



Reçu le :  
25 juillet 2014  
Accepté le :  
20 mai 2015  
Disponible en ligne  
2 juillet 2015



# Choisir la forme pharmaceutique orale la plus adaptée à l'enfant

## Oral formulation of choice for children

A. Lajoinie<sup>a,b,\*</sup>, E. Henin<sup>a,b</sup>, B. Kassai<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> *CIC 1407 Inserm, service de pharmacologie clinique, épidémiologie, pharmacologie, investigation clinique et information médicale, mère-enfant (Epicime), centre d'investigation clinique pédiatrique, hospices civils de Lyon, CHU de Lyon, 69677 Bron, France*

<sup>b</sup> *CNRS UMR 5558, laboratoire de biométrie et biologie évolutive, université Lyon 1, 69000 Lyon, France*

Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**

[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

### Summary

Selecting the most appropriate oral formulation is very challenging when developing medicines for children and in routine practice. Research in pediatric pharmacology has focused on oral drug formulation, determining whether the active pharmaceutical ingredient can be successfully delivered to children. Pediatric expert committees (EMA, EuFPI) recommend that children's medicines be safe, well tolerated, easy to use (palatable and requiring minimal handling), transportable, easily produced, cost effective, commercially viable, with a minimal impact on children's life-style. Oral liquid drug formulations (OLFs: solutions, syrups, suspensions) are historically considered as the most appropriate oral formulation for children, since they are easy to swallow for younger infants and palatable for children. However, OLFs present numerous disadvantages, such as low stability, potentially toxic excipients for children, and low transportability. In the long-term, dose volume and frequency of administration might lead to non-compliance. Multiple preparation steps and volume calculations are also among risk factors for medicine errors in children. An alternative to OLFs is the conventional solid oral dosage form (OSF), such as tablets and capsules. These offer the advantages of greater stability, easy dose selection, improved transportability, and ease of storage. They also allow the modification of drug pharmacokinetic parameters, minimizing administration frequency. Finally, OSFs are less costly than OLFs, since they are easier to develop, manufacture, transport, store, and deliver. Controlled study results suggest that the use of OSFs in children would be associated with greater acceptability by children, greater preference on the part of caregivers, and higher drug compliance than OLFs. Recent controlled studies, confirming that

### Résumé

Le choix d'une forme pharmaceutique orale adaptée à l'enfant constitue un véritable challenge clinique, pratique et économique, aussi bien lors du développement de médicaments destinés aux enfants que dans la pratique clinique. Les formes orales liquides (FOL), historiquement considérées comme les plus adaptées à l'enfant, présentent toutefois de nombreux inconvénients : rejet du liquide par l'enfant, excipients potentiellement toxiques, risques d'erreurs d'administration, coûts élevés, etc. Une alternative intéressante à la FOL est la forme orale solide (FOS), monodose, stable, transportable et mieux adaptée au mode de vie des enfants en âge scolaire ou atteints de maladies chroniques. Une plus grande autonomie de l'enfant, un gain de temps pour les soignants au moment de l'administration, ainsi que l'optimisation des fréquences d'administration pourraient expliquer la meilleure observance médicamenteuse observée chez les enfants traités par une FOS. De plus, de récents essais contrôlés montrent que des FOS innovantes adaptées à la pédiatrie (mini-comprimés) étaient mieux acceptées par les très jeunes enfants et préférées par les parents par rapport aux FOL. Ces données vont modifier le paradigme actuel et faire considérer la FOS comme référence chez l'enfant. La poursuite des investigations sur l'acceptabilité et l'observance des formes orales en pédiatrie permettrait d'envisager l'utilisation de FOS chez les plus jeunes enfants, aucune FOS innovante ne disposant à ce jour d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant de moins de 6 ans.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### \* Auteur correspondant.

Centre d'investigation clinique pédiatrique, CIC 1407 Inserm-UMR 5558 CNRS, hospices civils de Lyon, UCBL-Lyon-1, 59, boulevard Pinel, 69003 Lyon, France.  
e-mail : [audrey.lajoinie@gmail.com](mailto:audrey.lajoinie@gmail.com) (A. Lajoinie).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2015.05.012> Archives de Pédiatrie 2015;22:877-885  
0929-693X/© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

OSFs with an acceptable size for children (mini-tablets), should shift the current paradigm of OLFs as the reference for children's oral medicine. We lack evidence on OSF acceptability in children and its influence on drug compliance, particularly with appropriate-size OSFs for children. Further investigation on oral formulation should investigate the utilisation of OSFs in young children. Few OSFs are licensed for children under 6 years of age.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

Chez l'enfant, la forme pharmaceutique d'un médicament administré par voie orale influence l'efficacité et la sécurité du médicament, son acceptabilité et, par conséquent, son administration. Le choix d'une forme orale adaptée à l'enfant constitue un véritable enjeu clinique, pratique et économique, aussi bien pour les chercheurs lors du développement de médicaments, que pour les soignants dans la pratique courante. Afin de favoriser le développement de médicaments adaptés à l'enfant, le règlement pédiatrique européen (n° 1901/2006) impose désormais aux firmes pharmaceutiques de soumettre un plan d'investigation pédiatrique (PIP) auprès du Comité européen pédiatrique (PDCO, Agence européenne du médicament [EMA]). Le PIP doit justifier explicitement le choix de la forme pharmaceutique développée. Pour les médicaments commercialisés n'étant plus protégés par leur brevet pharmaceutique, le *Paediatric-use marketing authorisation* (PUMA) assure aux industriels qui développeraient une nouvelle forme pharmaceutique destinée à la population pédiatrique une extension de 8 à 10 ans de leur brevet. Cependant, le manque de données sur l'acceptabilité des formes orales en fonction de l'âge ou sur l'influence de la forme pharmaceutique sur l'efficacité du médicament rendent difficile le choix d'une forme galénique chez l'enfant [1-3]. Dans ce contexte, des comités de pédiatres, pharmaciens et pharmacologues, industriels et institutionnels (le PDCO, l'*European Paediatric Formulations Initiatives* [EuPFI], le groupe de réflexion de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]), se sont constitués afin de réfléchir sur les critères de choix d'une forme pharmaceutique optimale chez l'enfant et de proposer des axes prioritaires de recherche [1,2]. Les critères de choix d'une forme orale en pédiatrie identifiés par ces experts sont :

