette évaluation, des hypothèses basées sur des expériences précédentes ont été posées. Par exemple, il est considéré que la forme multidose fournit une meilleure flexibilité dans les doses. De même, il est connu qu'une quantité de produit peut rester dans le sachet entraînant un sous dosage mais il convient de notifier que la forme sachet est plus facile à utiliser et à transporter. Une autre hypothèse visait à établir que le conservateur utilisé dans la dose multiple n'est pas nocif pour les patients concernés. D'un point de vue accessibilité au produit, la forme multidose a été jugée plus favorable comparée à la forme unidose. Le remplissage des sachets est en effet plus technique et donc plus coûteux.

Tableau 5 : cas de l'étude avec une forme liquide orale multidose contenant un conservateur versus une forme à dose unique sans conservateur (enfants âgés de 2 à 6 ans) [90].

Benefit/risk	Criterion for drug product	Multiple dose oral liquid containing preservative (150 ml bottle plus syringe)	Single unit dose non-preserved oral liquid (5 ml sachets)
1. Efficacy/ease of use	<p>1.1 Dosage:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dose flexibility - Acceptable dose size/dose volume <p>1.2 Dose preparation and administration:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Easy and convenient handling - Correct use <p>1.3 Compliance:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Minimal impact on life style - Acceptable colour and taste - Minimal administration frequency 	<p>Contents sufficient to provide a range of doses</p> <p>Requires use of measuring device</p>	<p>Use of multiple units provides only limited dose flexibility</p> <p>No measuring of dose required by patient-take whole contents of pack</p> <p>Sachet is easily portable</p>
2. Patient Safety	<p>2.1 Drug substance/drug product:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acceptable and consistent bioavailability <p>2.2 Excipients:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Minimal number and levels needed for acceptable formulation - Acceptable tolerability and safety <p>2.3 Stability: (Chemical/physical/microbial stability in the relevant environments and climates)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stable during shelf life - Stable in use <p>2.4 Dosing precision and accuracy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Minimal risk of medication error/dosing error - Minimal manipulation by health professionals or caregivers prior to use 	<p>No difference</p> <p>Preservative may cause hypersensitivity Mitigation: Use minimum amount of preservative required as validated by development studies</p> <p>Packaging offers protection in case of inappropriate storage by patient.</p>	<p>No difference</p> <p>Potential for part of dose to be left in container (especially, if viscous) Mitigation: Development work conducted to assess residual volume.</p>
3. Patient Access	<p>3.1 Manufacturability:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Robust manufacturing process - Commercial viability <p>3.2 Affordable:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acceptable cost to patient or health care provider - Easily transported and stored e.g. need for cold chain - Low environmental impact e.g. consider packaging and disposal costs <p>3.3 Speed:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Easily developed and produced 	<p>Potential for inaccurate measuring of required dose Mitigation: Provision of appropriate delivery device and clear instructions in PIL/label</p> <p>Conventional filling process. Primary pack components are low cost and readily available.</p> <p>Glass bottle presentation does not impact significantly on cost to patient. Glass can be readily recycled.</p> <p>Depends upon companies experience and facilities</p>	<p>"Clean" manufacture is needed. Specialised sachet filling line is required. High cost may compromise commercial viability. Sachet presentation increases cost to patient. Environmental impact of disposing multiple sachets.</p>

Tableau 6 : évaluation quantitative du cas de l'étude pour déterminer la forme la plus appropriée aux enfants de 2 à 6 ans [90].

Scale and criteria for selecting an appropriate drug product		Score card to evaluate the most appropriate paediatric drug product (Compound X, Children 2–6 years, chronic treatment at home, volume per dose 5 mL, 14 days supply of medication required)																
1 Equal	Two products contribute equally to the objective	Multiple dose oral liquid containing preservative (150 mL bottle plus syringe)								Single unit dose non-preserved oral liquid (5 mL sachets)								
3 Moderate	Experience and judgement slightly favours one product over the other																	
5 Strong	Experience and judgement strongly favours one product over the other																	
7 Very strong	One product is strongly favoured and its dominance demonstrated in practice																	
9 Extreme	The evidence favouring one product over the other is of the highest possible order of affirmation																	
2,4,6,8 Intermediate values – compromise is needed																		
Efficacy/ease of use	Dosage	9	8	7	6	5	4	3	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Dose flexibility																	
	Acceptability of dose size/dose volume																	
	Dose preparation & administration	9	8	7	6	5	4	3	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Easy and convenient handling																	
	Correct use																	
	Compliance	9	8	7	6	5	4	3	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Minimal impact on lifestyle																	
	Acceptable colour and taste																	
	Minimal administration frequency																	
Patient safety	Drug substance/drug product	9	8	7	6	5	4	3	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Acceptable and consistent bioavailability																	
	Excipients	9	8	7	6	5	4	3	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Minimal number & levels needed for acceptable formulation																	
	Acceptable tolerability & safety																	
	Stability	9	8	7	6	5	4	3	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Stable during shelf life																	
	Stable in-use																	
	Medication errors	9	8	7	6	5	4	3	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Minimal risk of dosing error																	
Patient access	Manufacturability	9	8	7	6	5	4	3	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Robust manufacturing process																	
	Commercial viability																	
	Affordable	9	8	7	6	5	4	3	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Acceptable cost to patient or health care provider																	
	Easily transported and stored																	
	Low environmental impact																	
	Speed	9	8	7	6	5	4	3	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Easily developed and produced																		

Note: Scores are for illustrative purposes only. Scoring should be made on a case-by-case basis.

^a Preservative selected considered acceptable for this age group.

Selon les critères évoqués, le résultat de cette étude révèle une préférence pour la forme orale liquide multidose. Toutefois, les auteurs précisent que la comparaison quantitative de deux produits, dans ce cas fictif, ne peut refléter ce qui se passerait dans un cas réel. Ils ajoutent que les lecteurs ne doivent pas conclure quant à la préférence de la forme multidose sur la forme unidose pour les enfants. Dans un scénario réel de recherche et développement, les patients sont consultés, tout comme les cliniciens, les donneurs de soin, les pharmaciens... Les données de développement pharmaceutique ajoutées à ces différents avis permettent d'orienter le choix de formulation et de forme galénique en fonction de l'âge de l'enfant. Ces données supplémentaires auraient donc un impact sur l'attribution des points, donnant un poids à chaque critère pour l'évaluation quantitative et qualitative des formes.

L'EMA a publié en 2006 [61], une matrice combinant les différentes classes d'âge, la voie orale et les formes galéniques (Tableau 7). Cette matrice n'a pas pour but de donner des recommandations mais d'apporter des notions générales d'acceptabilité concernant les formes galéniques pour une classe d'âge. Des notes de 1 à 5 sont attribuées et indiquent l'adéquation de la forme et son acceptabilité selon l'âge de l'enfant. Pour les catégories les plus jeunes (prématurés aux nourrissons), la note correspond essentiellement à une capacité physique à utiliser la forme considérée. Le code est le suivant :

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

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

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

Tableau 7 : matrice de la voie d'administration orale et des formes galénique versus les tranches d'âge de la population pédiatrique [61].

Classes Pédiatriques / Formes galéniques	Prématuré	Nouveau-né (0 à 28 jours)	Nourrisson (1 mois à 2 ans)	Enfant 1 ^{ère} enfance (2 à 5 ans)	Enfant 2 ^{ème} enfance (6 à 11 ans)	Adolescent (12 à 18 ans)
Solution/gouttes	2	4	5	5	4	4
Emulsion/suspension	2	3	4	5	4	4
Effervescent	2	4	5	5	4	4
Poudre/microgranule	1	2	2	4	4	5
Comprimé	1	1	1	3	4	5
Gélule	1	1	1	2	4	5
Orodispersible	1	2	3	4	5	5
Gomme à mâcher	1	1	1	3	5	5

Cette matrice ne peut être considérée qu'à titre indicatif. Naturellement, les différences interindividuelles existent et des enfants du même âge peuvent avoir des capacités différentes vis-à-vis de l'administration des formes galéniques. L'acceptabilité envers certaines formes va dépendre de plusieurs facteurs comme l'humeur de l'enfant, la pathologie, les habitudes culturelles et/ou familiales, et des différences importantes peuvent être également mises en évidence selon les propriétés de formulation telle que la palatabilité. En effet, si une suspension possède un goût amer, cette forme ne sera pas préférée en raison de sa formulation et non de la forme galénique en elle-même [9] [61].

3.5. Les dispositifs médicaux d'administration par voie orale

La voie d'administration des médicaments la plus utilisée est la voie orale. Les classes de la population pédiatrique rencontrent des besoins variant en fonction de leur âge, de leur développement physiologique/ anatomique. Ces différences requièrent le développement de formes galéniques appropriées tels que les mini-comprimés ou le développement de dispositifs d'administration médicaux afin de faciliter les prises, d'assurer un dosage précis

ou de permettre l'adaptation posologique. Les dispositifs médicaux sont définis par le code de la santé publique comme « tout instrument, appareil, équipement, matière, produit "à l'exception des produits d'origine humaine", ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens ». Les dispositifs médicaux servant à l'administration d'un médicament ont pour vocation de faciliter le dosage et de permettre une meilleure observance du traitement par l'enfant.

3.5.1. Les dispositifs d'administration pédiatrique les plus communs

Les dispositifs d'administration sont surtout utilisés pour les formes liquides. Les systèmes de délivrance pour les formes solides ne sont généralement pas nécessaires, excepté pour les formes solides en conditionnement multidose (exemple des poudres).

Pour les formes liquides qui nécessitent l'administration du produit après mesure de la dose, il est important que les graduations sur le système de mesure soit claires et permettent un dosage précis. Le tableau 8 ci-dessous recense les avantages et inconvénients des quatre dispositifs d'administration communs, à savoir :

- la cuillère doseuse,
- le gobelet doseur,
- le compte-gouttes,
- les seringues de dispensation orale.

Tableau 8 : dispositifs d'administration médicaux utilisés dans la population pédiatrique [91].

Dispositifs d'administration	Avantages	Inconvénients	Commentaires
Cuillère doseuse	<ul style="list-style-type: none"> -Commune et facilement trouvable ; -Facilité d'utilisation. 	<ul style="list-style-type: none"> -Volume fixe (souvent 5 mL) ; -Variations possibles entre les volumes mesurés pour une même cuillère ; -La forme de la cuillère peut affecter la précision de la dose ; -Les graduations peuvent conduire à des imprécisions ; -Lors du dosage, possibilité de débordement. 	<p>Dispositif d'administration le plus communément utilisé.</p> <p>Plus précise que les cuillères trouvées à la maison.</p>
Gobelet doseur	<ul style="list-style-type: none"> -Commun et facilement trouvable ; -Pour les grands volumes (> 5 mL), les mesures multiples sont évitées. 	<ul style="list-style-type: none"> -Davantage de risques de mesurer des doses intolérables ; -Les graduations multiples peuvent conduire à la confusion du soignant ; -Restes de produit sur les parois de la tasse après mesure (sous-dosage) ; -Produit peut être renversé pendant la mesure. 	-
Compte-gouttes	<ul style="list-style-type: none"> -Commun et facilement trouvable ; -Utile pour l'administration de petits volumes. 	<ul style="list-style-type: none"> -Les gouttes doivent être dispensées verticalement pour assurer la précision de la dose ; -La taille des gouttes peut être affectée par les propriétés physiques du liquide. 	Surtout utilisé chez les nourrissons et les jeunes enfants.
Seringue de dispensation orale	<ul style="list-style-type: none"> -Fournit davantage de précision et moins de variabilité entre les doses que les cuillères ou gobelets ; -Permet une flexibilité en terme de volume à mesurer ; -Plusieurs tailles disponibles ; -L'angle de dispensation n'affecte pas la dose. 	<ul style="list-style-type: none"> -Confusion possible lors de la mesure de la dose ; -Plus chère que la cuillère ou le gobelet. 	Les seringues avec des bouchons ne doivent pas être utilisées pour éviter des risques d'étouffement.

Les cuillères doseuses (Figure 9) sont fournies dans le conditionnement secondaire du produit. Comme mentionné dans le tableau 8, leur forme et les graduations affectent la précision de la mesure. Il est cependant recommandé aux industries de fournir une cuillère doseuse afin d'éviter l'utilisation d'outil inadapté tel que la cuillère du service ménager.



Figure 9 : cuillères doseuses.



Les gobelets doseurs (Figure 10) sont une alternative aux cuillères lorsque les volumes à mesurer sont supérieurs à 5mL. Ils évitent plusieurs manipulations et donc diminuent le risque d'erreur. Un des inconvénients de ce dispositif concerne les restes de produits sur les parois du gobelet après la mesure, surtout avec des liquides visqueux ou des suspensions. Les soignants avec ce dispositif sont à même de commettre des surdosages, comparé aux autres dispositifs [92] [93].

Figure 10 : gobelet doseur.

Le compte-gouttes (Figure 11) permet de dispenser de petits volumes de liquides dans une boisson. Brown en 2004, décrit l'importance de maintenir le dispositif à la verticale pour assurer la précision de la dose [94].



Figure 11 : compte-gouttes pour administration orale.

Enfin, les seringues orales (Figure 12) semblent être le dispositif d'administration de choix pour les produits administrés aux enfants par les professionnels de santé. Ce dispositif est davantage utilisé chez les enfants jusqu'à l'âge de trois ans plutôt que chez les enfants plus âgés [95]. Elles sont les plus précises et entraînent le moins de variations entre chaque mesure, tout en permettant une grande flexibilité pour l'ajustement des doses en fonction du poids du patient par exemple.



Figure 12 : seringues pour administration médicale orale.

3.5.2. Des avancées : les nouveaux dispositifs d'administration

Depuis la nouvelle réglementation encadrant le développement de médicaments à usage pédiatrique, de nombreuses formulations ont été développées. En réponse à ces formulations, plus de 100 brevets sur des dispositifs d'administration pédiatriques ont été déposés. La majorité d'entre eux concernent les formes liquides.

3.5.2.1. Pour les formes liquides

Medibottle® (Savi Baby, USA) : ce dispositif d'administration en figure 13 comprend un biberon avec une zone au centre qui permet l'application d'une seringue. Le biberon est rempli avec du lait ou une autre boisson tandis que la seringue est remplie avec le volume de produit à administrer à l'enfant. Celle-ci est ensuite insérée au centre du biberon. Pendant que l'enfant boit la boisson, un volume de médicament est administré par pression sur le piston. Ce dispositif convient aux nouveaux-nés et jeunes enfants. Il permet d'administrer un médicament sous forme liquide en supprimant l'appréhension du traitement et en assurant la précision de la dose [91].



Figure 13 : Medibottle®, dispositif d'administration d'une forme pharmaceutique liquide avec un biberon (Savi Baby, USA).

Une seringue orale avec bague de serrage (Sandoz et Raumedic, Allemagne) : ce système en Figure 14 permet de fixer la dose prescrite et de la mesurer précisément. L'utilisation est simple :

1) Le pharmacien pré-ajuste la bague de serrage selon la dose prescrite par le médecin.

2) L'adulte prodiguant le soin adapte le raccord de la seringue sur l'embouchure de la bouteille contenant la forme liquide. Puis la seringue est fixée sur le connecteur.

3) La bouteille et la seringue sont retournées vers le bas et le piston est tiré jusqu'à atteindre la bague de serrage.

4) Une paille intégrée permet alors deux modes d'administration : soit faire une pré-mesure du produit pharmaceutique puis le boire avec un liquide, soit en l'administrant directement dans la bouche de l'enfant.

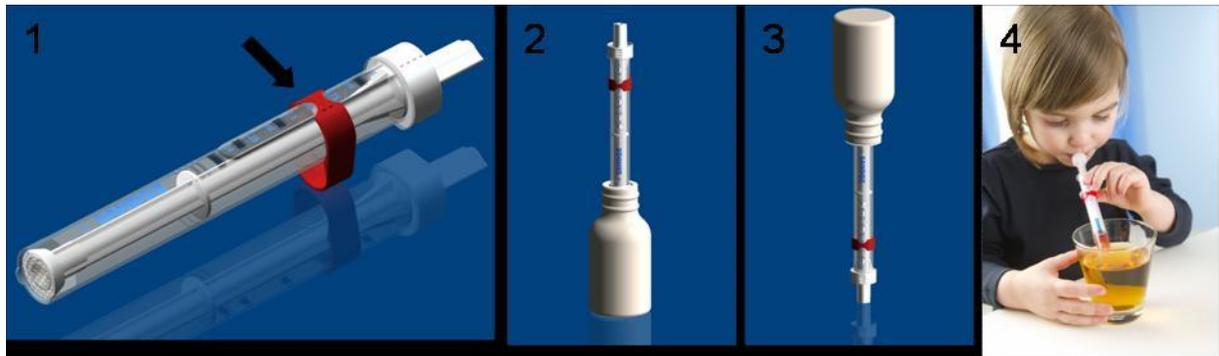


Figure 14 : seringue orale avec bague de serrage (Sandoz et Raumedic, Allemagne).

Les avantages de ce dispositif sont sa facilité d'utilisation et d'administration ainsi que sa précision de dosage.

Tétine modifiée (Figure 15) : avec ce dispositif médical, le médicament est placé dans un réservoir situé dans le creux de la tétine. De nombreux brevets ont développé ce concept. Le produit pharmaceutique est donc administré à l'enfant pendant que celui-ci tète le dispositif ou lorsque l'adulte comprime le réservoir afin de délivrer la dose dans la bouche du jeune enfant. Les inconvénients relevés pour ce dispositif sont d'une part que la dose n'est pas toujours précise car il est difficile d'assurer que l'ensemble du médicament est avalé, et d'autre part la taille du réservoir qui ne permet pas l'administration de grands volumes [91].



Figure 15 : tétines avec réservoir dispensateur d'une forme pharmaceutique liquide (avec et sans piston).

3.5.2.2. Pour les formes solides

Cuillère pré-remplie avec une formulation pharmaceutique solide (Egalet, USA) : un de ces dispositifs a été breveté par Egalet et se nomme Parvulet technology® (Figure 16). C'est une cuillère contenant une formulation solide collée au fond. Après immersion dans de l'eau, le produit va prendre la consistance d'une pâte et pourra alors être administré.

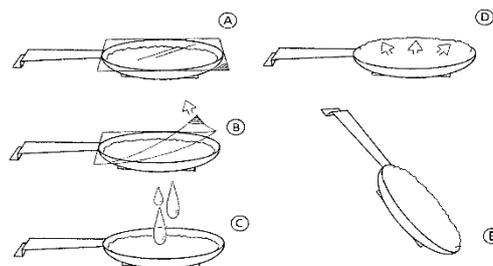


Figure 16 : Parvulet technology®, cuillère à usage unique pré-remplie (Egalet, USA).

Un dispositif basé sur le même principe a été développé : une **cuillère pré-remplie avec un film perforé (Sandoz, Allemagne)**. Dans ce cas, le PA est recouvert par un film perforé qui augmente la stabilité du produit (Figure 17). L'utilisation de cette cuillère est simple. Il suffit de l'immerger dans de l'eau quelques secondes, avant que la pâte ne se forme. Le film protecteur est alors retiré puis la dose administrée. Ce type de produit est adapté aux jeunes enfants, leur offrant la possibilité d'ingérer une dose unique sans risque de débordement [91].

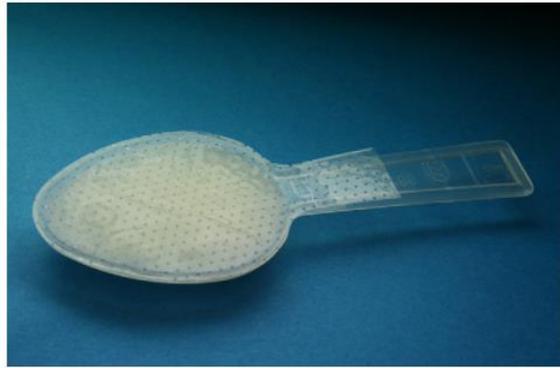


Figure 17 : cuillère pré-remplie avec film perforé (Sandoz, Allemagne).

XStraw®, paille pour administrer des granules (DS Technology GmbH, Allemagne) : cette paille remplie de granules et fermée par un capuchon, permet l'administration de formes solides multiparticulaires sans rencontrer de problème de déglutition ou de mauvaise observance à cause du goût. La paille est plongée dans un liquide. Pendant que l'enfant boit, un filtre remonte sous l'effet de l'aspiration et assure donc la prise totale de la dose (Figure 18) [96].



Figure 18 : Xstraw®, la paille administrant des granules (DS Technology GmbH, Allemagne).

Oraflo®, (Figure 19) tasse pour faciliter l'administration des médicaments (Oraflo® Technologies LLC, USA) : ce système a été développé pour aider les patients qui présentent des difficultés à déglutir. Le patient remplit la tasse avec la boisson qu'il préfère avant de la refermer et d'introduire le médicament dans l'embouchure. La forme galénique solide tombe sur une grille au-dessus du liquide. Lorsque le patient boit, l'angle et le débit d'écoulement du liquide entraînent la forme solide dans le fond de la gorge, facilitant son administration.



Figure 19 : Oraflo®, la tasse pour avaler les formes pharmaceutiques solides (Oraflo® Technologies LLC, USA).

Pour conclure, de nombreuses formes et excipients existent offrant de larges possibilités dans le développement de médicaments pédiatriques. Leurs avantages et limites sont à prendre en compte en fonction de l'âge des patients à soigner. De plus, l'entrée en vigueur du règlement européen a entraîné le dépôt de nombreux brevets sur des dispositifs d'administration médicaux afin d'augmenter la précision des doses et de faciliter la prise des formes pharmaceutiques. Le développement de médicaments pédiatriques reste tout de même un challenge, notamment en raison de la palatabilité, critère majeur de l'acceptabilité du médicament par les enfants.

4. Importance de la palatabilité

Le développement d'une forme galénique orale ou buccale avec des principes actifs aux propriétés organoleptiques déplaisantes est un challenge. Une étude rassemblant 800 pédiatres a révélé qu'un médicament avec une saveur désagréable rendait impossible l'observance chez 90,8 % des enfants présentant une maladie aiguë et chez 83,9 % des patients atteints d'une maladie chronique [97]. Nous comprenons alors l'impact de la palatabilité sur l'observance du traitement.

4.1. Définition et enjeux dans la thérapie

Dans le domaine pharmaceutique, la palatabilité est définie comme « l'appréciation globale d'un médicament par les propriétés organoleptiques telles que l'apparence, l'odorat, le goût, l'arrière-goût et la sensation en bouche (par exemple : la texture, la sensation de chaud, de froid...), et potentiellement l'ouïe (stimulation auditive) » [98]. La palatabilité n'intervient pas seulement dans les voies orale et buccale mais aussi dans les voies nasale ou pulmonaire où le médicament peut rentrer en contact avec les récepteurs du goût de façon directe ou indirecte. Elle est cruciale dans l'acceptabilité du traitement : une mauvaise saveur peut conduire à la prise partielle du médicament ou à un refus de prise, conduisant à l'échec du traitement. Plus tôt les caractéristiques organoleptiques d'un PA sont prises en considération, plus les étapes futures du développement seront facilitées et l'acceptabilité finale du médicament améliorée [88].

L'hétérogénéité de la population pédiatrique a été décrite dans les parties précédentes. L'âge de l'enfant, son état de santé, son comportement, son éventuel handicap ou bien sa culture sont autant de facteurs qui vont orienter les besoins de l'enfant et son acceptabilité en fonction des saveurs. Pour que le traitement soit correctement suivi, il est donc important de considérer la palatabilité d'un médicament dans les plans d'investigation pédiatriques. Le règlement européen a d'ailleurs mis en avant la nécessité d'évaluer la saveur des médicaments [89]. Les différentes méthodes seront détaillées en partie 4.5.

4.2. Physiologie du goût

La langue est parcourue par plusieurs nerfs qui détectent et transmettent les signaux du goût jusqu'au cerveau. L'intégration du message sensoriel se découpe en trois étapes : détection de la saveur par les cellules gustatives réceptrices, transduction de l'information gustative en signaux électriques, intégration de l'information gustative jusqu'au cerveau.

Les cellules réceptrices sont des papilles gustatives constituées de bourgeons permettant la détection des saveurs. Ces papilles sont réparties dans toute la cavité buccale

mais elles sont retrouvées essentiellement sur la face supérieure et les côtés de la langue. Il existe quatre types de papilles (Figure 20). Le nombre de papilles et de bourgeons chez l'adulte sont indiqués ci-dessous :

- les papilles fongiformes : éminences en forme de champignons sur la partie antérieure de la langue. Elles sont nombreuses : entre 150 et 200 et contiennent entre 0 et 15 bourgeons gustatifs.

- les papilles filiformes : en forme de fil, elles recouvrent les deux tiers antérieurs de la langue. Ce sont les plus nombreuses mais elles n'ont pas de bourgeons gustatifs.

- les papilles caliciformes : en forme de calices et disposées selon un V dans la partie postérieure de la langue. Elles sont peu nombreuses (entre 6 à 12), contiennent une douzaine de bourgeons gustatifs et mesurent entre 1 et 3 mm de diamètre.

- les papilles foliées : ressemblant à des feuilles et situées dans la partie latérale postérieure de l'arête de la langue, elles peuvent contenir entre 12 et 100 bourgeons gustatifs.

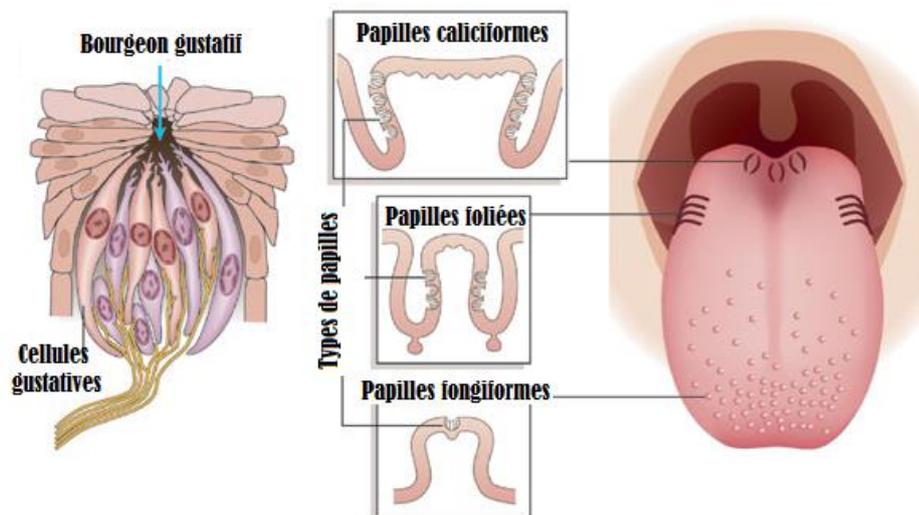


Figure 20 : les quatre types de papilles gustatives et leur localisation sur la langue [99].

Les bourgeons gustatifs sont des chimiorécepteurs qui traduisent les signaux chimiques du goût en signaux électriques. Ces signaux sont transmis jusqu'au système nerveux central par des nerfs, permettant ainsi la perception des saveurs. A terme, le nouveau-né aurait 2500 bourgeons gustatifs répartis dans la cavité buccale. La densité de ses papilles est plus élevée que celle des adultes. Au cours de la première année de sa vie, les papilles caliciformes de l'enfant contiennent jusqu'à 250 bourgeons gustatifs, les papilles foliées environ 1500 bourgeons et les papilles fongiformes entre 0 et 12 bourgeons gustatifs. Ce n'est qu'entre 8 et 9 ans, que l'enfant possède le même nombre de bourgeons par papille fongiforme que l'adulte dont le nombre est mentionné ci-dessus [95] [96].

Les quatre saveurs fondamentales sont le sucré, le salé, l'amertume et l'acidité. Il existe une 5^e saveur, « umami » décrite en 1909, par Kikunae Ikeda, à l'Université Impériale de Tokyo. Elle correspond au goût de certains acides aminés tels que le glutamate ou l'aspartate [100].

La physiologie du goût est moins connue que celle de l'odorat. En 1901, D.P. Hanig délimitait des zones sur langue en fonction des saveurs perceptibles et établissait une carte de la représentation des saveurs (Figure 21). Cependant, en 1974, V. Collings expliquait que ces 4 zones sont en mesure de percevoir les cinq saveurs. Il n'y aurait pas réellement de zones bien définies sur la langue puisqu'elles détecteraient souvent deux saveurs ou plus. Le manque de connaissances sur les différents mécanismes de détection du goût et sur les récepteurs gustatifs rendent difficile la prédiction des saveurs et le développement d'appareils de mesure aussi performants que le nez électronique par exemple.

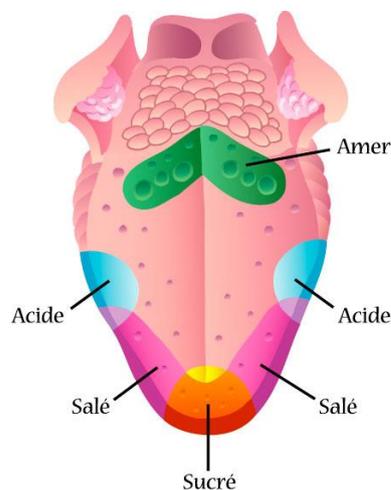


Figure 21 : carte de la représentation des saveurs établie par D.P. Hanig en 1901 et redéfinie par V. Collings en 1974 [101].

Enfin, précisons que le goût et l'odorat sont des sens intimement liés. Environ 80% des sensations attribuées à la saveur sont en fait en lien avec l'odorat. Le mécanisme d'intégration du message sensoriel décrit est commun aux adultes et enfants mais chacun présente des préférences gustatives qui lui sont propres.

4.3. Préférences gustatives

Déjà pendant la grossesse, le fœtus a la capacité de goûter le liquide amniotique dont la composition varie selon l'alimentation de la mère. Cette expérience jouerait un rôle dans le développement des futures préférences gustatives de l'enfant. Au cours du dernier trimestre de la grossesse, les bourgeons gustatifs sont fonctionnels. Une étude a montré que le fœtus

déglutit plus rapidement si le liquide amniotique est sucré, après administration de glucose à la mère [102]. Les variations des préférences gustatives et le changement de comportement de l'enfant face au goût s'opère jusqu'au milieu de l'enfance avec la maturation progressive du système gustatif.

A l'Observatoire des Préférences Alimentaires de l'Enfant et du Nourrisson, le programme de recherche OPALINE consiste à suivre 300 enfants entre le 3^{ème} trimestre de la grossesse jusqu'à 6 ans afin d'évaluer les préférences gustatives des enfants [103] [104]. Les expositions sensorielles et la réactivité gustative et olfactive sont prises en compte dans le projet OPALINE. Les mesures se sont basées sur une technique comparant le niveau d'appréciation de boissons contenant des saveurs différentes, face à l'eau. Les enfants reçoivent à chaque séance, 4 biberons dont le volume est pesé avant et après consommation par l'enfant. Les parents jugent le niveau d'appréciation à chaque biberon. Les résultats ont mis en avant une variabilité interindividuelle selon les saveurs en fonction des indices d'ingestion. Elles ne sont pas toutes préférées ou rejetées de la même façon. La saveur salée est de plus en plus acceptée à partir de 5 mois puis elle égale voire dépasse l'acceptation de la saveur sucrée à 12 mois. Les saveurs amère et acide sont moins appréciées sans être clairement rejetées à la 1^{ère} année de vie. Les réactions à l'umami sont neutres. Il a été établi que la saveur préférée des nourrissons est la saveur sucrée mais cette préférence diminue vers 12 mois [104].

L'acceptabilité du médicament par l'enfant est influencée par la saveur mais aussi par la texture, l'apparence ou l'odeur. Par conséquent, tous les sens de l'enfant sont à prendre en considération pour améliorer la palatabilité d'un médicament. L'industrie pharmaceutique, dans cet objectif, a recours à différents procédés.

4.4. Procédés d'amélioration de la palatabilité

De nombreux principes actifs ont une saveur désagréable. Une approche souvent utilisée par les patients ou les soignants afin de faciliter la prise par l'enfant est de mélanger ou saupoudrer le médicament dans une boisson ou aliment. Cependant, le médicament peut ne pas être entièrement administré, surtout si le volume de boisson ou la quantité de nourriture sont importants ou si la saveur n'est pas totalement masquée. Nous allons donc aborder des techniques de masquage de goût utilisées dans le milieu pharmaceutique. Elles consistent à dissimuler la saveur ou à empêcher l'interaction du PA dissous avec les récepteurs du goût.

4.4.1. Les édulcorants et les arômes

L'utilisation d'édulcorants ou d'arômes au sein des formulations pharmaceutiques est l'approche la plus simple pour masquer une saveur désagréable. Ils sont utilisables aussi bien dans les formes liquides que solides et s'adaptent à tous les âges de la population pédiatrique. Toutefois, cette méthode a des limites. Elle peut s'avérer inefficace avec des PA particulièrement amers et solubles, ou des PA avec un arrière-goût prolongé. L'utilisation de ces produits se fait donc au cas par cas. Il est parfois utile de les associer avec d'autres techniques de masquage de goût.

4.4.1.1. Les édulcorants

Les édulcorants, naturels ou artificiels, sont classés en deux catégories :

- les édulcorants massiques, qui fournissent la texture au produit (saccharose),
- les édulcorants intenses, pour l'intensité de la saveur sucrée (aspartame).

Certains pays interdisent l'utilisation pharmaceutique d'édulcorants. Le tableau 9 renseigne l'origine des différents édulcorants, leur pouvoir sucrant ainsi que leur statut réglementaire [105] :

Tableau 9 : liste des édulcorants inscrits à la Pharmacopée et/ou généralement reconnus comme sûrs (GRAS) et/ou dans la liste FDA des excipients et/ou avec un nombre E [105].

Sweetener	Origin	Sweetness (compared to sucrose)	GRAS status	In FDA list of inactive ingredients	E number	Pharmacopoeia
Acesulfame potassium ^a	Artificial sulfilimide	× 130–200	–	+	E 950	PhEur; USP-NF; BP
Alitame	Artificial dipeptide	× 2000	–	–	E 956	–
Ammonium glycyrrhizate	Natural glycoside	× 30–50	+	+	–	PhEur; BP
Aspartame	Artificial dipeptide	× 180–200	–	+	E 951	PhEur; USP-NF; BP
Aspartame–acesulfame potassium	Artificial mixed	× 350	+	–	E 962	–
Cyclamate and calcium salt	Artificial sulfilimide	× 30	–	+	E 952	–
Cyclamate sodium	Artificial sulfilimide	× 30–50	–	+	E 952	PhEur; BP
Dextrose (glucose)	Natural monosaccharide	× 0.74	+	+	–	PhEur; USP; BP; JP
Erythritol	Natural polyol	× 0.7	+	–	E 968	PhEur; USP-NF; BP
Fructose	Natural monosaccharide	× 1.73	+	+	–	PhEur; USP; BP; JP
Glycerin (glycerol)	Natural polyol	× 0.6	+	+	E 422	PhEur; USP; BP; JP
Inulin	Natural polysaccharide	× 0.1	+	–	–	USP
Isomalt	Natural polyol	× 0.4	+	+	E 953	PhEur; USP-NF; BP
Lactitol	Natural polyol	× 0.4	+	+	E 966	PhEur; USP-NF; BP
Maltitol	Natural polyol	× 0.9	+	+	E 965	PhEur; USP-NF; BP
Maltose	Natural disaccharide	× 0.3	+	+	–	USP-NF; JP
Mannitol	Natural polyol	× 0.5	+	+	E 421	PhEur; USP; BP; JP
Neohesperidin dihydrochalcone	Artificial glycoside	× 1500–1800	–	–	E 959	PhEur; BP
Neotame	Artificial derivated dipeptide	× 7000–13,000	+	+	E 961	USP-NF;
Saccharin	Artificial sulfilimide	× 300–500	–	+	E 954	PhEur; USP-NF; BP; JP
Saccharin sodium, calcium	Artificial sulfilimide	× 300–500	–	+	E 954	PhEur; USP; BP; JP
Sorbitol	Natural polyol	× 0.6	+	+	E 420	PhEur; USP-NF; BP; JP
Steviol glycosides	Natural glycoside derivated	× 40–300	+	–	E 960	–
Sucralose	Artificial disaccharide	× 400–800	–	+	E 955	USP-NF; BP
Sucrose (saccharose)	Natural disaccharide	× 1	+	+	–	PhEur; USP-NF; BP; JP
Tagatose	Natural monosaccharide	× 0.9	+	+	–	USP-NF;
Thaumatococin	Natural protein	× 2000	+	–	E 957	–
Trehalose	Artificial disaccharide	× 0.45	+	–	–	PhEur; USP-NF; BP; JP
Xylitol	Natural polyol	× 0.95	–	+	E 967	PhEur; USP-NF; BP; JP

PhEur – European Pharmacopoeia, USP-NF – United States Pharmacopoeia National Formulary, BP – British Pharmacopoeia, JP – Japanese Pharmacopoeia.