- l'acceptabilité par l'enfant, critère capital influençant directement l'observance médicamenteuse ;
- des doses adaptées à la posologie pédiatrique ;
- la facilité d'utilisation (préparation, administration) avec un impact minimal sur le style de vie de l'enfant ;
- l'efficacité et la sécurité (excipients, stabilité, erreurs d'administration) ;
- la facilité de mise au point pour l'industrie pharmaceutique, avec un coût acceptable pour l'Assurance maladie (AM) et les patients [4].

Le choix d'une forme pharmaceutique pour l'administration d'un médicament par voie orale se fait généralement entre une forme liquide (FOL) (sirop, suspension, solution, etc.) ou une forme solide (FOS) (comprimés, gélules, granules, etc.). Alors que la FOL était historiquement considérée comme la plus adaptée à l'enfant, les données récentes sur l'acceptabilité des FOS en pédiatrie [5,6] ont conduit à une évolution des paradigmes : la FOL n'est désormais plus considérée comme la référence absolue chez l'enfant [2]. Toutefois, deux limites pourraient expliquer l'impopularité des FOS en pédiatrie :

- la difficulté des jeunes enfants à avaler des comprimés et le risque associé de fausse-route ;
- le manque de flexibilité de dose des FOS par rapport aux FOL.

Dans cet article, nous relatons les innovations sur les formes orales, leurs principaux avantages et inconvénients (*fig. 1*) et les résultats des études cliniques récemment publiées concernant l'influence des différentes formes galéniques orales sur l'acceptabilité et l'observance médicamenteuse chez l'enfant.

## 2. Progrès de la recherche galénique en pédiatrie

Une part importante de la recherche pédiatrique est aujourd'hui consacrée au développement et à l'évaluation des formes orales chez l'enfant. La recherche sur les FOL, qui implique aussi bien les industriels que les institutionnels, se concentre sur l'amélioration de la sécurité des FOL, avec l'utilisation d'excipients plus sûrs et la mise au point de systèmes de mesure plus précis et faciles d'emploi, ainsi que sur l'amélioration de l'acceptabilité du liquide par l'enfant. La recherche sur les FOS, encore majoritairement industrielle, a rapidement progressé pour aboutir au développement de FOS innovantes, plus petites, dont le dosage permet de répondre aux posologies pédiatriques et qui permettent l'optimisation de la fréquence d'administration (formes à libération prolongée) et la combinaison de plusieurs principes actifs. Ces FOS innovantes sont principalement :

- les mini-comprimés, d'un diamètre inférieur à 3 mm [5,7] obtenu grâce à des techniques récentes de compression plus performantes (exemple : acide valproïque, Orfiril long®, Desitin) ;