^a Also known as acesulfame K.

^b Rebaudioside A.

Comme mentionné dans le précédent tableau, le pouvoir sucrant varie en fonction des édulcorants. De plus, chaque édulcorant possède des avantages ou inconvénients selon sa texture, sa résistance à la température, son pH de stabilité... Certains sont cariogènes et non

compatibles avec des pathologies telles que le diabète. Ces données orienteront le choix de l'édulcorant ou de l'arôme lors du développement du médicament en fonction des propriétés physico-chimiques du PA, du procédé de fabrication choisi, du temps de masquage souhaité... Pour la forme comprimé, ces excipients peuvent être mélangés avec le PA de saveur désagréable au sein du noyau ou intégrés dans la préparation de pelliculage. Des associations d'édulcorants entre eux ou avec des arômes ou d'autres méthodes de masquage de goût pourront aussi être envisagées. Nous allons dans cette partie présenter les types d'édulcorants et arômes choisis en fonction des PA.

L'aspartame est un édulcorant artificiel avec un pouvoir sucrant 200 fois supérieur à celui du saccharose. Ainsi, une concentration de 0,8 % au sein d'une formulation permet de réduire de 25 % l'amertume du paracétamol [100]. La néohesperidine dihydrochalcone est un édulcorant artificiel supprimeur et modificateur de saveur. C'est un analogue de la néohesperidine, une flavanone amère qui est retrouvée dans les oranges. Cet édulcorant a une saveur sucrée persistante en bouche et permet ainsi de masquer l'amertume de PA [100]. Les édulcorants artificiels tels que la néohesperidine dihydrochalcone et l'hesperidine dihydrochalcone 4'-b-D glucoside ont la capacité de masquer les saveurs amères et salées grâce à leur saveur sucrée persistante [106]. L'amidon, le lactose, le mannitol permettent le masquage de la saveur de la caféine. Des combinaisons d'édulcorants sont aussi utilisées : des édulcorants artificiels comme le sucralose, l'aspartame et la saccharine avec les polyols (lactitol, maltitol, sorbitol) afin de diminuer l'arrière-goût des édulcorants artificiels [107].

Certains édulcorants sont extraits de plantes. La rebaudioside A est extraite d'une plante originaire d'Amérique du Sud, la *Stevia rebaudiana*. Elle possède un pouvoir sucrant de 200 à 300 fois supérieur à celui du sucre. Cet édulcorant est par exemple retrouvé dans un complément alimentaire Resistim® en solution buvable. Il est déjà utilisé depuis plusieurs années au Japon et depuis cinq ans aux États-Unis. Il est plus difficile à obtenir que les autres édulcorants et plus chère. Quant à la Glycyrrhizine, elle est extraite des racines de la Reiglisse (*Glycyrrhiza Glabra*). Son pouvoir sucrant est environ 50 fois plus fort que celui du saccharose. On la trouve dans la spécialité Bedelix® poudre pour suspension buvable dans le traitement symptomatique des colopathies fonctionnelles.

4.4.1.2. Les arômes

Les arômes, d'origine naturelle ou synthétique, se présentent sous forme solide ou liquide. Deux lois ont été adoptées en 2012 afin d'harmoniser et renforcer l'encadrement des arômes [108]. Ces règlements fournissent une liste de 2100 substances aromatiques autorisées car inoffensives.

Les arômes sont utilisés seuls ou en association selon le masquage recherché. L'EMA a publié en 2006 les arômes à privilégier selon la saveur à masquer ou l'indication thérapeutique (Tableaux 10 et 11) [61] :

Tableau 10 : choix d'arômes en fonction de la saveur à masquer [61].

Saveur de base	Arômes
Acide	Cerise, citron, citron vert, mandarine, orange, fraise
Alcaline	Banane, caramel, cerise, réglisse, fruit de la passion, pêche
Amère	Cerise, chocolat, pamplemousse, réglisse, fraise, pêche, framboise, tutti-frutti
Salée	Caramel, pamplemousse, citron, orange, vanille
Sucrée	Banane, caramel, chocolat, raisin, vanille

Tableau 11 : choix des arômes en Europe en fonction des indications thérapeutiques [61].

Indication thérapeutique	Arôme associé
Douleur, fièvre, allergie, antibiotiques	Cerise, fraise, banane, caramel
Vitamines	Cassis, citron, citron vert, mandarine, orange
Digestion	Citron, citron vert, orange, menthe poivrée

Par exemple, le comprimé effervescent Vitamine C® indiqué à partir de 15 ans chez l'enfant pour le traitement de la fatigue passagère contient de l'arôme et de l'essence d'orange ainsi que du citral. La spécialité Fervex® état grippal paracétamol/ vitamine C/ phéniramine, en granulés pour solution buvable, contient un extrait naturel de vanille et d'arôme antillais, de l'arôme caramel, des essences de girofle, de citron et de cannelle. Ce médicament est indiqué chez l'enfant à partir de 15 ans dans le traitement des rhumes, rhinites, rhinopharyngites et des états grippaux.

Au-delà de l'arôme libéré en bouche, d'autres effets associés peuvent jouer un rôle dans le masquage de saveur, comme l'effet de fraîcheur. Le cerveau perçoit la fraîcheur alors qu'il n'y a pas eu de changement de température en bouche [109]. De plus, intégrer des agents anesthésiants, tels que le phénolate de sodium, dans un médicament à base d'aspirine permet d'engourdir les bourgeons gustatifs quelques secondes. Ce temps est suffisant pour rendre l'amertume de l'aspirine imperceptible. Il est aussi possible d'utiliser une combinaison d'acide citrique et de bicarbonate de sodium avec des arômes pour obtenir une formulation effervescente. Ces excipients sont notamment utilisés pour masquer la saveur du citrate de bétaine (goût citron), du carbonate de calcium (goût orange) ou du paracétamol (goût cassis). L'huile de girofle associée à la saveur vanille s'est révélée être un

bon agent de masquage de goût pour les analgésiques, les expectorants, antitussifs ou décongestionnants. Cette huile présente en plus de sa saveur spécifique un effet anesthésique [100]. Le citrate de sodium, la saccharine sodique, le maltitol et l'arôme fraise ont permis de masquer l'amertume de l'ibuprofène dans la spécialité Ibuprofène Mylan® 20 mg/ml suspension buvable.

En conclusion, l'ajout d'édulcorants et d'arômes au sein des formulations pharmaceutiques est une approche simple dans le masquage de saveur, qui ne nécessite pas d'équipements particuliers. Cependant, cette méthode présente des limites, notamment avec les PA révélant une amertume prolongée. Elle nécessite donc parfois d'être associée à d'autres excipients ou méthodes de masquage de saveur (excipients avec effet de fraîcheur, agents anesthésiants, liposomes...). Enfin, tous les édulcorants ou arômes ne sont pas autorisés dans chaque pays.

4.4.2. Les bloqueurs d'amertume ou les modificateurs de saveur

Les bloqueurs d'amertume ou modificateurs de saveur permettent d'interférer directement avec les récepteurs gustatifs ou avec le mécanisme de transduction du goût. Les bloqueurs d'amertume agissent en interférant biochimiquement avec les récepteurs gustatifs. En comparaison, les modificateurs de saveur préviennent la perception d'une saveur désagréable en bloquant le mécanisme de transduction à différents niveaux.

Actuellement, 25 récepteurs gustatifs ont été identifiés. Les antagonistes des récepteurs de l'amertume se lient de façon compétitive aux sites spécifiques de ces récepteurs, bloquant ainsi la libération de la protéine G, appelée Gustacine [105]. Ces antagonistes insipides présentent une structure analogue aux composés amers leur permettant de se lier aux mêmes récepteurs. Les lipoprotéines sont connues pour être d'excellentes bloqueuses d'amertume. Une étude sur le petit animal a révélé que les lipoprotéines, composées d'acide phosphatidique et de lactoglobuline, inhibaient la réponse nerveuse au goût des substances amères, sans affecter celles du sucre, des acides aminés, du sel ou des acides [110]. Toutefois, l'inhibition de l'amertume ne peut être réussie que si le bloqueur se lie exactement au même récepteur que la molécule amère. Le récepteur avec lequel un PA interagit est souvent peu connu et l'interaction du bloqueur avec le récepteur est parfois mal comprise. Par conséquent, une approche empirique par « tâtonnement » est utilisée en pratique [105]. Les bénéfices et limites des bloqueurs d'amertume sont détaillés dans le tableau 12 :

Tableau 12 : bénéfices et limites des bloqueurs d'amertume [105].

Bénéfices	Limites
<ul style="list-style-type: none"> - Plus efficaces que les agents de masquage d'amertume conventionnels tels que les édulcorants ou arômes ; - Permettent de surmonter les problèmes de bioéquivalence rencontrés avec les polymères d'enrobages ; - Efficaces à de faibles concentrations. 	<ul style="list-style-type: none"> - Les mécanismes de blocage d'amertume ne sont pas encore totalement compris. La sélection est basée sur une approche empirique ; - La réglementation limite leur usage dans les produits pharmaceutiques ; - Leur innocuité ou toxicité dans les populations adulte et pédiatrique sont peu connues ; - Peuvent parfois nécessiter d'être administrés avant le médicament – l'administration de deux formes impacterait l'observance et augmenterait le coût.

Les modificateurs de saveur agissent sur la cascade de la transduction du goût, qui peut être bloquée à d'autres niveaux : lors de l'activation de la protéine G, lors de l'action de la phospholipase C ou au niveau des différents canaux ioniques [105]. Des composés procurant des sensations de fraîcheur ou chaleur en bouche permettent de supprimer une saveur déplaisante en court-circuitant l'information gustative vers le cerveau avec les sensations de températures. Un mélange d'eucalyptol (effet frais) avec le méthyl salicylate (effet chaud) est utilisé pour masquer le goût du thymol [111]. Les exhausteurs de goût, tels que la thaumatine, neohesperidine dihydrochalcone ou la glycyrrhizine, peuvent être utilisés en association avec des édulcorants pour augmenter la perception de la saveur agréable [112].

Globalement, le principe de blocage ou modification de saveur est relativement nouveau dans le masquage d'amertume des médicaments. Il y a peu d'applications pédiatriques, hormis les ions sodiques [113]. Avec une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la perception de la saveur, il sera possible de prédire l'efficacité d'un bloqueur en fonction du PA. La relation structure activité, entre les modificateurs de saveur et les protéines avec lesquelles ils interagissent, pourra aussi être déterminée [114]. La sécurité et la toxicologie des bloqueurs de goût nécessitent d'être davantage étudiées chez l'enfant. De plus, en raison du mécanisme d'action des modificateurs de saveur, ces agents ne peuvent pas être considérés comme inactifs dans les formulations pharmaceutiques. D'ailleurs les statuts réglementaires de la plupart des modificateurs de goût limitent leur utilisation dans le domaine pharmaceutique.

4.4.3. Modification de la solubilité du principe actif

Une fois le médicament administré par voie orale ou buccale, sa saveur n'est détectée que si le PA se trouve en solution et s'il est capable d'interagir avec les bourgeons gustatifs. Le PA peut se trouver en solution avant administration (forme liquide) ou se dissoudre dans la salive. Des formes galéniques orales où le PA ne se dissout pas, comme dans les suspensions, permettent donc de réduire la perception de la saveur déplaisante d'un PA. Pour cela, il faut que le PA soit majoritairement non dissous ou que sa liaison aux récepteurs gustatifs soit faible. Il est possible d'utiliser les propriétés physico-chimiques d'un PA afin de le conserver dans son état solide ou sous sa forme non ionisée [105].

L'une des premières options est de conserver le principe actif sous sa forme non ionisée à l'aide d'un système tampon. Pour les substances actives ionisables avec une solubilité dépendante du pH, il faut prendre connaissance du pKa de la forme libre et fixer le pH de la formulation en fonction. Ceci aura pour conséquence de limiter la solubilisation du PA dans le solvant de la formulation, de réduire le taux de dissolution du PA dans la salive et de favoriser la précipitation *in situ* [105]. La précipitation d'un PA amer dans la salive réduit la sensation d'amertume de la forme liquide. En 2003, Redondo et Abanades ont développé une formulation liquide masquant le goût de l'ibuprofène en utilisant de la saccharine de sodium et des excipients modifiant le pH [115] [110]. Un an plus tard, Wyley a décrit les propriétés de la L-arginine. Ce composé est capable de maintenir un pH alcalin dans la phase du médicament liquide pour entraîner la précipitation *in situ* des quinolones dans la salive [116].

Une deuxième option consisterait à utiliser le PA sous la forme de sel, de cocrystal ou polymorphe [117]. Ces formes peuvent réduire la solubilité du PA au sein de la formulation ou dans la salive. De plus, ces différentes formes peuvent avoir des saveurs variables participant ainsi à l'amélioration de la palatabilité.

En conclusion, la méthode de masquage de saveur par modification de la solubilité ne convient pas aux PA avec une saveur détectable à faible concentration. La dissolution d'une partie du PA, même avec cette technique, est inévitable. Dans ce cas, la saveur désagréable serait perçue même si la majorité du PA restait non dissoute. Modifier la solubilité du PA agit de plus sur les paramètres pharmacocinétiques et sur la biodisponibilité du PA, qui devront toujours être mesurés. Concernant la population pédiatrique, des recherches supplémentaires sont nécessaires avant l'utilisation de cette méthode chez les enfants et pour prouver un éventuel bénéfice [105].

4.4.4. Complexation du principe actif

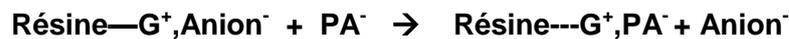
4.4.4.1. Résines échangeuses d'ions

L'amertume d'un principe actif est souvent associée à la présence de groupements nitro (-NO₂) ou amines (-NH₂). Si ces groupes fonctionnels sont neutralisés par la formation d'un complexe, l'amertume est atténuée. Les résines échangeuses d'ions (REI) sont avantageuses de part leur inertie et leur non toxicité pour l'environnement. Elles échangent leurs ions avec des ions de même signe. En milieu gastrique par exemple, les résines complexées échangent le PA sous sa forme ionisée avec des ions présents dans les sucs gastriques et libèrent ainsi le principe actif. Par ce principe, les REI ont la capacité de masquer l'amertume des PA [118] [119].

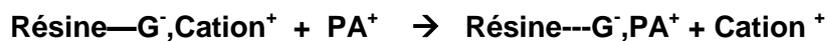
Les REI sont utilisées depuis les années 1950 dans le milieu pharmaceutique. Elles ont servi dans un premier temps à la purification de l'eau et ont été adoptées plus tard pour la fermentation de produits. L'utilisation de ces matériaux comme excipients a été suggérée en premier par Saundes et Chaduhary dans la libération contrôlée de PA. Les résines sont des polymères de haut poids moléculaire, insolubles dans l'eau, et qui présentent des groupements acides ou basiques pouvant échanger des cations ou des anions [118].

Deux catégories de REI sont distinguées :

- les résines échangeuses d'anions sont des polymères cationiques munis d'anions échangeables, par exemple OH⁻, Cl⁻.



- A l'inverse, les résines échangeuses de cations sont des polymères anioniques munis de cations échangeables, comme par exemple H⁺.



Les résines étant des solides insolubles, elles ne sont pas absorbées au niveau du tractus gastro-intestinal et n'entraînent donc aucun effet secondaire [119].

Dans chaque catégorie de résines cationiques ou anioniques, il existe des résines fortes et faibles. Les résines fortes libèrent lentement la molécule complexée et sont utilisées pour des formes à libération prolongée. Ce sont le plus souvent des résines de type sulfonique (résines cationiques) ou possédant des groupements amines quaternaires ou tertiaires (résines anioniques). Les résines faibles ont un temps de libération court et sont utilisées pour des formes à libération immédiate. Ce sont le plus souvent des résines avec

un groupement carboxylate (résines cationiques) ou possédant des groupements amines primaires ou secondaires (résines anioniques).

Le PA peut se lier à la résine soit par une exposition répétée de la résine au PA dans une colonne chromatographique ou par un contact prolongé de la résine avec la solution de PA. Les PA sont complexés au substrat de résine formant des adsorbats insolubles ou résinâtes par liaison ionique faible pour que la dissociation du complexe PA-REI ne se déroule pas dans des conditions de pH salivaires et que la saveur désagréable ne soit pas ressentie. La libération du PA s'effectue par échange réversible avec les ions des liquides digestifs. Une résine faible libèrera immédiatement le PA et ne sera pas métabolisée par la suite, donc sera non toxique.