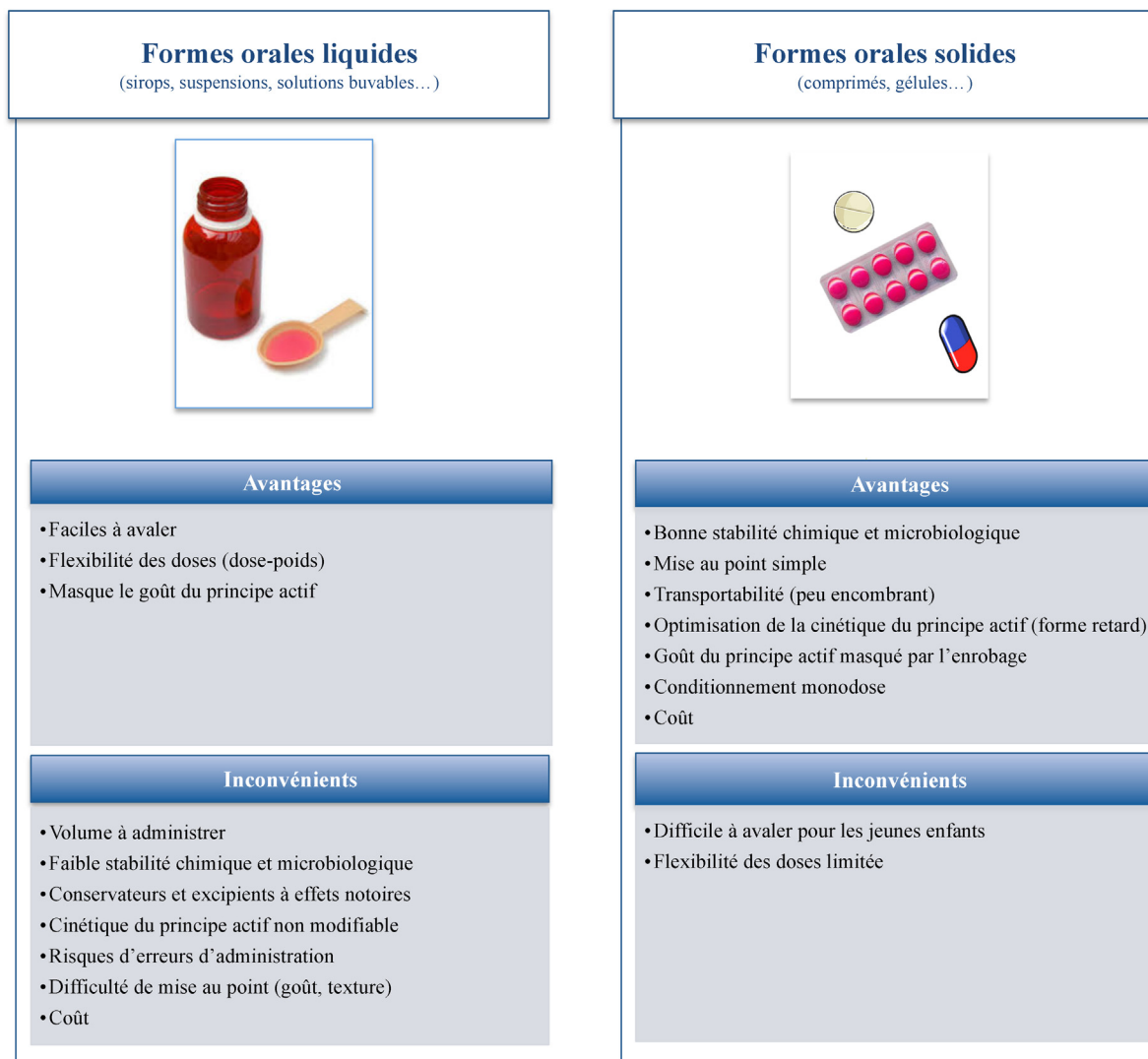


Figure 1. Avantages et inconvénients des formes pharmaceutiques orales liquides et solides.

- les microgranules pelliculés ou microparticules, d'un diamètre inférieur à 2 mm (exemple : méthylphénidate, Medikinet<sup>®</sup>, Medice) ;
  - et les formes à désintégration immédiate, qui se désintègrent dans la bouche en 5 à 30 secondes sans eau (exemple : ondansétron, Ondansétron Ratiopharm<sup>®</sup>, ratiopharm) [8,9].
- Déjà disponibles dans plusieurs pays européens, ces FOS innovantes arrivent progressivement sur le marché français avec le levetiracetam en microgranules (Advicenne Pharma).

### 3. Avantages et inconvénients des différentes formes orales

#### 3.1. Forme orale liquide

La FOL présente l'avantage d'être facile à avaler pour les très jeunes enfants et d'être bien acceptée grâce à des arômes

attractifs [3]. L'efficacité des médicaments commercialisés sous forme liquide a le plus souvent été démontrée au cours d'essais cliniques et leur dosage est adapté à la posologie pédiatrique [10]. Cependant, l'acceptabilité d'une FOL par l'enfant peut être remise en cause par de nombreux facteurs, en particulier lors de traitements au long cours. Parmi ces facteurs, le volume de liquide à avaler par prise est l'un des plus limitant [2,3]. Les recommandations de l'EMA, selon lesquelles ce volume ne devrait pas excéder 5 mL chez l'enfant de moins de 5 ans et 10 mL au-delà, sont difficiles à respecter [3]. D'autre part, de nombreux principes actifs ont un goût amer difficile à masquer dans une formulation liquide [11]. L'acceptabilité du goût d'une FOL par l'enfant, très différente de celle de l'adulte et largement dépendante des habitudes culturelles, est difficile à évaluer en raison du manque de références et d'échelles de mesures validées [2,12]. Enfin, la cinétique d'absorption du principe actif ne pouvant pas être

modifiée dans une formulation liquide, la fréquence d'administration des FOL peut compliquer l'organisation des soins, en particulier pour les enfants en âge scolaire, avec un impact important sur le mode de vie des enfants et des soignants [3]. Le manque de stabilité chimique et microbiologique des FOL impose l'ajout de conservateurs et d'autres excipients (éthanol, propylène glycol [PEG], alcool benzylique, etc.) dont l'innocuité n'est pas démontrée chez l'enfant. Si les nouveau-nés semblent plus sensibles à la toxicité de ces excipients, des effets indésirables ont également été rapportés chez des enfants plus âgés [13,14]. D'autre part, les colorants utilisés pour rendre les FOL plus attractives et améliorer leur acceptabilité ont été incriminés dans des réactions d'hyper-sensibilité cutanées (tartrazine) ou dans des troubles du comportement chez l'enfant [15]. Les agents sucrants, destinés à masquer le goût du principe actif, pourraient être à l'origine de caries dentaires ou provoquer des déséquilibres de diabète [10]. Afin d'améliorer la sécurité des FOL, l'évaluation de la toxicité des excipients chez l'enfant est désormais un axe important en recherche pédiatrique, avec création de plateformes européennes et américaines de recueil des événements indésirables (EI) liés aux excipients [16-18].

La reconstitution des suspensions, le calcul et la mesure du volume de FOL à administrer sont des étapes longues, délicates et sources d'erreurs pour les soignants. Les erreurs médicamenteuses sont la première cause d'EI médicamenteux évitables en pédiatrie, deux tiers de ces erreurs médicamenteuses survenant au moment de l'administration [19]. D'après une étude réalisée par l'Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), 85 % des erreurs médicamenteuses survenant chez l'enfant seraient directement attribuables à des erreurs d'utilisation au domicile [20]. Les erreurs d'administration les plus fréquentes résultent d'une erreur de décimale ou d'une confusion d'unité (mL et mg), les conséquences pouvant être dramatiques dans le cas de médicaments à marge thérapeutique étroite [21]. Les instructions renseignées sur les prescriptions et les conditionnements sont mal interprétées par un tiers des parents, avec une confusion fréquente entre petite et grande cuillère [21,22]. Le manque de précision des mesures du volume à administrer peut également conduire à une erreur de dose, un quart des parents faisant une erreur de précision de plus de 40 % de la dose prescrite [23]. Les multiples concentrations de FOL disponibles pour un même principe actif sont également un facteur de risque d'erreurs médicamenteuses, aussi bien lors de l'utilisation de formes commercialisées (amoxicilline 125, 250, 500 mg/5 mL ; métopimazine 0,1 %, 0,4 % ; aciclovir 200 mg/5 mL, 800 mg/10 mL) que de préparations magistrales réalisées par une pharmacie [10]. Enfin, les conditions de conservation des FOL (température, lumière) sont souvent mal respectées dans les services de soins ou au domicile, avec un risque de dégradation du principe actif, de formation de composés toxiques, ou de contamination microbienne de la solution.

D'un point de vue économique, les difficultés rencontrées par l'industrie pharmaceutique lors de la mise au point d'une FOL (défaut de stabilité, mise au point du goût) en font une forme coûteuse pour l'AM et les patients [24]. Le coût élevé d'un médicament peut limiter ou retarder l'accès des patients au traitement, en particulier dans les pays en voie de développement et diminuer l'observance médicamenteuse [25,26]. Enfin, la courte date de péremption des FOL, responsable d'un gaspillage important, ainsi que les conditions de stockage (volume important, conditions de stockage) contribuent à augmenter le coût des traitements par FOL.

### 3.2. Forme orale solide

Selon l'EMA, les FOS monodoses, plus stables, plus transportables et mieux adaptées au mode de vie des adolescents et des enfants en âge scolaire, sont préférables à la FOL dès l'âge de 6 ans, ou dès l'âge de 3 ans chez les enfants atteints de maladies chroniques et recevant plusieurs médicaments, qui devraient être entraînés à avaler des FOS le plus tôt possible [3,27]. En effet, l'utilisation de FOL chez ces enfants implique souvent l'administration de volumes excessifs et entraîne un risque mal évalué d'interactions physiques ou chimiques entre différentes FOL administrées simultanément (ex. interaction entre les excipients d'une FOL et le principe actif d'une autre FOL pouvant conduire à une dégradation ou à une modification de l'absorption du principe actif). D'autre part, les FOS sont composées d'excipients plus neutres et en moindre quantité que les FOL. Certains agents sucrants (aspartame, lactose) peuvent toutefois provoquer des intolérances chez les enfants atteints de maladies métaboliques. La FOS permet également la modification de la cinétique d'absorption du principe actif en vue d'optimiser des fréquences d'administration, avec un impact attendu sur l'observance médicamenteuse [3]. Le risque pour l'enfant de croquer la FOS et les conséquences sur la cinétique du principe actif doit cependant être envisagé. Les FOS innovantes, de petite taille, semblent limiter ce risque. Enfin, parce que leur mise au point galénique est simple et identique à celle de l'adulte, les FOS sont plus faciles à développer pour l'industrie pharmaceutique et par conséquent moins coûteuses pour l'AM et les patients [24,28]. Les facilités de transport, de stockage et de dispensation des FOS par rapport aux FOL contribuent également à réduire les coûts de prise en charge pour l'AM. Les FOS innovantes sont cependant plus coûteuses que les FOS traditionnelles.

## 4. Facteurs limitant l'utilisation des FOS

### 4.1. Difficultés à avaler pour les jeunes enfants

L'une des premières réflexions intervenant dans le choix d'une forme pharmaceutique en pédiatrie est celle de la sécurité d'administration. Afin d'évaluer la sécurité d'utilisation des

comprimés à croquer, Michèle et al. ont conduit une revue de la littérature sur les accidents par aspiration de corps étrangers chez l'enfant publiés entre 1966 et 1999 [29]. Sur 34 séries regroupant 10 821 cas, seules 2 comprenaient des cas d'aspiration de comprimés. La première avait rapporté un cas unique, sans préciser la nature du comprimé ou l'âge de l'enfant, parmi 234 accidents d'inhalation chez des enfants de moins de 16 ans. La seconde avait recensé 1130 cas d'inhalation de corps solides survenus aux États-Unis chez des enfants de 0 à 3 ans. Parmi les 41 décès décrits dans cette série, 5 étaient « dus à des médicaments tels que les comprimés ». Si l'aspiration de comprimés n'est pas une cause majeure d'accident d'aspiration chez l'enfant, la crainte de ce type d'accident peut expliquer l'impopularité des FOS en pédiatrie. Selon l'EMA, davantage de données sur la sécurité des FOS en fonction de l'âge de l'enfant et de la taille de la FOS sont indispensables pour orienter le développement des FOS innovantes adaptées à l'enfant et proposer des recommandations en pédiatrie clinique [1].

Il est communément admis que l'enfant est capable d'avaler des comprimés à partir de l'âge de 6 ans [3,10]. Plusieurs études ont toutefois montré que les enfants en étaient capables bien avant cet âge, le plus jeune âge rapporté étant de 6 mois [5,6,27,30–32]. Des techniques comportementales ayant pour objectif d'apprendre aux enfants à avaler des FOS, recommandées par l'EMA, sont maintenant bien décrites et ont montré leur efficacité à long terme chez les enfants atteints de maladie chronique [1,3]. Certains enfants restent cependant incapables d'avaler des comprimés malgré l'utilisation de ces techniques [32]. Les troubles psychiatriques, de la déglutition, l'expérience personnelle ou le contexte familial influencent fortement la capacité à avaler des FOS et expliquent les fortes variabilités inter-individuelles [3]. Yeung et Wong, recueillant l'âge de passage d'une FOL antirétrovirale vers une FOS chez 92 enfants (7,3 ans, [2–6,6–8]), ont montré que plus l'âge d'instauration d'un traitement antirétroviral sous forme liquide était précoce, plus le délai avant le passage vers une FOS était long ( $p = 0,051$ ) [30]. L'apprentissage est également plus facile et plus court si l'enfant est naïf de toute expérience négative avec des FOS [32]. La forme et la taille des FOS jouent également un rôle fondamental dans l'acceptation du solide par l'enfant [33]. Dans son guide pour le développement de médicaments destinés à l'usage pédiatrique publié en 2011, l'EMA recommandait des tailles pour l'acceptabilité des FOS en fonction des groupes d'âge (tableau I) [34]. Si ces recommandations n'ont pas été reportées dans la version de 2013 en raison du manque de données cliniques, il est à noter que la taille maximale proposée pour les enfants de 2 à 5 ans correspondait à la taille des FOS innovantes mini-comprimés développées par l'industrie pharmaceutique (< 5 mm). Dans cette version de 2013, l'EMA recommandait finalement l'utilisation de comprimés aussi petits que possibles [1].