Toutefois, tous les PA ne peuvent pas se complexer aux résines. Elles restent aujourd'hui peu utilisées en raison de leur prix élevé (115 euros/kg) et de leur mise en œuvre industrielle. Figurent tout de même à l'USP en 2015 : colestyramine resin [120], polacrilin postassium [121], Nicotine Polacrilex [122] et Nicotine Polacrilex Gum [111]. La Nicotine Polacrilex est un complexe entre la nicotine et une REI préparée à partir de l'acide méthacrylique et du divinylbenzène. Deux laboratoires aux USA, LycoRed et GlaxoSmithKline, commercialisent respectivement un complément alimentaire et un médicament à base d'Amberlite® IRP64 complexée. Le groupe GlaxoSmithKline commercialise les Nicotine Polacrilex Lozenges aux dosages 2 et 4 mg dans le cadre du sevrage tabagique. Le complément alimentaire, Vitamin B12 1.0% Stablets, est un complexe entre un grade de cyanocobalamine USP avec un grade pharmaceutique de REI. La complexation augmente la stabilité de la forme orale en protégeant la vitamine B12 des oxydants et minéraux pouvant être présents dans les comprimés. Le laboratoire a obtenu l'accord de la Food and Drug Administration (FDA) pour la distribution alimentaire.

4.4.4.2. Cyclodextrines

Les cyclodextrines (CD) sont des oligosaccharides cycliques non réducteurs constitués généralement de 6 à 12 unités de glucose liées entre le carbone en position 4 d'une unité et celui en position 1 d'une autre unité comme présenté sur le schéma en figure 22. Elles sont formées par dégradation enzymatique de l'amidon.

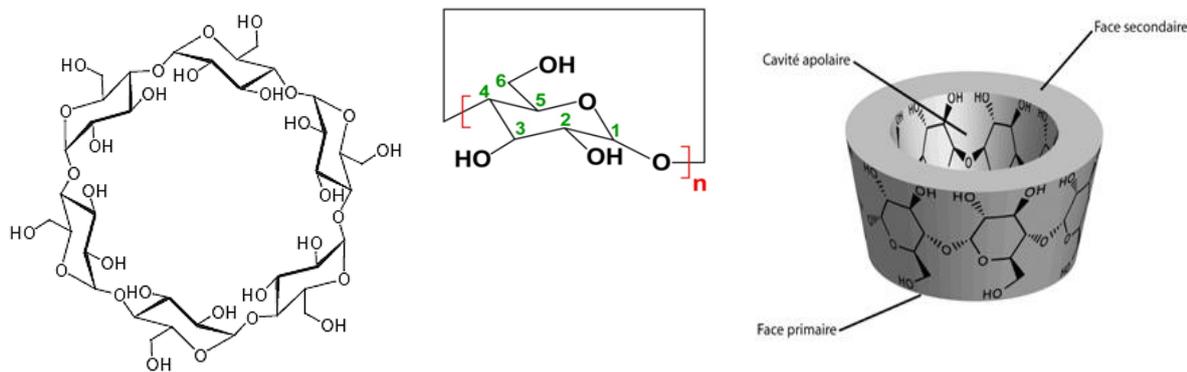


Figure 22 : structure chimique d'une cyclodextrine et unité de D-glucose [124].

Ces macromolécules ont une structure particulière en forme conique tronquée dont les dimensions varient selon le nombre d'unités de glucose. La face la plus étroite est constituée par les groupements hydroxyles primaires (un par glucose en position C6) alors que les groupements hydroxyles secondaires (en position C2 et C3) sont situés à l'opposé sur la partie large de la couronne. Les groupements hydroxyles sont situés vers l'extérieur et les hydrogènes sont orientés vers l'intérieur de la cavité. La cavité interne des CD est donc hydrophobe tandis que la cavité externe est hydrophile permettant ainsi à la cyclodextrine d'être soluble dans l'eau et de pouvoir contenir des molécules hydrophobes. Ceci signifie qu'elles sont capables de se complexer avec de nombreuses molécules [125].

Les trois cyclodextrines les plus rencontrées comportent 6, 7 et 8 unités glucosidiques, et sont nommées respectivement α -, β -, γ -cyclodextrine (Figure 23). C'est la taille de leur cavité qui détermine quelle CD est la plus adaptée pour se complexer à un PA [126].

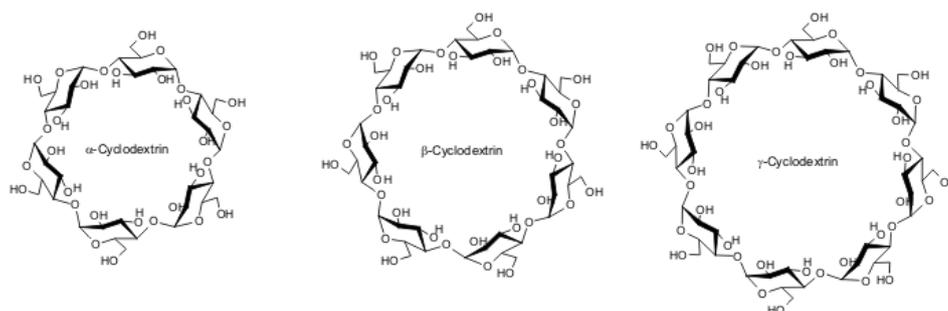


Figure 23 : structures de l' α -, β -, γ -cyclodextrines (avec respectivement 6, 7 et 8 unités glucosidiques).

Les propriétés de ces cyclodextrines sont détaillées dans le tableau 13 suivant :

Tableau 13 : caractéristiques respectives de l'α-, β- et γ-cyclodextrines [124].

Caractéristiques	α-CD	β-CD	γ-CD
Nombre d'unités	6	7	8
Masse molaire (g/mol)	972,9	1135	1297,1
Volume de la cavité (Å ³)	174	262	427
Diamètre de la cavité (Å)	4,7-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3
Diamètre de la périphérie (Å)	14,6 ± 0,4	15,4 ± 0,4	17,5 ± 0,4
Hauteur du cône (Å)	7,9 ± 0,1	7,9 ± 0,1	7,9 ± 0,1
Nombre de molécules d'eau dans la cavité	6-8	11-12	13-17
Solubilité dans l'eau à 25 °C (g/100mL)	14,5	1,85	23,2
Température de fusion (°C)	275	280	275
pKa à 25 °C	12,3	12,2	12,1

La β-CD est la plus produite et la plus utilisée par voie orale dans le domaine pharmaceutique tandis que l'α-CD est davantage utilisée dans les formulations injectables. Les PA hydrophobes pourront se placer dans la cavité de la CD et ainsi être solubilisées dans l'eau grâce à l'hydrosolubilité des cyclodextrines. Le champ d'application des cyclodextrines est donc vaste, en utilisant différentes voies d'administration, elles peuvent augmenter la biodisponibilité, la solubilité ou la stabilité et diminuer la saveur désagréable de certaines molécules [105]. Les spécialités Cycladol® ou Brexin® sont des complexes de piroxicam-bêta-cyclodextrine. C'est un anti-inflammatoire indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 dans le traitement symptomatique de l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante. Le nom de spécialité de la β-CD est Betadex®.

Les cyclodextrines sont faiblement absorbées au niveau du tractus gastro-intestinal [127] et les études sur l'animal ont révélé l'innocuité des CD administrées par voie orale. La solubilité des CD peut être augmentée notamment en ajoutant d'autres groupements comme pour l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine ((HP)-β-CD). Cette molécule est considérée comme non mutagène, avec aucun effet indésirable sur la fertilité ou sur le développement post-natal [105]. Des doses journalières entre 4 et 8 g pendant 2 semaines n'ont entraîné aucun effet indésirable. Cependant, des diarrhées ont pu être observées pour des doses de 16 à 24 g/j pendant 2 semaines. L'(HP)-β-CD est donc considérée comme tolérée pour des doses inférieures à 16 g/j par voie orale [127]. A partir des données de la littérature, il n'a pas été possible de déterminer la dose maximale de CD tolérée chez les nourrissons et enfants.

Leur application dans le masquage de goût dépend de la dose et des propriétés physico-chimiques du PA, de la cyclodextrine sélectionnée, du type de formulation et de sa composition [128]. Certains d'entre eux sont présentés sous des formes galéniques

acceptées par les enfants et ont une indication pédiatrique : Nicorette® microtabs (McNeil Products Ltd), Bootd NicAssist® microtabs (The Boots Company), Zyrtec® Chewable tablets (McNeil-PPC). Ces deux premiers produits sont indiqués dans le sevrage tabagique et approuvés dans certains pays pour les adultes et adolescents de plus de 12 ans. Le Zyrtec® contient de la cétirizine, antihistaminique, pour le traitement des allergies respiratoires à partir de 6 ans.

4.4.5. Barrière physique

Appliquer une barrière physique autour du principe actif, granulé ou non, ou encore de la forme pharmaceutique consiste à réaliser un enrobage qui est une des techniques les plus efficaces pour le masquage de saveur, ou bien à diluer le PA dans un excipient de manière à limiter son contact avec la salive. Avec cette méthode, il est nécessaire de choisir le type d'excipient à utiliser, le type de solvant, le matériel ou encore le nombre de couches adapté. Ayenew Z., Puri V., Kumar L. et Bansal K. [107] ont décrit les différentes stratégies d'enrobage (Figure 24) :

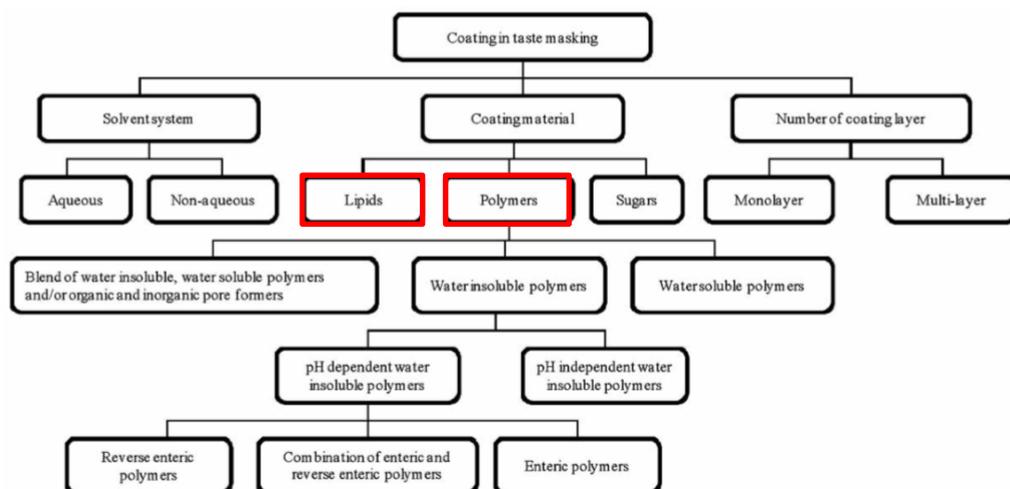


Figure 24 : classification des stratégies d'enrobage [107].

Les enrobages polymérique et lipidique seront détaillés dans les parties suivantes. La dragéification ne sera, quant à elle, pas évoquée. Ce procédé, long et difficile à maîtriser, est de plus en plus remplacé par les autres techniques.

4.4.5.1. Enrobage polymérique

L'enrobage polymérique consiste à appliquer une couche de polymère autour du PA, granulé ou non, ou autour de la forme galénique. On distingue 5 intérêts particuliers à l'enrobage :

- Masquer les propriétés organoleptiques du principe actif ;

- Colorer la forme pharmaceutique pour faciliter l'observance d'un traitement ;
- Protéger les noyaux des agressions extérieures par une barrière physique ;
- Protéger les noyaux hygroscopiques de l'humidité ;
- Moduler la libération du principe actif.

Le choix du polymère est un facteur important à considérer bien que les comprimés à avaler ne séjournent que peu de temps dans la bouche. La courte durée de séjour ne laisse donc pas forcément le temps au polymère et au PA de se dissoudre. Le polymère empêche la libération du PA dans la bouche mais permet sa libération au niveau de l'estomac ou de l'intestin. Idéalement, il est insoluble au pH salivaire (6,8) mais soluble au pH gastrique (1,2). D'autres caractéristiques doivent être prises en considération lors du choix du polymère telles que la taille de ses particules, ses propriétés d'écoulement, sa sensibilité à la température ou à l'humidité, sa stabilité... Il faut aussi veiller à ce que le profil de dissolution du PA visé ne soit pas ralenti [105].

Différents procédés de masquage de saveur existent tels que l'enrobage ou le spray-drying. Les matériels utilisés peuvent être un lit d'air fluidisé ou une turbine de pelliculage. L'entreprise Glatt® décrit les structures de particules obtenues avec ces procédés.

- **Enrobage :**

L'enrobage est l'enduction de particules. Précisons que le terme pelliculage est évoqué lorsque l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince (Ph. Eur. 8.5). Le liquide d'enrobage peut être une solution, suspension ou une matière fondue. Une faible viscosité et de petites gouttelettes sont indispensables pour garantir un étalement homogène du liquide d'enrobage sur la surface des particules (Figure 25). Avec cette méthode, des comprimés peuvent aussi être enrobés. Le séchage est assuré par un flux d'air.

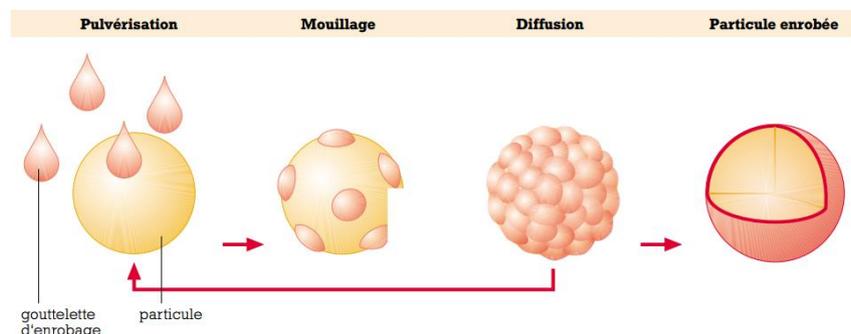


Figure 25 : principe d'enrobage d'une particule [129].

D'après la « WHO Food Additives Series » [130], les polymères cellulosiques (ethylcellulose (EC), methylcellulose (MC), hydroxyethylcellulose (HEC),

hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)) ont une faible toxicité orale. Le seul effet indésirable observé est un effet laxatif. L'EC et l'HPMC sont inscrites sur la liste FDA des additifs généralement reconnus comme sûrs (GRAS) [131]. Le tableau 14 regroupe des données sur la toxicologie de certains excipients d'enrobage commercialisés. Les données concernant ces polymères ont été obtenues sur les sites respectifs des fournisseurs Evonik Industries et BASF.

Tableau 14 : données sur la toxicologie des excipients d'enrobage [105].

Excipient name	Brand name	Oral toxicity – LD50 (mg/kg body weight)	Comment
<i>Water soluble polymers</i>			
Macrogol poly(vinylalcohol) grafted copolymer Ph. Eur.	Kollicoat® IR	Rat: >2000	Oral bioavailability in rats < 1% (with dosages of 10 and 1000 mg/kg)
Ethylene glycol and vinyl alcohol graft copolymer USP/NF (draft)			
HEC (hydroxyethylcellulose Ph. Eur.)	Various	–	Increased food consumption in rats, no toxicity in man
HPC (Hydroxypropylcellulose Ph. Eur.)	Various	Rat: 10,200–15,000	–
HPMC (hydroxypropylmethylcellulose, hypromellose Ph. Eur.)	Various	Rat: > 1000	Light laxative or constipation effect in men GRAS for general use in food at intake levels up to 20 g/p/d (GRAS Notice No. GRN 000,213)
MC (methylcellulose Ph. Eur.)	Various	–	Single oral doses of 5 and 10 g were well tolerated in man
CMCNa (carboxymethylcellulose sodium, carmellose sodium Ph.Eur.)	Various	Rat: 15,000–27,000 Guinea-pig: 16,000	No toxic effects in man were observed
<i>pH dependent soluble polymers</i>			
Basic butylated methacrylate copolymer Ph. Eur.	Eudragit® E (100; PO) (soluble at pH < 5)	Mouse: >15,000 Rat: >3000	Loss of weight due to food absorption effects might occur Influence on the water and electrolyte balance
Amino methacrylate copolymer USP/NF aminoalkyl methacrylate copolymer E JPE			
Methacrylic acid – Ethyl acrylate copolymer (1:1) (L30 D-55 = Dispersion 30%) Ph.Eur.	Eudragit® L (30 D-55; 100-55) (soluble at pH > 5.5)	Mouse: >2000 Rat: absence of toxic effects at 28,200 mg (LD50 therefore not determined) Dog: absence of toxic effects at 9100 mg (LD50 therefore not determined)	–
Methacrylic acid copolymer (L30 D-55 = Dispersion) – NF USP/NF			
Methacrylic acid copolymer LD JPE			
HPMCP (hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hypromellose phthalate Ph. Eur.)	– (various) (soluble at pH > 5.5, but insoluble in saliva)	–	No toxic action has been found in rats and dogs [115]

Toxicity data on branded polymers provided polymer coating suppliers: Evonik Industries, <http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/en/products-services/eudragit-products/Pages/default.aspx>; BASF, <http://www.pharma-ingredients.basf.com/Kollicoat/Home.aspx>.

Certains problèmes peuvent être observés avec des polymères possédant une structure ionique et donc capables d'interagir avec les tissus de l'organisme. L'opinion de l'European Food Safety Authority (EFSA) concernant la sécurité des copolymères methacrylate en tant qu'additifs alimentaires, a conclu que l'administration de ces produits aux doses auxquelles ils étaient utilisés ne s'avérait pas être un problème de sécurité. L'exposition journalière autorisée pour les enfants est de 32 mg/kg pour les copolymères neutres et de 16 mg/kg pour les copolymères anionique et basique.

A titre d'exemple, le Motilium® 10 mg (antinauséeux) se présente en comprimé pelliculé avec du laurylsulfate de sodium et de l'hypromellose. La spécialité comprimé Rovamycine® (antibiotique) est pelliculée avec de l'hypromellose, du macrogol 6000 et du dioxyde de titane.