Enfin, bien que très courantes au domicile et dans les services de soins hospitaliers, les pratiques de broyage des comprimés

**Tableau I**  
Taille acceptable des comprimés en fonction de l'âge de l'enfant.

Classes d'âges	Groupes d'âge (années)	Tailles de comprimés recommandées (mm)
Enfants en âge préscolaire	2–5	3–5
Enfants en âge scolaire	6–11	5–10
Adolescents	12–17	10–15
Adultes	> 18	> 15

Recommandations 2011 de l'European Medicines Agency [34].

ou d'ouverture des gélules comportent des risques d'erreurs de préparation, de perte de stabilité du principe actif, ou encore de modification des paramètres pharmacocinétiques du principe actif [35]. L'étude de Best et al. a montré que le broyage des comprimés de lopinavir/ritonavir (Kaletra<sup>®</sup>) diminuait de 45 % l'exposition (aire sous la courbe) au lopinavir et de 47 % l'exposition au ritonavir par rapport à la prise du comprimé entier ( $p = 0,003$  et  $0,006$ ) [36]. D'autre part, sectionner les comprimés peut également conduire à des variations importantes de la dose administrée, y compris pour des comprimés sécables [37]. Ces variations de dose sont d'autant plus significatives d'un point de vue clinique que l'index thérapeutique du médicament est étroit. Les manipulations de FOS ne sont pas recommandées et doivent être utilisées en dernier recours. Des FOS adaptées à la pédiatrie, donc avalables en entier par l'enfant, devraient permettre d'éviter ces pratiques.

#### 4.2. Manque de flexibilité des dosages

La seconde limite à l'utilisation des FOS, la plus souvent invoquée par les professionnels, est le manque de flexibilité des dosages disponibles des FOS [1,10,33]. Alors que les FOL sont conçues pour permettre un dosage précis des posologies prescrites qui peuvent varier d'un facteur 100 sur l'ensemble de la population pédiatrique [38], les FOS classiques ont été développées pour répondre aux besoins de la population adulte. Une étude observationnelle réalisée par notre équipe en collaboration avec l'hôpital pédiatrique de Birmingham (BCH, UK) a estimé la proportion de FOL dispensées chez l'enfant ayant un équivalent FOS avec :

- un dosage acceptable au vu des doses prescrites ;
- une taille acceptable par rapport à l'âge de l'enfant, d'après les recommandations 2011 de l'EMA (tableau I) [28,34].

Le dosage de la FOS était considéré comme acceptable lorsqu'il correspondait exactement à la dose prescrite, ou après une éventuelle adaptation de la dose par un pharmacien hospitalier. Parmi 476 FOL dispensées pendant une semaine (7–13 janvier 2013) au BCH, 90 % ( $n = 440$ ) étaient disponibles dans une FOS commercialisée, dont 86 % ( $n = 379$ ) avec un dosage acceptable par rapport aux doses prescrites (56 % à la dose prescrite et 38 % après ajustement). Ces résultats suggèrent que le dosage n'est pas une limite majeure à

l'utilisation des FOS en pédiatrie. À l'inverse, la taille des FOS était une limite importante à leur utilisation, en particulier chez les enfants de moins de 6 ans. En effet, seulement la moitié ( $n = 195$ ) des FOS disponibles dans un dosage acceptable avait une taille acceptable. Cependant, chez les enfants de plus de 6 ans, la proportion de FOS avec un dosage et une taille acceptable atteignait 61 % (152/249). Enfin, une étude économique a montré que les coûts évitables par la substitution des FOL par des FOS acceptables en termes de dose et de taille étaient de 5000 £ (6000 €) et 9000 £ (11 000 €) respectivement pour l'hôpital et l'officine, en une semaine et pour un seul hôpital.

## 5. Acceptabilité des formes orales en pédiatrie et observance médicamenteuse : essais cliniques randomisés contrôlés

Le taux d'observance médicamenteuse chez l'enfant, estimé à environ 50 %, est très inférieur à celui observé chez l'adulte, avec des répercussions importantes sur la fréquence des hospitalisations et la morbidité [2,39,40]. Des facteurs très spécifiques à l'enfant influencent l'observance thérapeutique, parmi lesquels l'acceptabilité de la forme pharmaceutique semble jouer un rôle central [12,41]. Les caractéristiques des formes orales connues pour influencer l'acceptabilité chez l'enfant sont, pour les FOL, le goût, la texture et les volumes à avaler et, pour les FOS, la taille et la forme du médicament [30]. Les conditions pathologiques de l'enfant peuvent également modifier l'acceptabilité d'une forme orale. La préférence des soignants, leur perception de la maladie et la scolarisation de l'enfant conditionnent également l'observance [12]. Enfin, la triade prescripteur-soignant/parents/enfant complique l'interprétation des problèmes d'observance médicamenteuse [42].

### 5.1. Premiers essais sur les FOS classiques en pédiatrie

Les premiers essais contrôlés ayant évalué l'influence de la forme orale sur l'acceptabilité et l'observance en pédiatrie ont été publiés dans les années 1990. L'essai randomisé en plan croisé de Cloyd et al. a comparé l'acceptabilité des formes microgranules et sirop du valproate, administrées pendant 2 périodes de 7 jours chez 12 enfants épileptiques âgés de 5 à 16 ans [43]. Trois quarts des soignants (9/12) et des enfants (9/12) préféraient les microgranules au sirop. D'après les soignants, les microgranules étaient plus faciles à administrer et permettaient à l'enfant de prendre seul son traitement (forme monodose). L'essai randomisé également en plan croisé de McCrindle et al. a comparé l'influence de deux formes orales de cholestyramine, poudre à diluer ou comprimé, administrées pendant 2 périodes de 8 semaines, sur l'acceptabilité et l'observance médicamenteuse chez 40 enfants âgés de 10 à

18 ans [44]. Les résultats ont montré que 82 % des enfants préféraient les comprimés, malgré leur taille importante (19 mm). L'observance avait été significativement supérieure avec le comprimé, aussi bien en proportion de prises effectives par rapport aux prises théoriques ( $61 \pm 31$  % versus  $50 \pm 30$  %,  $p = 0,01$ ) qu'en nombre de doses journalières reçues ( $p = 0,02$ ). Aucune relation n'avait été trouvée entre le degré d'observance et la perception de la maladie, les antécédents ou les attitudes de l'enfant. Dans l'essai en bras parallèles d'Ellerbeck et al., 400 enfants âgés de 2 mois à 5 ans avec un diagnostic de pneumonie avaient reçu aléatoirement une forme sirop ( $n = 200$ ), poudre ( $n = 100$ ) ou comprimé ( $n = 100$ ) de cotrimoxazole pendant 4 jours [45]. Le risque de manquer au moins deux doses, autoévalué par les soignants, avait été supérieur avec la poudre ou les comprimés qu'avec le sirop (poudre vs sirop : OR = 3,1,  $p < 0,01$ ; comprimé vs sirop : OR = 5,2,  $p > 0,001$ ). Cependant, aucune différence significative n'avait été trouvée lors du comptage des doses non administrées à la fin du traitement. Enfin, plus récemment, Anshah et al. ont comparé l'observance médicamenteuse de la chloroquine chez 301 jeunes enfants (0 à 5 ans) ayant reçu une forme comprimé préconditionnée ( $n = 155$ ) ou sirop ( $n = 144$ ) de manière randomisée pendant 6 semaines [24]. L'observance était définie comme le respect exact de la prescription en termes de dose et de fréquence d'administration sur toute la durée du traitement et était évaluée au moyen d'un questionnaire destiné aux soignants. Seuls 42 % des soignants ayant administré la forme sirop étaient observants contre 91 % pour la forme comprimé ( $p < 0,001$ ). Les soignants, qui préféraient les comprimés pour 62 % d'entre eux, ont rapporté que les comprimés étaient plus faciles à administrer et réduisaient le risque d'erreur de mesure. Les résultats des études de Cloyd, McCrindle et Anshah sont en faveur de la FOS comparativement aux autres formes orales évaluées (sirop et poudre à diluer) pour l'observance médicamenteuse et les préférences des enfants et des soignants. Une plus grande autonomie de l'enfant, due à une meilleure transportabilité de la FOS et un préconditionnement monodose, un gain de temps pour les soignants au moment de la préparation du médicament avec une amélioration des relations parents/enfant, ainsi que l'optimisation des fréquences d'administration pourraient expliquer l'amélioration de l'observance médicamenteuse observée chez les enfants traités par une FOS par rapport aux autres formes orales [41,43,46]. Aucun accident d'inhalation des FOS n'a été rapporté au cours des études décrites qui étaient toutefois de petite taille. Finalement, seuls les résultats d'Ellerbeck étaient en faveur de la FOL. Cette étude concernait toutefois un traitement à court terme (4 jours) et l'amélioration de l'observance n'était pas systématiquement retrouvée en fonction de la méthode de mesure [45].

Cloyd et McCrindle se sont également intéressés aux profils pharmacocinétiques des différentes formes orales. Leurs résultats ont montré que les formes comparées offraient

des profils similaires [43]. D'autre part, bien que les pratiques d'administration ne soient pas clairement précisées, les comprimés semblent avoir été correctement avalés dans ces deux études. À l'inverse, une des limites majeures des études d'Ellerbeck et al. [45] et Ansah et al. [24] est qu'il était conseillé aux soignants d'écraser les comprimés avant de les diluer dans du miel ou du sucre, sans évaluer ou discuter les conséquences de ces manipulations sur les profils d'absorption et de distribution des principes actifs et sur l'efficacité et la sécurité du médicament.