L'enrobage peut être appliqué sur des particules de PA comme décrit-ci-dessous ou sur des grains sphéronisé ou non. Le procédé de granulation en phase humide consiste à introduire la poudre dans le granulateur et à l'humidifier abondamment par pulvérisation. Parallèlement, le mélange est brassé. De ce procédé, il résulte des granulés (Figure 26).

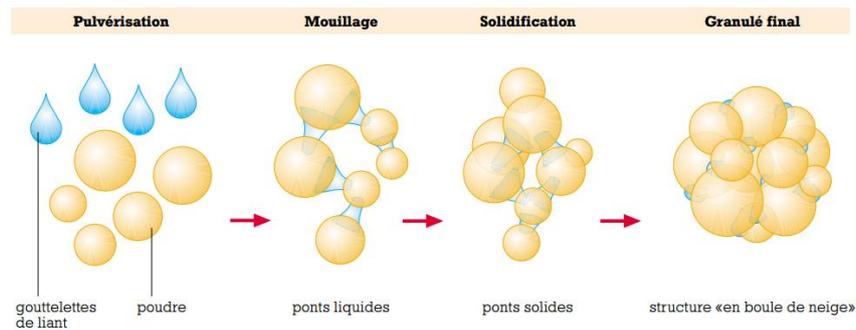


Figure 26 : procédé de granulation en phase humide [129].

Ces granulés ayant des dimensions irrégulières, ils sont ensuite calibrés avec un calibre ou arrondis avec un sphéroniseur. Le disque du sphéroniseur entraîne les granulés, encore humides, dans son sens de rotation, tandis que la force centrifuge les envoie contre la paroi du sphéroniseur. Grâce à ce double mouvement en hélice, la surface des granulés est façonnée. Ces granules sont ensuite enrobés avec une solution ou suspension polymérique (Figure 27).

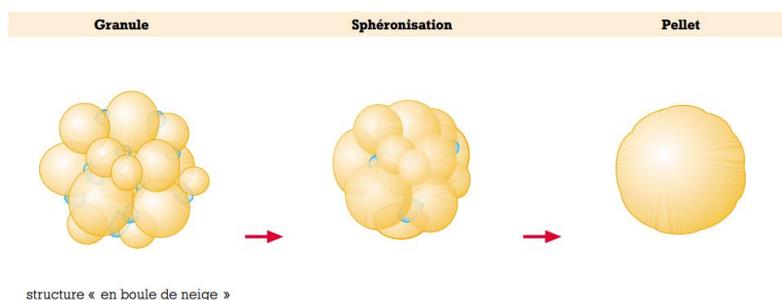


Figure 27 : structure du grain après sphéronisation puis enrobage [129].

Ces grains présentent une bonne fluidité, un dosage aisé, une granulométrie et densité ajustables, une bonne dispersion ainsi qu'une masse et volume inférieurs aux liquides. Grâce à l'enrobage polymérique, la saveur désagréable du PA est masquée. Ces grains peuvent ensuite être conditionnés en sachet ou comprimés.

- L'atomisation ou spray-drying :

Le spray-drying est une opération de séchage par atomisation. Le principe est basé sur la nébulisation d'une formulation liquide contenant le polymère et le principe actif (solution, suspension, émulsion) pour la transformer en microparticules sèches. La nébulisation s'effectue à travers une buse d'atomisation et permet la formation d'un aérosol. Celui-ci est mis en contact avec un flux d'air chaud dans une enceinte cylindrique permettant un séchage rapide par évaporation du solvant initial et la formation de microparticules solides. Les microparticules obtenues présentent deux types de morphologies :

- soit une microsphère, c'est-à-dire une particule constituée d'un réseau macromoléculaire (ou lipidique : partie 4.4.5.2) formant une matrice dans laquelle se trouve finement dispersée la matière active, à l'état de molécules, de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solutions ;
- soit une microcapsule, c'est-à-dire une particule réservoir constituée d'un cœur de matière active liquide (plus ou moins visqueux) ou solide, entouré d'une membrane solide continue et isolante de matériau enrobant. La membrane se comporte comme une paroi étanche vis-à-vis du contenu, qu'elle libèrera le moment venu en se détruisant. La saveur du PA est ainsi masquée. Les particules obtenues mesurent quelques μm (de 1 à 100 μm) sous forme de poudre ou de dispersion dans un solvant (Figure 28). Précisons que les microcapsules peuvent aussi être obtenues avec le procédé d'enrobage en lit d'air fluidisé.

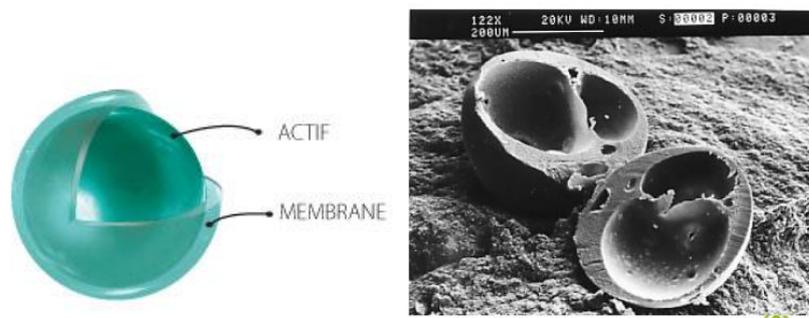


Figure 28 : à gauche, schéma de l'actif encapsulé dans une membrane ; à droite, photographie d'une microcapsule divisée en deux.

Les paramètres les plus influents sont la géométrie de la buse et la viscosité de la solution de départ. Une perte significative de produit peut se produire suite à l'adhésion des particules sur les parois de l'appareil ou à leur agglomération. L'utilisation d'un anti-adhérent peut alors être envisagée.

4.4.5.2. Barrière lipidique

Dans le masquage de saveur, le système de barrière lipidique représente une alternative au pelliculage polymérique. Aucun solvant n'est utilisé, seule la fusion de l'excipient lipidique est nécessaire avant application sur la forme pharmaceutique ou sur le PA granulé. Ce procédé ne nécessitant pas l'utilisation d'eau, il convient aux PA sensibles à l'humidité.

Les agents de pelliculage lipidiques sont le plus souvent des trigycérides, des mélanges de mono-, di-, ou trigycérides ou encore des cires. L'utilisation de ces produits présente des avantages [105] :

- Pour un masquage de goût identique, la concentration en excipient lipidique nécessaire est plus faible que la concentration en polymère ;
- Un seul excipient lipidique est suffisant ce qui simplifie les formulations ;
- Ce sont des composés plastiques qui permettent ensuite une compression sans détériorer le pelliculage lipidique ;
- Ils sont moins chers que les polymères de pelliculage.

Plusieurs technologies sont utilisées pour le masquage de saveur avec des excipients lipidiques : l'enrobage à chaud, l'atomisation par congélation ou encore l'extrusion de ces excipients en fusion. Les procédés sont brièvement décrits ci-dessous :

- **Enrobage à chaud (*Hot-melt coating*)**

Ce procédé consiste à déposer une couche de corps gras fondu. Préalablement chauffé jusqu'à sa fusion, le lipide est pulvérisé en fines gouttelettes dans une chambre thermostatée où se trouve la matière à enrober. Le tout est ensuite soumis à un flux d'air froid pour solidifier la couche lipidique [132] (Figure 29). L'enrobage à chaud peut se faire sur la poudre de PA, sur le PA granulé, sur des comprimés ou encore sur des billes de sucre.

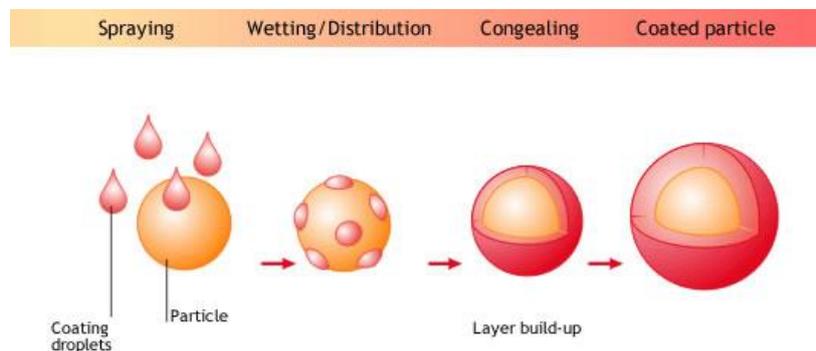


Figure 29 : procédé d'enrobage à chaud [129].

Les excipients lipidiques peuvent être associés avec des arômes, des édulcorants artificiels et des tensioactifs. Les substances actives ainsi enrobées peuvent être formulées dans des comprimés à avaler, à croquer ou à désagrégation rapide mais aussi dans des capsules, des suspensions ou directement mises en sachet.

- **Atomisation par congélation (*spray-congealing ou spray-cooling*)**

Ce procédé consiste à pulvériser un corps gras fondu, contenant une substance active en solution ou en suspension, dans une chambre d'atomisation à basse température. Les gouttelettes liquides vont cristalliser lors de leur chute dans la chambre d'atomisation pour former des microparticules sphériques solides. Le produit fini se présente sous forme d'une

poudre pouvant être utilisée dans de multiples formes galéniques dont comprimés, suspensions, capsules et sachets. Le PA étant emprisonné dans le corps gras, le masquage de goût est une des applications de ce procédé. Peuvent aussi être citées l'amélioration de la biodisponibilité, la libération contrôlée ou encore la protection d'actifs sensibles [133].

- **Extrusion de la matière en fusion (*melt extrusion*) - sphéronisation**

L'extrusion permet de disperser de manière homogène un principe actif dans une matrice et a pour but de convertir un matériau brut en un produit de forme définie et de densité uniforme. Une fois le mélange PA-corps gras introduit dans l'appareil, la ou les vis sans fin, forcent ce mélange à traverser la filière sous des conditions de température contrôlée (entre 70 et 150°C). Elle peut s'appliquer à des produits en fusion tels que les corps gras ainsi qu'à des produits semi-solides (dispersions contenant une forte proportion de produit solide et une phase liquide). Le filament obtenu après extrusion est refroidi et sectionné de manière régulière. Le broyage des microcylindres obtenus permet d'obtenir des microparticules. Cependant, le simple broyage peut conduire à des irrégularités de morphologie et à des tailles très hétérogènes, d'où une étape supplémentaire : la sphéronisation. Durant le procédé mécanique de sphéronisation, les extrudats sont déposés sur un disque tournant strié. Le disque les entraîne dans son sens de rotation tandis que la force centrifuge les envoie contre la paroi du sphéroniseur. Ce mouvement intensif de rotation et de friction façonne la surface des particules et provoque la formation de sphères de taille généralement assez élevée (supérieure à 200 µm) dépendant essentiellement des caractéristiques du disque (taille des stries) de la vitesse de rotation et du temps de sphéronisation.

L'extrusion est un procédé en continu rapide, facilement transposable, applicable aux PA sensibles à l'humidité, augmentant la stabilité des PA au sein de la matrice lipidique et permettant de réduire la perception de la saveur du PA dilué dans la matrice.

4.5. Méthodes d'évaluation de la saveur

Il est important d'évaluer la saveur des principes actifs à un stade précoce dans le développement du médicament. Une fois la saveur désagréable mise en évidence, les moyens pour la masquer sont déployés. Il est possible d'évaluer la saveur *in vivo* d'un PA ou d'une formulation via un panel de testeurs adultes ou enfants. Une méthode *in vitro* à l'aide de la langue électronique est aussi possible. Enfin, une méthode analytique, permettant d'évaluer l'efficacité de la méthode de masquage de goût mise en œuvre, est décrite.

4.5.1. Panel de testeurs

La méthode la plus efficace pour évaluer la saveur d'un principe actif ou d'un médicament s'effectue via un panel de testeurs. En règle générale, l'acceptabilité du médicament doit être intégrée au plus tôt dans le programme de développement. Elle doit être évaluée, de préférence, au cours de l'étude clinique avec les patients de l'âge ciblé car il existe des différences sensorielles entre les adultes et les enfants. Les panels de testeurs pour le développement de médicaments à usage pédiatrique peuvent donc être constitués d'adultes mais nécessitent ensuite une extrapolation et validation des résultats pour l'enfant. La population pédiatrique elle-même peut faire partie de panels pour tester la palatabilité d'un médicament dans le cadre d'une étude clinique et selon les bonnes pratiques cliniques [4] [134].

Aucune réglementation ne décrit les études de palatabilité et aucune méthode harmonisée au niveau international n'a encore été développée. Toutefois les études d'évaluation du goût doivent être considérées comme des études cliniques à réaliser par du personnel qualifié. Elles nécessitent l'approbation d'un Comité d'Ethique, le consentement éclairé des parents ou des responsables de l'enfant, et l'accord de celui-ci également, le cas échéant. La question éthique constitue souvent une des difficultés majeures de ce type d'étude chez l'enfant, avec pour exigence principale, la sécurité des essais auxquels l'enfant participera [4].

Lors de l'établissement d'une étude de palatabilité chez l'enfant, il faut tenir compte des aspects suivants :

- Brièveté du test en rapport avec la fenêtre attentionnelle étroite des enfants ;
- Nécessité d'un test motivant et « amusant » à faire, compte tenu de la facilité avec laquelle les enfants peuvent être distraits ;
- Simplification au maximum de la procédure du test pour qu'elle soit compréhensible même pour de très jeunes enfants (d'âge préscolaire, par exemple) ;
- Limitation du nombre des variantes testées à quatre au maximum pour s'assurer de la fiabilité de l'évaluation en prévenant la confusion et la fatigue gustative.

En général, les enfants de moins de 4 ans ne sont pas inclus dans ce type d'étude. Ils sont souvent timides, réticents et leur capacité à comprendre et à suivre les instructions est limitée. Le test peut aussi rapidement les désintéresser et il est fréquent qu'ils soient incapables de communiquer leurs sentiments et leurs préférences [9]. Pour obtenir une meilleure compréhension et motivation de la part des enfants, il est recommandé de débiter avec des concentrations élevées de la substance à évaluer (arôme ou édulcorant) ou avec

des composés connus puis de poursuivre le test avec des goûts plus spécifiques et moins courants. Il peut être nécessaire pour les enfants de se rincer plusieurs fois la bouche et d'attendre un moment suffisamment long avant de goûter un autre produit.

L'une des méthodes les plus utilisée lors d'études de palatabilité chez l'enfant est celle du classement selon une échelle faciale proposée (Figure 30). L'enfant doit situer sa réaction face à la saveur perçue selon des visages souriant ou grimaçant [135].

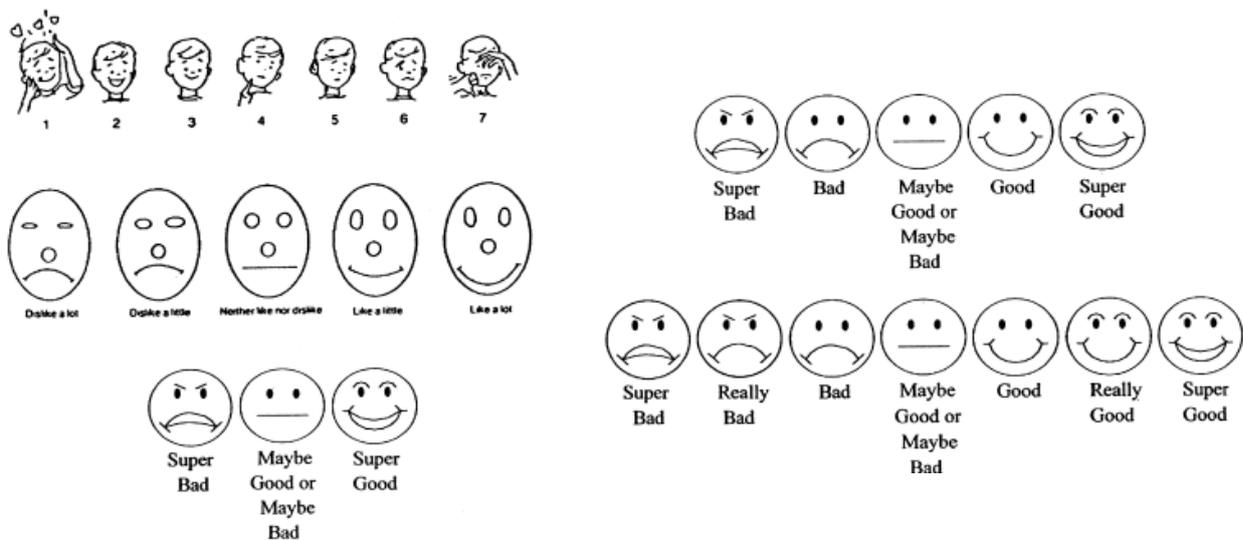


Figure 30 : différentes échelles faciales proposées aux enfants lors de l'évaluation des saveurs [135].

Cependant, il est impossible d'utiliser uniquement l'échelle d'expressions faciales pour différencier les saveurs perçues par les plus jeunes (5-6 ans). Leur expression faciale peut être biaisée par d'autres facteurs. Par exemple, un visage heureux peut signifier « je ne vais pas rester plus longtemps dans cet hôpital » tandis qu'un visage triste peut refléter la douleur ou la gêne. Les expressions faciales et le comportement du sujet lui-même (grimace, haussement d'épaules, vomissement ou rejet en crachant la formulation) peuvent aussi refléter le degré d'acceptation de la formulation testée. Pour s'assurer de la fiabilité des résultats d'une étude de palatabilité menée chez des jeunes enfants, il est suggéré de faire participer leurs parents, leurs responsables ou leurs soignants, et de les interroger à propos de la gêne ou autre manifestation qu'ils observent en rapport avec l'acceptation du médicament étudié. Les enfants plus âgés, dont le jugement est plus critique, sont en mesure de différencier les formulations à la fois par des jugements verbaux et par une cotation sur l'échelle d'expressions faciales [9].

Quels que soient l'âge des enfants et le mode d'évaluation, il est suggéré d'introduire dans le test des questions portant sur l'évaluation globale du goût de la formulation, telles que : «

quelle était la meilleure formulation ? » ou « quelle était la plus mauvaise ? ». Des approches similaires sont applicables pour l'évaluation des arômes : « quel arôme parmi ceux que tu as goûtés as-tu le plus aimé ? » ou « quel arôme as-tu trouvé le plus mauvais ? ».