## 5.2. Essais récents sur les FOS innovantes

Plus récemment, l'apparition de FOS innovantes adaptées à l'enfant a conduit les experts pédiatriques à évaluer l'acceptabilité de ces FOS. Après les résultats d'une première étude non randomisée de Thomson et al. [7], qui montraient que les mini-comprimés (3 mm) étaient bien acceptés par les enfants d'âge préscolaire (2–6 ans), deux études randomisées contrôlées en plan croisé publiées en 2013 ont évalué l'acceptabilité de ces mini-comprimés. L'étude allemande de Klingmann et al. a comparé l'acceptabilité d'une forme mini-comprimé de placebo (2 mm) versus sirop de glucose (3 mL) chez 306 enfants âgés de 6 mois à 5 ans [5]. Chaque forme était administrée une fois, dans un ordre randomisé, avec un intervalle de 10 minutes entre deux administrations. Contrairement à l'hypothèse de recherche, l'acceptabilité des mini-comprimés, évaluée par les investigateurs au moment de l'administration, était significativement supérieure à celle du sirop ( $p < 0,0001$ ). La capacité à avaler était également supérieure avec les mini-comprimés ( $p = 0,002$ ). Ces résultats étaient observés pour chaque catégorie d'âge pédiatrique, avec une amélioration notable de l'acceptabilité des mini-comprimés dès l'âge de 1 an. Aucune fausse route n'a été rapportée, à l'exception de deux enfants ayant toussé, sans impact clinique (groupe [0,5–1 an]). L'étude hollandaise de van Riet-Nales et al. a comparé l'acceptabilité, évaluée par les parents au moyen d'une échelle visuelle analogique, et la préférence de 4 formes orales de placebo : mini-comprimés (4 mm), poudre, sirop et suspension [6]. Chaque forme a été administrée successivement 2 fois par jour pendant 4 jours chez 148 enfants âgés de 1 à 4 ans. En raison d'un effet période de la forme précédemment administrée sur les critères d'évaluation, seules les données concernant le premier jour d'administration ont été analysées. L'acceptabilité et le nombre de prises correctement avalées étaient significativement supérieures avec les mini-comprimés par rapport aux formes poudre, suspension et sirop ( $p < 0,001$ ). Les parents et les enfants préféraient les autres formes orales à la poudre ( $p > 0,001$ ) et les parents semblaient également préférer les mini-comprimés au sirop ( $p = 0,082$ ) et à la suspension ( $p = 0,042$ ). Aucune fausse route n'était survenue au cours de cette étude.

Ces études suggèrent que les FOS innovantes, et notamment les mini-comprimés, sont bien acceptées par les enfants et les parents comparativement aux FOL, sans entraîner de risque d'inhalation, y compris chez de très jeunes enfants (dès 6 mois dans l'étude de van Riet-Nales et al. [6]). Toutefois, l'acceptabilité de ces FOS a été mesurée chez des enfants peu ou pas malades, pour des durées d'administration très courtes. Les résultats encourageants de ces premières études devraient favoriser la mise en place d'essais plus longs chez des enfants malades afin de comparer l'observance entre FOL et FOS innovantes, ou FOS traditionnelles de taille adaptée.

## 6. Conclusion

Les résultats des essais cliniques randomisés ayant évalué l'acceptabilité et l'observance des formes orales en pédiatrie et identifiés lors de cette revue de la littérature semblent être en faveur des FOS. Ces dernières, lorsque leur taille est adaptée, seraient mieux acceptées par les enfants, y compris très jeunes, et plus faciles à administrer pour les soignants par rapport aux FOL. Une plus grande autonomie de l'enfant, une meilleure transportabilité du médicament, un conditionnement monodose, un gain de temps pour les soignants au moment de l'administration pourraient expliquer une plus grande observance médicamenteuse chez les enfants traités par une FOS. La bonne acceptabilité des FOS par les enfants et les soignants par rapport aux FOL a été récemment confirmée avec les mini-comprimés, FOS innovantes dont la taille est adaptée à l'usage pédiatrique. Des études sur des durées d'administration plus longues sont attendues pour évaluer l'influence des FOS innovantes sur l'observance thérapeutique en pédiatrie. D'autre part, la poursuite des investigations sur l'acceptabilité et l'observance des formes orales en pédiatrie par des études randomisées permettrait d'envisager l'utilisation de FOS chez les plus jeunes enfants, aucune FOS innovante ne disposant à ce jour d'une AMM chez l'enfant de moins de 6 ans. Toutefois, la FOL reste indispensable en pédiatrie pour satisfaire aux besoins des très jeunes enfants ayant des difficultés à avaler des formes solides et permet de répondre aux très faibles doses destinées aux plus petits. Une revue systématique de la littérature permettra de vérifier la tendance observée dans les essais identifiés au cours de cette première revue.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] World Health Organization. Report of the informal expert meeting on dosage forms of medicines for children. Geneva, Switzerland: WHO Headquarters; 2009.