Les tests d'évaluation de la palatabilité chez l'enfant, bien qu'ils soient efficaces, peuvent s'avérer difficiles à mettre en œuvre d'un point de vue éthique. Afin de les éviter, des analyseurs électroniques ont été développés.

4.5.2. La langue électronique

Alpha Mos (Toulouse, France), leader mondial des nez électroniques, a développé fin 2000 la première langue électronique : Astree®. Appliqué au domaine pharmaceutique, cet analyseur électronique permet d'évaluer, entre autre, la saveur d'un principe actif. Depuis, un autre analyseur de goût a été commercialisé par Insent Inc (Atsugi-Shi, Japon) : TS-5000Z (Figure 31).



Figure 31 : langues électroniques commercialisées : a) Astree® (Alpha Mos, France) ; b) TS-5000Z (Insent Inc, Japon).

Les langues électroniques sont équipées de capteurs reliés à un bras robotique, une table d'échantillons ainsi qu'un ordinateur analyseur. Le principe de détection et d'analyse de l'information gustative de ces appareils électroniques est basé sur celui de l'Homme. Il consiste à comparer un signal à une banque de données pour lesquelles les différentes saveurs et intensités sont connues, comme l'Homme fait appel à sa mémoire pour reconnaître une saveur inconnue. Ainsi, ce principe imite l'interaction d'une molécule avec les papilles gustatives au sein de la cavité buccale (Figure 32). Les capteurs jouent le rôle de ces papilles en interagissant avec la molécule et entraînant alors un changement de

potentiels électriques. Ces signaux sont ensuite analysés par un ordinateur comme le ferait le cerveau chez l'Homme. L'ensemble des mesures effectuées avec les différentes électrodes font la spécificité du signal obtenu. Les réponses générées sont comparées à des matrices pour déterminer la saveur de l'échantillon testé.

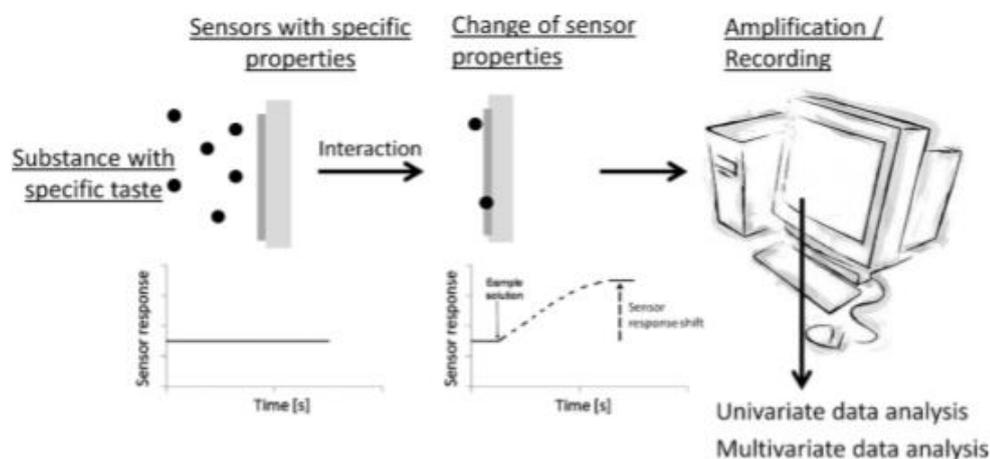


Figure 32 : principe des langues électroniques [136].

Les matériaux et membranes des capteurs peuvent être de différentes natures. Il existe des membranes lipidiques ou plastiques ou encore des capteurs avec des composés alcooliques ou des sels inorganiques. La mesure potentiométrique est la plus utilisée. Les valeurs obtenues en millivolts (mV) sont mesurées en comparaison à une électrode de référence Ag/AgCl. La réponse du capteur dépend de l'activité des substances testées selon leur concentration et l'intensité de la saveur perçue. La saveur des mélanges principe actifs peut aussi être analysée par les langues électroniques. Il est alors parfois nécessaire de dissoudre la forme solide [136]. La préparation de l'échantillon est détaillée dans la figure 33 ci-dessous :

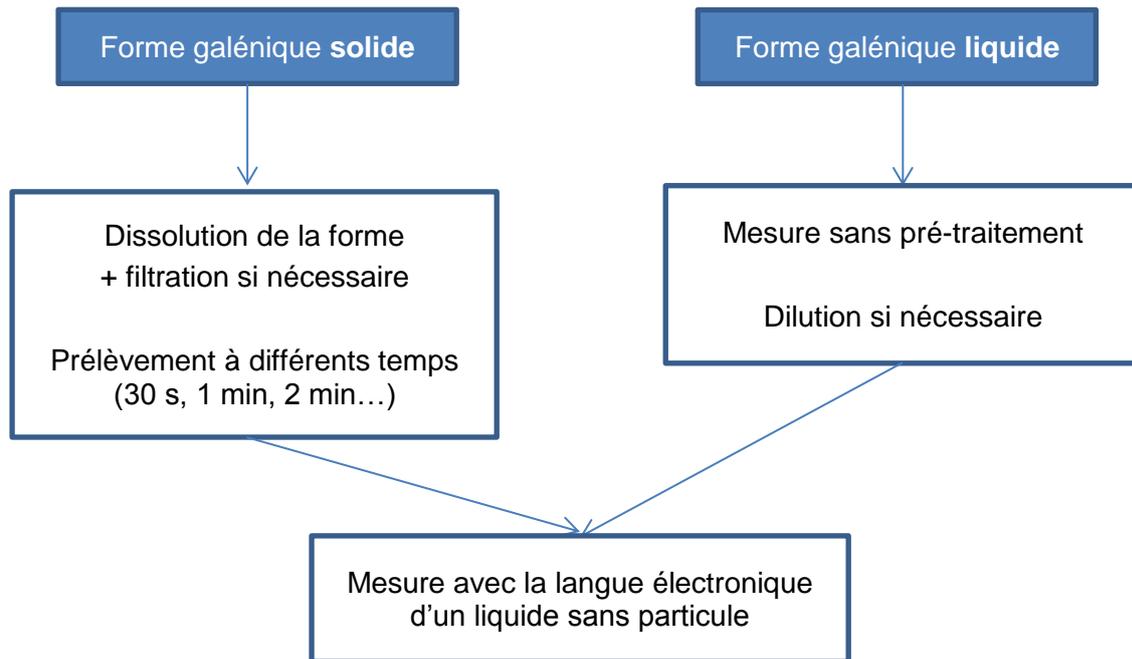


Figure 33 : préparation des échantillons à analyser selon la forme galénique solide ou liquide.

La langue électronique α Astree® est basée sur l'analyse potentiométrique. Elle possède une batterie de sept capteurs électrochimiques non spécifiques, sensibles à plusieurs des molécules qui composent une saveur donnée, une électrode de référence Ag/AgCl ainsi qu'une table d'échantillons (16 ou 48 positions possibles). La mesure est réalisée 120 secondes après immersion du capteur dans l'échantillon [136].

La langue électronique TS-5000Z est aussi basée sur la mesure potentiométrique. Elle est équipée de 8 capteurs avec des membranes lipidiques. Chacun de ces capteurs représente un stimulus gustatif ou une sensation en bouche (salé, sucré, acide, amer, umami et trois types d'amertume spécifiques à des molécules données). Dix échantillons peuvent être mesurés en un cycle. Les échantillons sont placés en duplicata dans 2 cercles afin d'éviter les contaminations croisées. Le changement de potentiel de membrane est mesuré 30 secondes après immersion du capteur dans l'échantillon [136].

Ces analyseurs électroniques apparus sur le marché depuis maintenant une quinzaine d'années ont permis la comparaison de différentes formulations vs placebo [137], ou la détection d'amertume de principes actifs, sans avoir recours à des panels de testeurs. Cependant, leur efficacité est parfois critiquée dans le domaine pharmaceutique.

4.5.3. Méthode spectrophotométrique

Cette méthode analytique est utilisée pour évaluer l'efficacité du masquage de goût par enrobage ou complexation. Elle ne permet pas l'évaluation de la saveur proprement dite mais elle consiste à mesurer la quantité de principe actif libéré en milieu aqueux, tel que la salive artificielle, sur un temps court. Une quantité connue de la formulation masquant la saveur est mélangée avec 10 mL d'eau. Le mélange est prélevé puis vidé avec une seringue de 10 mL avant d'être réabsorbé, 5 fois de suite en 30 secondes. Le mélange est filtré puis la concentration en PA est déterminée par méthode spectrophotométrique, dans le cas où cette méthode permet le dosage du PA. La saveur de la substance active est considérée comme masquée lorsque le PA n'est pas détecté ou lorsque la quantité détectable est inférieure au seuil de la perception humaine [138].

En conclusion, bien que les récepteurs interagissant avec les substances actives soient mal connus, l'industrie pharmaceutique a recours à des méthodes de masquage de goût. Ces procédés, permettant d'améliorer la palatabilité de la forme pharmaceutique, sont parfois indispensables à la bonne observance des traitements. Il est possible d'évaluer leur efficacité par des panels de testeurs, par des langues électroniques ou encore par des méthodes analytiques. Ces méthodes sont complémentaires.

Conclusion

Jusqu'au XX siècle, les enfants n'avaient aucun médicament dédié et spécifiquement développé en fonction de leurs besoins. Considérés comme des adultes miniatures, leur traitement résultait d'adaptations posologiques empiriques à partir de formes pharmaceutiques, le plus souvent, non appropriées. Suite à des incidents médicaux survenus au cours du XX siècle et conduisant à la mort de jeunes patients, des lois ont été mises en place. Aux Etats-Unis, la première initiative (« *Pediatric Labeling Rule* ») date de 1994. Elle prévoit la soumission de données par les industries sur l'utilisation de médicaments chez les enfants. Trois ans plus tard, la « *Food and Drug Administration Modernization Act* » encourage les industries pharmaceutiques à évaluer les médicaments dans la population pédiatrique dès lors qu'ils présentent de potentielles indications pédiatriques. Plus récemment en Europe, un règlement relatif aux médicaments à usage pédiatrique est entré en vigueur en janvier 2007.

Le règlement européen (CE) N°1901/2006 a pour but de faciliter le développement et l'accessibilité des médicaments à la population pédiatrique, de stimuler la recherche clinique pédiatrique en assurant que ces médicaments font l'objet de recherches éthiques d'une grande qualité et de contribuer à la diffusion des informations recueillies. Ce règlement réclame, entre autre, la rédaction d'un plan d'investigation pédiatrique (PIP) avant toute nouvelle demande d'AMM ou modification d'indication. Le PIP doit être approuvé obligatoirement par le comité pédiatrique, chargé de l'évaluation scientifique et de l'approbation des études cliniques sur les enfants. Des bases de données (EudraCT et EudraPharm) ont pour objectif de faciliter la communication et l'accès aux informations concernant les thérapeutiques en pédiatrie et les essais cliniques. Enfin, un système d'incitation et de récompenses adressé aux entreprises pharmaceutiques participantes a été instauré pour encourager le développement de médicament à usage pédiatrique.

La population pédiatrique est hétérogène puisqu'elle désigne les enfants de leur naissance jusqu'à 18 ans. Elle se divise en 6 classes : les prématurés, les nouveaux-nés (0-28 jours), les nourrissons (28 jours à 23 mois), la période de la 1^{ère} enfance (2 à 5 ans), la période de la 2^{ème} enfance (6 à 11 ans) et les adolescents (12 à 18 ans). Cette division est basée sur les changements biologiques tels que la capacité de métabolisation, la maturation des organes, la clairance d'un PA... Pour développer des médicaments adaptés à la population pédiatrique, il est donc nécessaire de considérer les caractéristiques pharmacocinétiques propres à l'âge de l'enfant ainsi que le développement psychologique et cognitif lié à l'âge de l'enfant.

Dans cette thèse, seules les formes pharmaceutiques à administration orale ou buccale, avec leurs spécificités ou contraintes organoleptiques, ont été détaillées. Les formes liquides sont adaptées aux nouveaux-nés et nourrissons. Elles comprennent par exemple les solutions, suspensions, émulsions, sirops... En comparaison, les formes solides (poudres, granulé, comprimés...) peuvent ne pas convenir aux jeunes enfants. L'âge admis à partir duquel un enfant est capable d'avaler un comprimé ou une gélule est 6 ans. Toutefois, le développement de mini-comprimés (de diamètre inférieur à 4 mm) tend à diminuer cet âge. L'âge de l'enfant impactera donc le choix de la forme galénique. Lors de la formulation du médicament, la sélection des excipients est une étape clé. Certains excipients utilisés dans les formulations adultes ne sont pas adaptés aux enfants et il est préférable d'éviter, si possible, les excipients à effet notoire (saccharose, éthanol, propylène glycol...). Dans le cas, d'un principe actif amer à formuler, il sera nécessaire de mettre en œuvre une technique de masquage de saveur telle que l'aromatisation et les excipients seront choisis de façon à améliorer la palatabilité. Dans le domaine pharmaceutique, la palatabilité est définie comme l'appréciation globale d'un médicament par les propriétés organoleptiques telles que l'apparence, l'odorat, le goût, l'arrière-goût et la sensation en bouche. Elle est déterminante dans la bonne observance du traitement.

L'industrie pharmaceutique a recours à différents procédés de masquage de saveur. Il est possible d'intégrer des édulcorants ou arômes dans les formulations. Toutefois, ces excipients sont parfois insuffisants en cas d'amertume prononcée et nécessitent alors d'être associés à d'autres excipients (agents anesthésiants, excipients produisant un effet de fraîcheur...). Des bloqueurs d'amertume ou modificateurs de saveurs existent également mais restent pour l'instant peu utilisés dans le domaine pharmaceutique. Par ailleurs, la solubilité du PA peut être modifiée ou le PA peut être complexé à des résines échangeuses d'ions ou encore à des cyclodextrines. Toutefois, l'une des méthodes les plus utilisées et efficaces, est l'enrobage polymérique ou lipidique du PA, granulé ou non, ou même de la forme galénique. L'efficacité du masquage de goût est ensuite évaluée soit en ayant recours à un panel de testeurs, soit avec des langues électroniques ou via une méthode analytique.

Pour conclure, le développement de médicaments à usage pédiatrique est un challenge qui nécessite la considération des aspects réglementaire, pharmacocinétique, galénique... La saveur, et plus précisément la palatabilité d'un médicament, sont déterminantes dans l'acceptabilité du traitement par les enfants. Enfin, même s'il est trop tôt pour statuer sur l'impact du règlement européen pédiatrique, le travail réalisé pour étudier les médicaments chez l'enfant a largement été amélioré. Le premier bilan dressé par l'EMA en 2012, soit 5 ans après l'entrée en vigueur du règlement, est positif.

Références bibliographiques

- [1] Règlement (CE) No 1901/2006 du parlement européen et du conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) no 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004. [s.l.] : [s.n.], 2007.
- [2] VANCHIERI C., STITH BUTLER A., KNUTSEN A. « Addressing the Barriers to Pediatric Drug Development: Workshop Summary. » Wash. DC Natl. Acad. Press US. 2008. p. 10-19.
- [3] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation. Londres : [s.n.], 2007.
- [4] EUROPEAN MEDICINE AGENCY. ICH Topic 11 clinical investigation of medicinal product in the paediatric population. [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2001. Disponible sur : < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf >
- [5] ROCCHI F., TOMASI P. « The development of medicines for children: Part of a series on Pediatric Pharmacology ». Pharmacol. Res. 2011. Vol. 64, Issue 3, p. 169-175.
- [6] LEHMANN B. « Review of the development in European Legislation on the harmonisation of the laws for medicinal products. » Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2008. Vol. 51 (7), p. 713-721.
- [7] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. List of criteria for screening PIPs with regard to paediatric specific Quality issues and referring them to the PDCO FWG for discussion. [s.l.] : [s.n.], 2013. (E).
- [8] BACHMANN A., PETER RIPPE K. Médicaments à usage pédiatrique : besoin de réglementation pour des médicaments pédiatriques efficaces, sûrs et de grande qualité. [s.l.] : [s.n.], [s.d.].(Le débat éthique).
- [9] HOANG THI T. H. Développement et évaluation de médicaments à usage pédiatrique : masquage de goût du principe actif et fabrication de minigranules à désintégration rapide. Thèse de doctorat. [s.l.] : Université Lille 2 – Droit et santé école doctorale biologie-santé, 2012. 158 p.
- [10] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Report on second workshop of the European Paediatric Research Network (EnprEMA). [s.l.] : [s.n.], 2010. (Human Medicines Development and Evaluation).
- [11] Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. [s.l.] : [s.n.], 2001.
- [12] EUROPEAN MEDICINES AGENCY, COMITÉ PÉDIATRIQUE. 5-year Report to the European Commission General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. [s.l.] : [s.n.], 2012.
- [13] EUROPEAN MEDICINES AGENCY, PRODUCT DEVELOPMENT SCIENTIFIC SUPPORT DEPARTMENT, THE PAEDIATRIC MEDICINES OFFICE. Report to the European Commission on companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the Paediatric Regulation and on the companies that have failed to comply with any of the obligations in this regulation. [s.l.] : [s.n.], 2015. (Human Medicines Research and Development Support Division).