- [2] Salunke S, Hemenstall J, Kendall R, et al. European Paediatric Formulation Initiative's (EuPFI) 2nd conference commentary – Formulating better medicines for children. *Int J Pharm* 2011;419:235–9.
- [3] European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use; 2013 [EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/07/WC500147002.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf).
- [4] Sam T, Ernest TB, Walsh J, et al. A benefit–risk approach towards selecting appropriate pharmaceutical dosage forms – an application for paediatric dosage form selection. *Int J Pharm* 2012;435:115–23.
- [5] Klingmann V, Spomer N, Lerch C, et al. Favorable acceptance of mini-tablets compared with syrup: a randomized controlled trial in infants and preschool children. *J Pediatr* 2013;163:1728–32.
- [6] van Riet-Nales DA, De Neef BJ, Schobben AF, et al. Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. *Arch Dis Child* 2013;98:725–31.
- [7] Thomson SA, Tuleu C, Wong IC, et al. Minitablets: new modality to deliver medicines to preschool-aged children. *Pediatrics* 2009;123:e235–8.
- [8] Zajicek A, Fossler MJ, Barrett JS, et al. A report from the pediatric formulations task force: perspectives on the state of child-friendly oral dosage forms. *AAPS J* 2013;15:1072–81.
- [9] Stoltenberg I, Winzenburg G, Breitkreutz J. Solid oral dosage forms for children – formulations, excipients and acceptance issues. *Eur Industrial Pharm* 2011;8:4–7.
- [10] Standing JF, Tuleu C. Paediatric formulations – getting to the heart of the problem. *Int J Pharm* 2005;300:56–66.
- [11] Cram A, Breitkreutz J, Desset-Brethes S, et al. Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. *Int J Pharm* 2009;365:1–3.
- [12] Winnick S, Lucas DO, Hartman AL, et al. How do you improve compliance? *Pediatrics* 2005;115:e718–24.
- [13] Shehab N, Lewis CL, Streetman DD, et al. Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10:256–9.
- [14] Zuccotti GV, Fabiano V. Safety issues with ethanol as an excipient in drugs intended for pediatric use. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:499–502.
- [15] Levesque H, Moore N, Courtois H. Reporting adverse drug reactions by proprietary name. *Lancet* 1991;338:393.
- [16] Turner MA, Duncan J, Shah U, et al. European study of neonatal exposure to excipients: an update. *Int J Pharm* 2013;457:357–8.
- [17] Salunke S, Giacoia G, Tuleu C. The Safety and toxicity of excipients for paediatrics (STEP) database. Part 1 – A need assessment study. *Int J Pharm* 2012;435:101–11.
- [18] Salunke S, Brandys B, Giacoia G, et al. The Safety and toxicity of excipients for paediatrics (STEP) database. Part 2 – The pilot version. *Int J Pharm* 2013;457:310–22.
- [19] Kaushal R, Goldmann DA, Keohane CA, et al. Adverse drug events in pediatric outpatients. *Ambul Pediatr* 2007;7:383–9.
- [20] The French Drug Agency. Management of medication errors associated with the use of delivery devices for orally ingested liquid drugs; 2013, [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/202d871e1bdcead7004ad0d7b07e2f4d.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/202d871e1bdcead7004ad0d7b07e2f4d.pdf).
- [21] Schillie SF, Shehab N, Thomas KE, et al. Medication overdoses leading to emergency department visits among children. *Am J Prev Med* 2009;37:181–7.
- [22] Bailey SC, Pandit AU, Yin S, et al. Predictors of misunderstanding pediatric liquid medication instructions. *Fam Med* 2009;41:715–21.
- [23] Yin HS, Mendelsohn AL, Wolf MS, et al. Parents' medication administration errors: role of dosing instruments and health literacy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:181–6.
- [24] Ansah EK, Gyapong JO, Agyepong IA, et al. Improving adherence to malaria treatment for children: the use of pre-packed chloroquine tablets vs chloroquine syrup. *Trop Med Int Health* 2001;6:496–504.
- [25] Iseanalumhe AE, Oviawe O. Polypharmacy: its cost burden and barrier to medical care in a drug-oriented health care system. *Int J Health Serv* 1988;18:335–42.
- [26] Matsui D, Joubert GI, Dykxhoorn S, et al. Compliance with prescription filling in the pediatric emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:195–8.
- [27] Wright L, Woodcock JM, Scott R. Conditioning children when refusal of oral medication is life threatening. *Pediatrics* 1969;44:969–72.
- [28] Lajoinie A, Henin E, Kassai B, et al. Solid oral forms availability in children: a cost saving investigation. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:1080–9.
- [29] Michele TM, Knorr B, Vadas EB, et al. Safety of chewable tablets for children. *J Asthma* 2002;39:391–403.
- [30] Yeung VW, Wong IC. When do children convert from liquid antiretroviral to solid formulations? *Pharm World Sci* 2005;27:399–402.
- [31] Blount RL, Dahlquist LM, Baer RA, et al. A brief, effective method for teaching children to swallow pills. *Behav Ther* 1984;15:381–7.
- [32] Czyzewski DI, Runyan RD, Lopez MA, et al. Teaching and maintaining pill-swallowing in HIV-infected children. *AIDS Read* 2000;10:88–95.
- [33] Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:674–6.
- [34] European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use; 2011 [EMA/CHMP/QWP/18157/2011].
- [35] Fontan JE, Mille F, Brion F, et al. L'administration des médicaments à l'enfant hospitalisé. *Arch Pediatr* 2004;11:1173–84.
- [36] Best BM, Capparelli EV, Diep H, et al. Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir crushed versus whole tablets in children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;58:385–91.
- [37] Richey RH, Shah UU, Peak M, et al. Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to paediatric practice but is not supported by guidelines or evidence. *BMC Pediatr* 2013;13:81.
- [38] Rocchi F, Tomasi P. The development of medicines for children. Part of a series on pediatric pharmacology, guest edited by Gianvincenzo Zuccotti, Emilio Clementi, and Massimo Molteni. *Pharmacol Res* 2011;64:169–75.
- [39] Matsui DM. Drug compliance in pediatrics. Clinical and research issues. *Pediatr Clin N Am* 1997;44:1–14.
- [40] Beardon PH, McGilchrist MM, McKendrick AD, et al. Primary non-compliance with prescribed medication in primary care. *BMJ* 1993;307:846–8.
- [41] Chappuy H, Patteau G, Treluyer JM, et al. Posologie des médicaments et observance. *Arch Pediatr* 2009;16:968–9.
- [42] Sanz EJ. Concordance and children's use of medicines. *BMJ* 2003;327:858–60.



- 
- [43] Cloyd JC, Kriel RL, Jones-Saete CM, et al. Comparison of sprinkle versus syrup formulations of valproate for bioavailability, tolerance, and preference. *J Pediatr* 1992;120:634–8.
- [44] McCrindle BW, O'Neill MB, Cullen-Dean G, et al. Acceptability and compliance with two forms of cholestyramine in the treatment of hypercholesterolemia in children: a randomized, crossover trial. *J Pediatr* 1997;130:266–73.
- [45] Ellerbeck E, Khallaf N, El Ansary KS, et al. Caretaker compliance with different antibiotic formulations for treatment of childhood pneumonia. *J Trop Pediatrics* 1995;41:103–8.
- [46] Goode M, McMaugh A, Crisp J, et al. Adherence issues in children and adolescents receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS Care* 2003;15:403–8.