- [14] COMITÉ PÉDIATRIQUE. PDCO monthly report of opinions on paediatric investigation plans and other activities. [s.l.] : [s.n.], 2013.
- [15] AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ, BENCHETRIT S. Développement des médicaments en pédiatrie. [En ligne]. 2015. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ef86847f02302d518526ca57fcb6d267.pdf > (consulté le 14 septembre 2015)
- [16] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Successes of the Paediatric Regulation after 5 years August 2007-December 2012. [s.l.] : 2013, [s.d.].
- [17] TURNER M. A., CATAPANO M., HIRSCHFELD S., GIAQUINTO C. « Paediatric drug development : The impact of evolving regulations ». *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2014. Vol. 73, p. 2-13.
- [18] MANGOLD J. Plan d'investigation pédiatrique : aspects éthiques et réglementaires. Thèse d'Université. Toulouse : Université Toulouse III Paul SABATIER, 2014.
- [19] COMMISSION EUROPÉENNE. Rapport général sur les enseignements à tirer de l'application du règlement (CE) n°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique. [s.l.] : [s.n.], 2013.
- [20] EUROPEAN COMMISSION. « A guideline on summary of product characteristics (SmPC) ». *Rules Gov. Med. Prod. Eur. Union* Vol. 2C Not. Appl.
- [21] SCHIRM, E., TOBI, H., DE VRIES, T., CHOONARA, I. AND DE JONG-VAN DEN BERG, L. « Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community ». *Acta Paediatr.* 2003. Vol. 92 (12), p. 1486–1489.
- [22] BOWLES A., KEANE J., ERNEST T., CLAPHAM D., TULEU C. « Specific aspects of gastrointestinal transit in children for drug delivery design. » *Int. J. Pharm.* 2010. Vol. 395, p. 37-43.
- [23] VAN RIET-NALES D., DE NEEF B., SCHOBEN A. « Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. » *Arch Child.* 2013. Vol. 98, p. 725-731.
- [24] SCAMMON R.E., DOYLE L.O. « Observations on the capacity of the stomach in the first 10 days of postnatal life. » *Am J Child.* 1920. Vol. 20 (6), p. 516-538.
- [25] GRILL B., LANGE R., MARKOWITZ R. « Delayed gastric emptying in children with Crohn's disease ». *J Clin Gastroenterol.* 1985. Vol. 7, p. 216-226.
- [26] HEYMAN S. « Gastric emptying in children. » *J Nucl Med.* 1998. Vol. 39, p. 865-869.
- [27] HILLEL P., TINDALE W., TAYLOR C., FRIER M. « The use of dual-isotope imaging to compare the gastrointestinal transit of food and pancreatic enzyme pellets in cystic fibrosis patients. » *Nucl Med Commun.* 1998. Vol. 19, p. 761-769.
- [28] FALLINGBORG J., CHRISTENSEN L. « pH profile and regional transit times of the normal gut measured by a radiotelemetry device. » *Aliment Pharm. Ther.* 1989. Vol. 3, p. 605-613.
- [29] ELLET M. « What is known about methods of correctly placing gastric tubes in adults and children. » *Gastroenteral Nurs.* 2004. p. 253-259.
- [30] AMIDON GL., LENNERNÄS H., SHAH VP. « A Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. » *Pharm. Res.* 1995. Vol. 12, n°3, p. 413-420.
- [31] PARTICLE SCIENCES. « Biopharmaceutical classification system and formulation development. » *Tech. Brief* [En ligne]. 2011. Vol. 9. Disponible sur : http://www.particlesciences.com/docs/technical_briefs/TB_2011_9.pdf >

- [32] DE ZWART L., HAENEN H., VERSANTVOORT C. « Role of biokinetics in risk assesment of drugs and chemicals in children. » *Regul Toxicol Pharmacol.* 2004. Vol. 39, p. 282-309.
- [33] ALCORN J., MCNAMARA P. « Pharmacokinetics in the newborn. » *Adv Drug Deliv Rev.* 2003. Vol. 55, p. 667-686.
- [34] GRAND R., WATKINS J., TORTI F. « Development of the human gastrointestinal tract. » *Rev. Gastroenterol.* 1976. Vol. 70 (51), p. 709-810.
- [35] PEDERSON S., STEFFENSEN G. « Absorption characteristics of once-a-day slow-release theophylline preparation in children with asthma. » *J Pediatr.* 1987. Vol. 110, p. 953-959.
- [36] ZUGHAIID H., FORBES B., MARTIN G. « Bile salt composition is secondary to bile salt concentration in determining hydrocortisone and progesterone solubility in intestinal mimetic fluids. » *Int J Pharm.* 2012. Vol. 422, p. 295-301.
- [37] BATCHELOR H. K., MARRIOTT J. F. « Paediatric pharmacokinetics : key considerations. » *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013. Vol. 79 (3), p. 395-404.
- [38] VAN ELBURG R., FETTER W., BUNKERS C. « Intestinal permeability in relation to birth weight and gestational and postnatal age. » *Arch Child Fetal Neonatal.* 2003. Vol. 88, p. 52-55.
- [39] HEIMANN G. « Enteral absorption and bioavailability in children in relation to age ». *Eur J Clin Pharmacol.* 1980. Vol. 18, p. 43-50.
- [40] EDINGTON A., FOKATI N. *Oral drug absorption in pediatric populations.* 2nd edn. New York : Informa Healthcare : Dressman J. Reppas C., 2010. 108-126 p.
- [41] GINSBERG G., HATTIS D., SONAWANE B., RUSS A. « Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature. » *Toxicol Sci.* 2002. Vol. 66, p. 185-200.
- [42] LU H., ROSENBAUM S. « Developmental Pharmacokinetics in Paediatric Populations. » *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014. Vol. 19, n°4, p. 262-276.
- [43] KEARNS GL, ABDEL-RAHMAN SM, ALANDER SW. « Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. » *N Engl J Med.* 2003. Vol. 349, n°12, p. 1157-67.
- [44] ECHEVERRIA P., SIBER G., PAISLEY J. « Age-dependent dose response to gentamicin. » *J Pediatr.* 1975. Vol. 87, n°5, p. 805-808.
- [45] CRESTEIL T. « Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications. » *Food Addit Contam.* 1998. Vol. 15, p. 45-51.
- [46] BARTER Z., BAYLISS M., BEAUNE P. « A scaling factors for the extrapolation of in vivo metabolic drug clearance from in vitro data: reaching a consensus on values of human microsomal protein and hepatocellularity per gram of liver. » *Curr Drug Metab.* 2007. Vol. 8, p. 33-45.
- [47] GIBBS J., MURRAY G., RISLER L. « Age-dependent tetrahydrothiophenium ion formation in young children and adults receiving high-dose busulfan. » *Cancer Res.* 1997. Vol. 57, p. 5509-16.
- [48] RANE A. *Drug disposition and action in infants and children.* In: *Pediatric Pharmacology Therapeutic Principles in Practice.* eds Yaffe SJ, Aranda JV. Philadelphia, PA : WB Saunders Co.[s.l.] : [s.n.], 1992. p. 10-21.

- [49] KUROKAWA K., ITOH T., KUWAHARA T., OSHIMA K. « Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human gut microbiomes. » *DNA Res.* 2007. Vol. 14, p. 169-81.
- [50] KOLARS JC., AWNI WM., MERION RM., WATKINS PB. « First-pass metabolism of cyclosporin by gut. » *Lancet.* 1991. Vol. 338, p. 1488-90.
- [51] HOLTBECKER N., FROMM MF., KROEMER HK., OHNHAUS EE. « The nifedipine-rifampin interaction: evidence for induction of gut wall metabolism. » *Drug Metab Dispos.* 1996. Vol. 24, p. 1121-3.
- [52] RUBIN MI., BRUCK E., RAPOPORT M. « Maturation of renal function in childhood : clearance studies. » *J Clin Invest.* 1949. Vol. 28(5), p. 1144-1162.
- [53] ALCORN J., MCNAMARA PJ. « Using ontogeny information to build predictive models for drug elimination. » *Drug Discov Today.* 2008. Vol. 13, p. 507-12.
- [54] CHEN N., ALEKSA K., WOODLAND C. « Ontogeny of drug elimination by the human kidney. » *Pediatr Nephrol.* Vol. 21(2), p. 160-8.
- [55] BOUZOM F., WALTHER B. « Pharmacokinetic predictions in children by using the physiologically based pharmacokinetic modelling. » *Fundam Clin Pharmacol.* 2008. Vol. 22(6), p. 579-587.
- [56] EDGINTON AN., THEIL F-P., SCHMITT W. « Whole body physiologically-based pharmacokinetic models: their use in clinical drug development. » *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008. Vol. 4, p. 1143-52.
- [57] BARRETT JS, DELLA CASA ALBERIGHI O, LAER S. « Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling in children. » *Clin Pharmacol Ther.* 2012. Vol. 92, p. 40-9.
- [58] ROWLAND M, PECK C, TUCKER G. « Physiologically-based pharmacokinetics in drug development and regulatory science. » *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2011. Vol. 51, p. 45-73.
- [59] LÄER S, KHALIL F. « Physiologically based pharmacokinetic modeling: methodology, applications, and limitations with a focus on its role in pediatric drug development. » *J Biomed Biotechnol.* 2011. Vol. 2011, p. 1-13.
- [60] EDGINTON AN., SCHMITT W., WILLMANN S. « Development and evaluation of a generic physiologically based pharmacokinetic model for children. » *Clin Pharmacokinet.* 2006. Vol. 45(10), p. 1013-1034.
- [61] COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. Londres : [s.n.], 2006.
- [62] AUJARD Y. Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques. Flammarion Médecine-Sciences.Paris : [s.n.], 1992.
- [63] SALUNKE S., BRANDYS B., GIACOIA G. « The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database Part 2 – The pilot version. » *Int. J. Pharm.* 2013. Vol. 457, p. 310-322.
- [64] WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS. Development of paediatric medicines: points to consider in formulation. [s.l.] : [s.n.], 2012.
- [65] COMMITTEE ON DRUGS. « “Inactive” Ingredients in Pharmaceutical Products: Update. » *Pediatrics.* 1997. Vol. 99, n°2, p. 268-278.
- [66] DAWSON LM, NAHATA MC. « Guidelines for compounding oral medications for pediatric patients. » *J. Pharm. Technol.* 1991. Vol. Sept/Oct, p. 168-175.

- [67] PAWAR S, KUMAR A. « Issues in the formulation of drugs for oral use in children. » *Pediatr. Drugs*. 2002. Vol. 4, p. 371-9.
- [68] COMITÉ DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE. Avis sur le seuil d'éthanol dans les solutions buvables administrées à l'enfant. [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2006. Disponible sur : < http://www.centres-antipoison.net/cctv/rapport_ethanol_cctv_2006.pdf > (consulté le 2 août 2015)
- [69] AGENCE FÉDÉRALE DES MÉDICAMENTS ET DES PRODUITS DE SANTÉ. Position de l'AFMPS concernant la teneur en éthanol dans les médicaments utilisés chez les enfants (y compris les médicaments à base de plantes et les médicaments homéopathiques). [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2010. Disponible sur : < www.fagg-afmps.be/fr/binaries/Ethanol%20in%20Children-position-AFMPS-2010-06-22_tcm291-102688.pdf > (consulté le 19 septembre 2015)
- [70] ARNOLD L. E., LOFTHOUSE N., HURT E. « Artificial food colors and attention deficit/hyperactivity symptoms: Conclusions to dye for. » *Neurotherapeutics*. 2012. p. 1-11.
- [71] THE EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. « Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission to Review the toxicology of a number of dyes illegally present in food in the EU. » *EFSA J*. 2005. Vol. 263, p. 1-71.
- [72] EUROPEAN COMMISSION. Report on dietary food additive intake in the EU. [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2001. Disponible sur : < http://ec.europa.eu/food/fs/sfp/addit_flavor/flav15_en.pdf > (consulté le 8 janvier 2015)
- [73] POWELL CJ. « Colonic toxicity from pancreatins: a contemporary safety issue. » *Lancet*. 1999. Vol. 353 (9156), p. 911–915.
- [74] Pharmacopée Européenne 8.5, 8ème édition, 2015, Conseil de l'Europe, Strasbourg, France. [s.l.] : [s.n.], [s.d.].
- [75] FONTAN J. E., MILLE F., BRION F. « Drug administration to paediatric inpatient. » *Arch Pediatr*. 2004. Vol. 11, n°10, p. 1173-1181.
- [76] STRICKLY RG ET AL. « Paediatric drugs – a review of commercially available oral formulations. » *J. Pharm. Sci*. 2007. Vol. 97, p. 1731–1774.
- [77] T. NUNN AND J. WILLIAMS. « Formulation of medicines for children. » *Br J Clin Pharmacol*. 2005. Vol. 59, n°6, p. 674-6.
- [78] ANDRIEU V., REYNIER J. P. « Pharmaceutical development aimed at improving safety for children. » *Therapie*. 2004. Vol. 50, n°6, p. 599–601.
- [79] PIERAT N. Préparations d'émulsions par inversion de phase induite par agitation. Thèse d'Université. [s.l.] : Henri Poincaré, Nancy, 2010.
- [80] COURNARIE F, LECHAPTOIS E, GHANASSI Z. « Les émulsions multiples, nouveaux vecteurs de principes actifs pour la voie orale ? ». *STP Pharma Prat*. 2002. Vol. 12, n°4, p. 184-95.
- [81] PALMABIOTECH. « Liposomes ». [s.l.] : [s.n.], 2014. Disponible sur : < <http://frod85.wix.com/palmabiotech#!liposomes/c14bj> >
- [82] COSMESENCEBIO. « Tout savoir sur les émulsions, les émulsifiants, la stabilité. » [s.l.] : [s.n.], 2014. Disponible sur : < <http://cosmessencebio.blogspot.fr/2014/10/tout-savoir-sur-les-émulsions-les.html> > (consulté le 28 octobre 2015)
- [83] ERNEST T. B., ELDER D. P., MARTINI L. G. « Developing paediatric medicines: Identifying the needs and recognizing the challenges. » *J Pharm Pharmacol*. 2007. Vol. 59, n°8, p. 1043-1055.

- [84] OMS. Report of the informal expert meeting on dosage forms of medicines for children. [s.l.] : [s.n.], 2008.
- [85] MCLAUGHLIN R., BANBURY S., CROWLE K. « Orally Disintegrating Tablet: The effect of recent FDA Guidance on ODT Technologies and Applications ». In : Pharmtech [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.pharmtech.com/orally-disintegrating-tablets-effect-recent-fda-guidance-odt-technologies-and-applications> >
- [86] PFISTER W.R, GHOSH T.K. « Orally Disintegrating Tablets: Products, Technologies, and Development Issues. » In : En Ligne Pharmatech [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2005. Disponible sur : < <http://www.pharmtech.com/orally-disintegrating-tablets-2> > (consulté le 7 juin 2015)
- [87] MICHELE T. M., KNORR B., VADAS E. B. « Safety of chewable tablets for children. » J Asthma. 2002. Vol. 39, n°5, p. 391-403.
- [88] CRAM A., BREITKREUTZ J., DESSET-BRÈTHES S. « Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. » Int. J. Pharm. 2009. Vol. 365, p. 1-3.
- [89] EMA, COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP), PAEDIATRIC COMMITTEE (PDCO). Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. [s.l.] : [s.n.], 2013.
- [90] SAM T., ERNEST T. B., WALSH J. « A benefit/risk approach towards selecting appropriate pharmaceutical dosage forms - An application for paediatric dosage form selection. » Int. J. Pharm. 2012. Vol. 435, p. 115-123.
- [91] WALSH J., BICKMANN D., BREITKREUTZ J. « Delivery devices for the administration of paediatric formulations: overview of current practice, challenges and recent developments. » Int. J. Pharm. 2011. Vol. 415, p. 221-31.
- [92] SOBHANI P., CHRISTOPHERSON P., AMBROSE P.J. « Accuracy of oral liquid measuring devices: comparison of dosing cup and oral dosing syringe. » Ann Pharmacother. 2008. Vol. 42, p. 46-52.
- [93] YIN H.S., MENDELSON A.L., WOLF M.S. « Parent's medication administration errors: role of dosing instruments and health literacy. » Arch Pediatr Adolesc Med. 2010. Vol. 164, p. 181-186.
- [94] BROWN D., FORD J.L., NUNN A.J. « An assessment of dose-uniformity of samples delivered from paediatric oral droppers. » J Clin Pharm Ther. 2004. Vol. 29, p. 521-529.
- [95] KAIRUZ T., SVIRSKIS D., SHERIDAN J. « Children's prescription medicines: parent's perceptions on dosing intervals, dosing devices and prescription advice. » Int J Pharm Pr. 2007. Vol. 15, p. 11-15.
- [96] LOPEZ F.L., ERNEST T. B., TULEU C. « Formulation approaches to pediatric oral drug delivery: benefits and limitations of current platforms. » Expert Opin Drug Deliv. 2015. Vol. 12, n°11, p. 1-14.
- [97] AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. « Periodic survey #44 Patient compliance with prescription regimens ». 2000. Disponible sur : < https://www.aap.org/en-us/professional-resources/Research/pages/PS44_Executive_Summary_PatientCompliancewithPrescriptionRegimens.aspx > (consulté le 21 août 2015)
- [98] TULEU C. Formes galéniques pédiatriques pour la voie orale : études de palatabilité [En ligne]. 2014. Disponible sur : < <http://www.gerpac.eu/spip.php?article1070> >
- [99] CHANDRASHEKAR J. « La Figure. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://proteinesauxproprietessurprenantes.wordpress.com/le-mystere-de-la-miraculine-est-elucide/> > (consulté le 25 septembre 2015)

- [100] KALASKAR R., SINGH R.P. « TASTE MASKING: A NOVEL TECHNIQUE FOR ORAL DRUG DELIVERY SYSTEM. » *Asian J. Pharm. Res. Dev.* 2014. Vol. 2(3), p. 1-14.
- [101] WORDPRESS. « Le corps humain. » [s.l.] : [s.n.], 2012. Disponible sur : < <http://www.lecorpshumain.fr/organe-des-sens/gout/gout.html> > (consulté le 28 octobre 2015)
- [102] BELLISLE F. « Faim et satiété, contrôle de la prise alimentaire. » *EMC-Endocrinol.* 2005. Vol. 2, p. 176-197.
- [103] DOTY R.L., SHAH M. *Taste and smell.* 1st Ed. Oxford : M.M. Haith & J.B. Benson, 2008. 299-308 p. (Encyclopedia of Infant and Early Childhood Development).
- [104] DUMOULIN M. *Le développement du goût et des préférences gustatives : du fœtus à l'enfance.* Thèse d'Université. [s.l.] : Université de Nantes, 2013.
- [105] WALSH J., CRAM A., WOERTZ K. « Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines : Do not forget the excipients. » *Adv Drug Deliv Rev.* 2014. Vol. 73, p. 14-33.
- [106] BAER A. « Neohesperidin dihydrochalcone: properties and applications. » *Leb.-Wiss Technol.* 1990. Vol. 23 (5), p. 371-376.
- [107] AYENEW Z., PURI V., KUMAR L. « Trends in Pharmaceutical Taste Masking Technologies: A Patent Review. » *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 2009. Vol. 3(1), p. 26-39.
- [108] COMMISSION EUROPÉENNE. *Regulation EU/872/2012 et EU/873/2012.* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2012. Disponible sur : < <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:267:0001:0161:EN:PDF> > (consulté le 26 août 2015)
- [109] CHASE G.D, GENNARO AR, GIBSON M.R. *Pharmaceutical Necessities.* 16th ed. Pennsylvania: Mackpublishing company.[s.l.] : [s.n.], 1989. 1229-31 p.(In Remington's Pharmaceutical sciences.).
- [110] KATSURAGI Y, SUGIURA Y, LEE C & AL. « Selective inhibition of bitter taste of various drugs by lipoprotein. » *Pharm Res.* 1995. Vol. 12, n°5, p. 658-662.
- [111] BRADY EILEEN, MANKOO AMRIT SINGH, MONTENEGRO AURORA MANGANON. *Taste masking of thymol.* [En ligne]. WO1997004666 A1. 31 juillet 1997. Disponible sur : < <http://www.google.com/patents/WO1997004666A1?cl=en> > (consulté le 10 janvier 2015)
- [112] ABRAHAM J., MATHEW F. « TASTE MASKING OF PEADIATRIC FORMULATION: A REVIEW ON TECHNOLOGIES, RECENT TRENDS AND REGULATORY ASPECTS. » *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2014. Vol. 6(1), p. 12-19.
- [113] MENNELLA J-A., PEPINO M.Y., BEAUCHAMP G.Y. « Modification of bitter taste in children. » *Dev Psychobiol.* 2003. Vol. 43, n°2, p. 120-127.
- [114] MCGREGOR R. *Future directions: using biotechnology to discover new sweeteners, bitter blockers, and sweetness potentiators.* Ed W.J. Spillane.[s.l.] : [s.n.], 2006. 404-414 p.(Optimising Sweet Taste in Foods, CRC Press).
- [115] REDONDO A.M.J, ABANADES L.B. Brevet. WO047550.
- [116] WYLEY G.J. Brevet. MXPA008720. 2004.
- [117] S. THOKE, A. GAYKE, R. DENGALÉ. « Review on: taste masking approaches and evaluation of taste masking. » *Int J Pharm Sci.* 2012. Vol. 4, p. 1895–1907.

- [118] ELDER D. P. « Pharmaceutical Applications of Ion-Exchange Resins. » J. Chem. Educ. 2005. Vol. 82, p. 575-587.
- [119] SRIKANTH M. V., SUNIL S. A., RAO N. S. « Ion-Exchange Resins as Controlled Drug Delivery Carriers. » J. Sci. Res. 2010. Vol. 2(3), p. 597-611.
- [120] UNITED STATES PHARMACOPEIA. « Cholestyramin resin. » U. S. Pharmacop. USP38 NF 33 Wash. DC. 2015. p. 2797.
- [121] UNITED STATES PHARMACOPEIA. « Polacrilin Potassium. » U. S. Pharmacop. USP38 NF33 Wash. DC. 2015. p. 6793.
- [122] UNITED STATES PHARMACOPEIA. « Nicotine Polacrilex. » U. S. Pharmacop. USP38 NF33 Wash. DC. 2015. p. 4553.
- [123] UNITED STATES PHARMACOPEIA. « Nicotine Polacrilex Gum. » U. S. Pharmacop. USP38 NF 33 Wash. DC. 2015. p. 4554.
- [124] FOURMENTIN-LAMOTTE S. « Généralités sur les cyclodextrines. » [s.l.]: [s.n.], 2011. Disponible sur : < <http://www.clubcyclodextrines.fr/les-cyclodextrines/> > (consulté le 25 août 2015)
- [125] MARTIN DEL VALLE E.M. « Cyclodextrins and their uses: a review. » Process Biochem. 2003. Vol. 3, p. 1-14.
- [126] ARIMA H., HIGASHI T., MOTOYAMA K. « Improvement of the bitter taste of drugs by complexation with cyclodextrins: applications, evaluations and mechanisms. » Ther Deliv. 2012. Vol. 3, n°5, p. 633-644.
- [127] IRIE T., UEKAMA K. « Pharmaceutical applications of cyclodextrins. III Toxicological issues dans safety evaluation. » J Pharm Sci. 1997. Vol. 86, n°2, p. 147-162.
- [128] DAVIS M.E., BREWSTER M.E. « Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. » Nat Rev. 2004. Vol. 3, p. 1023-1035.
- [129] GLATT GMBH, BINZEN. « Procédés d'enrobage. » [s.l.]: [s.n.], 2015. Disponible sur : < <http://www.glatt.com/en/processes/> > (consulté le 10 mars 2015)
- [130] JOINT EXPERT COMMITTEE FOR FOOD ADDITIVES. Evaluation of certain food additives and contaminants. [En ligne]. [s.l.]: [s.n.], 2010. (WHO Food Additives). Disponible sur : < <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v960je01.pdf> > (consulté le 29 août 2015)
- [131] FDA. « List of food additives that are "generally recognized as safe" (GRAS). » [s.l.]: [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/?set=GRASNotices> > (consulté le 29 août 2015)
- [132] JANNIN V., CUPPOK Y. « Hot-melt coating with lipid excipients. » Int. J. Pharm. 2013. Vol. 457, p. 480-487.
- [133] GATTEFOSSE. « Atomisation (ou Spray-cooling). » [s.l.]: [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.gattefosse.com/fr/procedes-par-fusion/atomisation-ou-spray-cooling-procedes-par-fusion.html> > (consulté le 10 novembre 2015)
- [134] TULEU C. Acceptability and palatability - methods available for assessment. Workshop on Paediatric Formulations II for Assessors in National Regulatory Agencies. [En ligne]. 11 août 2011. Disponible sur : < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2012/01/WC500121607.pdf > (consulté le 17 octobre 2015)

- [135] GUINARD J-X. « Sensory and consumer testing with children. » Trends Food Sci. Technol. 2001. Vol. 11, p. 273-283.
- [136] WOERTZ K., TISSEN C., KLEINEBUDDE P. « Taste sensing systems (electronic tongues) for pharmaceutical applications. » Int. J. Pharm. 2011. Vol. 417, p. 256-271.
- [137] LORENZ J.K., REO J.P. « Evaluation of a taste sensor instrument (electronic tongue) for use in formulation development. » Int. J. Pharm. 2009. Vol. 367, p. 65-72.
- [138] SONAWANE VINOD M., SAIFFEE M., SHINDE N.Y. « An update of taste masking methods and evaluation techniques. » Pharm. Lett. 2010. Vol. 2, n°6, p. 1-15.

Table des figures

Figure 1 : proportion d'essais cliniques pédiatriques par an et parmi tous les essais cliniques entre 2006 et 2014 [13].	26
Figure 2 : pourcentages de prescriptions des formes liquides, comparé à celui des comprimés et gélules, en fonction de l'âge des enfants [21].	33
Figure 3 : variation du pH gastrique en fonction de l'âge de l'enfant [22].	34
Figure 4 : système de classification biopharmaceutique des PA (BCS) [31].	35
Figure 5 : pourcentages des sites de distribution par rapport à la masse totale du corps et en fonction de l'âge [43].	37
Figure 6 : a) émulsions simples H/E et E/H ; b) émulsion multiple H/E/H.	50
Figure 7 : moitié de structure de liposome présentant une bicouche lipidique [81].	51
Figure 8 : les différents types d'instabilité d'une émulsion [82].	52
Figure 9 : cuillères doseuses.	70
Figure 10 : gobelet doseur.	70
Figure 11 : compte-gouttes pour administration orale.	70
Figure 12 : seringues pour administration médicale orale.	71
Figure 13 : Medibottle®, dispositif d'administration d'une forme pharmaceutique liquide avec un biberon (Savi Baby, USA).	71
Figure 14 : seringue orale avec bague de serrage (Sandoz et Raumedic, Allemagne).	72
Figure 15 : tétines avec réservoir dispensateur d'une forme pharmaceutique liquide (avec et sans piston).	73
Figure 16 : Parvulet technology®, cuillère à usage unique pré-remplie (Egalet, USA).	73
Figure 17 : cuillère pré-remplie avec film perforé (Sandoz, Allemagne).	74
Figure 18 : Xstraw®, la paille administrant des granules (DS Technology GmbH, Allemagne).	74
Figure 19 : Oraflo®, la tasse pour avaler les formes pharmaceutiques solides (Oraflo® Technologies LLC, USA).	75
Figure 20 : les quatre types de papilles gustatives et leur localisation sur la langue [99].	77
Figure 21 : carte de la représentation des saveurs établie par D.P. Hanig en 1901 et redéfinie par V. Collings en 1974 [101].	78
Figure 22 : structure chimique d'une cyclodextrine et unité de D-glucose [124].	88
Figure 23 : structures de l' α -, β -, γ -cyclodextrines (avec respectivement 6, 7 et 8 unités glucosidiques).	88
Figure 24 : classification des stratégies d'enrobage [107].	90
Figure 25 : principe d'enrobage d'une particule [129].	91
Figure 26 : procédé de granulation en phase humide [129].	93
Figure 27 : structure du grain après sphéronisation puis enrobage [129].	93
Figure 28 : à gauche, schéma de l'actif encapsulé dans une membrane ; à droite, photographie d'une microcapsule divisée en deux.	94
Figure 29 : procédé d'enrobage à chaud [129].	95
Figure 30 : différentes échelles faciales proposées aux enfants lors de l'évaluation des saveurs [135].	98
Figure 31 : langues électroniques commercialisées : a) Astree® (Alpha Mos, France) ; b) TS-5000Z (Insent Inc, Japon).	99
Figure 32 : principe des langues électroniques [136].	100
Figure 33 : préparation des échantillons à analyser selon la forme galénique solide ou liquide.	101

Table des tableaux

Tableau 1 : nombre de PIP acceptés au cours des années et selon les domaines thérapeutiques [13].	25
Tableau 2 : nombre d'essais cliniques autorisés entre 2007 et 2014 [13].	26
Tableau 3 : nombre de patients inclus dans les essais cliniques en fonction de leur catégorie d'âge et des années (EudraCT).	27
Tableau 4 : variation des facteurs gastro-intestinaux selon l'âge de l'enfant et en comparaison à l'adulte [22] [32] [33].	36
Tableau 5 : cas de l'étude avec une forme liquide orale multidose contenant un conservateur versus une forme à dose unique sans conservateur (enfants âgés de 2 à 6 ans) [90].	64
Tableau 6 : évaluation quantitative du cas de l'étude pour déterminer la forme la plus appropriée aux enfants de 2 à 6 ans [90].	65
Tableau 7 : matrice de la voie d'administration orale et des formes galénique versus les tranches d'âge de la population pédiatrique [61].	67
Tableau 8 : dispositifs d'administration utilisés dans la population pédiatrique [91].	69
Tableau 9 : liste des édulcorants inscrits à la Pharmacopée et/ou généralement reconnus comme sûrs (GRAS) et/ou dans la liste FDA des excipients et/ou avec un nombre E [105].	80
Tableau 10 : choix d'arômes en fonction de la saveur à masquer [61].	82
Tableau 11 : choix des arômes en Europe en fonction des indications thérapeutiques [61].	82
Tableau 12 : bénéfices et limites des bloqueurs d'amertume [105].	84
Tableau 13 : caractéristiques respectives de l' α -, β - et γ -cyclodextrines [124].	89
Tableau 14 : données sur la toxicologie des excipients d'enrobage [105].	92

Table des matières

Liste du corps enseignant.....	6
Liste des abréviations.....	8
Introduction	10
1. Réglementation relative aux médicaments pédiatriques	13
1.1. Historique	13
1.2. Objectifs du règlement européen N°1901/2006	15
1.3. Le comité pédiatrique	16
1.3.1. Composition du comité pédiatrique	16
1.3.2. Missions du comité pédiatrique.....	16
1.4. Le plan d'investigation pédiatrique.....	17
1.4.1. Définition et objectifs.....	17
1.4.2. Réglementation encadrant le plan d'investigation pédiatrique.....	17
1.4.3. Reports et dérogations.....	18
1.4.4. Demande d'approbation d'un plan d'investigation pédiatrique.....	18
1.5. Procédures d'autorisation de mise sur le marché.....	19
1.6. Récompenses et incitations	19
1.7. Développement d'un réseau européen de recherche en pédiatrie	21
1.8. Essais cliniques sur la population pédiatrique.....	22
1.9. Règlement européen (CE) N°1901/2006 : le bilan	24
1.9.1. Bilan quantitatif	24
1.9.2. Bilan qualitatif	27
1.9.3. Les axes d'amélioration	29
2. La Pharmacocinétique en pédiatrie.....	31
2.1. Définition et phases de croissance de l'enfant	31
2.2. Pharmacocinétique	32
2.2.1. Phase d'absorption en voie orale	32
2.2.2. Phase de distribution	36
2.2.3. Phase de métabolisme	38
2.2.4. Phase d'élimination.....	39
2.3. Modélisation	40
3. Choix de formulation pédiatrique	41
3.1. Caractéristiques des voies orale et buccale.....	41
3.1.1. Voie orale : intérêts et inconvénients	41
3.1.2. Voie buccale : intérêts et inconvénients	42
3.2. Formulations pédiatriques.....	42
3.2.1. Formulation pédiatrique idéale.....	42
3.2.2. Excipients à effet notoire.....	43
3.3. Formes galéniques	48
3.3.1. Formes administrées par voie orale	48
3.3.2. Formes administrées par voie buccale.....	60

3.4. Choix de la forme galénique selon l'âge de l'enfant	62
3.5. Les dispositifs médicaux d'administration par voie orale	67
3.5.1. Les dispositifs d'administration pédiatrique les plus communs	68
3.5.2. Des avancées : les nouveaux dispositifs d'administration	71
4. Importance de la palatabilité	76
4.1. Définition et enjeux dans la thérapie	76
4.2. Physiologie du goût	76
4.3. Préférences gustatives	78
4.4. Procédés d'amélioration de la palatabilité	79
4.4.1. Les édulcorants et les arômes	80
4.4.2. Les bloqueurs d'amertume ou les modificateurs de saveur	83
4.4.3. Modification de la solubilité du principe actif	85
4.4.4. Complexation du principe actif	86
4.4.5. Barrière physique	90
4.5. Méthodes d'évaluation de la saveur	96
4.5.1. Panel de testeurs	97
4.5.2. La langue électronique	99
4.5.3. Méthode spectrophotométrique	102
Conclusion	103
Références bibliographiques	105
Table des figures	114
Table des tableaux	115
Table des matières	116
Serment de Galien	118

Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

**Développement d'une forme pharmaceutique pédiatrique administrée
par voies orale ou buccale :**

Réglementation et importance de la palatabilité

Résumé :

Jusqu'au XX^e siècle, les enfants surnommés « les orphelins de la thérapeutique » n'avaient aucun médicament dédié et développé selon leurs besoins. Suite à des incidents médicaux conduisant à la mort de jeunes patients, des lois ont été mises en place. En Europe, le règlement (CE) N°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique est entré en vigueur en janvier 2007. Cette thèse décrit les éléments essentiels du développement d'un médicament à usage pédiatrique d'un point de vue réglementaire, physiologique, galénique. Dans cette optique, la première partie de la thèse aborde les objectifs du règlement européen (CE) n°1901/2006, les moyens déployés ainsi que le bilan établi depuis son entrée en vigueur. La population pédiatrique est hétérogène puisqu'elle inclut les enfants de leur naissance jusqu'à 18 ans. Elle se divise en 6 classes, des prématurés jusqu'aux adolescents. La seconde partie met en lumière les changements physiologiques et anatomiques au cours de l'enfance concernant les quatre étapes de la phase pharmacocinétique à savoir l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du principe actif. La troisième partie concerne les critères à examiner lors du choix de la formulation pédiatrique. Seules les voies orale et buccale sont évoquées dans la thèse. Elles permettent d'introduire l'importance de la palatabilité dans le développement de médicaments à usage pédiatrique. La palatabilité est définie comme l'appréciation globale d'un médicament par les propriétés organoleptiques telles que l'apparence, l'odorat, le goût, l'arrière-goût et la sensation en bouche. La quatrième partie, permet de détailler les procédés d'amélioration de la palatabilité ainsi que les méthodes d'évaluation.

Mots-clés : population pédiatrique, forme pharmaceutique, voies orale et buccale, palatabilité, réglementation.

Abstract:

Until the 20th century, children were called « therapeutic orphans ». No medicine was developed regarding the needs of paediatric population. This situation led to medical incidents and children death before the implementation of laws. The European directive (CE) n°1901/2006 concerning the development of paediatric medicines entered into force in January 2007. This thesis describes the essential features of the development of paediatric medicines from a regulatory, physiological and galenic point of view. The first part focuses on the objectives of the European regulation (CE) n°1901/2006, the measures taken and the accomplishments since 2007. The paediatric population is heterogeneous : children up to the age of 18 are included. Indeed, paediatric population is divided into 6 categories, from premature babies to adolescents. The second part highlights physiological and anatomical changes during childhood concerning the 4 steps of the pharmacokinetic phase (absorption, distribution, metabolism and elimination of API). The third part concerns criteria influencing the choice of the pediatric formulation. In the pharmaceutical field, the palatability is defined as the overall assessment of the taste, the after-taste, the smell, the appearance of a medicine. Finally, the fourth part details processes used in pharmaceutical industry to improve palatability and assessment methods.

Keywords: paediatric population, pharmaceutical form, oral and buccal ways, palatability, regulation.